

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОЙ ЗАЩИТЫ
РЕСПУБЛИКИ МОЛДОВА
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕСИТЕТ
МЕДИЦИНЫ И ФАРМАЦИИ ИМ. Н. ТЕСТЕМИЦАНУ**

**М Е Д И Ц И Н С К А Я
П А Т О Ф И З И О Л О Г И Я**

Часть II

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ В ОРГАНАХ И СИСТЕМАХ

Лекционный курс

Под. ред. проф. В.Лутан

*Кишинев
2006*

УДК 616-092 (075.8)

Рекомендовано к печати решением Центрального методического Совета ГУМФ им. Н.Тестемицану Республики Молдова от 15 февраля 2000 г

Авторы: В.Лутан, П.Казаку, А.Яровой, В.Гафенку,
Е.Борш, С.Тодираш, А.Вишневский,

Рецензенты:

В.Вовк, доктор хабилитат медицинских наук, профессор
А. Кривой, доктор хабилитат биологических наук, профессор

В подготовке к изданию учебника приняли участие доц. Т. Зорькина и студенты Государственного Университета медицины и фармации им. Н.Тестемицану: Е.Цивиренко, Т.Кожокарь, А. Кавлак, Л.Чеботарь, В.Козак, Л.Орманжи

Настоящий учебник является продолжением «Медицинской патофизиологии. Часть I. Общая нозология. Типические патологические процессы». В лекционном курсе изложена общая характеристика (этиология, патогенез, проявления, последствия) и специфические особенности типических патологических процессов, локализованных в различных органах и системах организма.

СОДЕРЖАНИЕ

29. Патофизиология центральной нервной системы (доц. Е.Борш).....
29.1. Нарушение функций нейрона и синаптической передачи.
<i>29.1.1. Нарушение возбудимости нейрона</i>
<i>29.1.2. Нарушение синаптической передачи.</i>
29.2. Нарушение функции чувствительного восприятия. Нарушения чувствительности.
29.3. Нарушение двигательных функций центральной нервной системы
29.4 Нарушения болевого восприятия и функций ноцицептивной и антиноцицептивной систем
<i>29.4.1. Боль</i>
<i>29.4.2. Ноцицепция</i>
<i>29.4.3. Патогенез патологической боли</i>
<i>29.4.4. Антиноцицептивная система</i>
<i>29.4.5. Патология ноцицепции</i>
29.5. Нарушения функции вегетативной нервной системы
29.6. Нарушения сна
29.7. Нарушения сознания
29.8. Нарушения высшей нервной деятельности. Неврозы
29.9. Нарушения ликворогенеза и ликвородинамики
30. Патофизиология эндокринных желез (проф. В. Лутан)
30.1. Патофизиология гипофиза
<i>30.1.1. Гипо- и гиперсекреция соматотропного гормона</i>
<i>30.1.2. Гипо- и гиперсекреция адренокортикотропного гормона</i>
<i>30.1.3. Гипо- и гиперсекреция тиреотропного гормона</i>
<i>30.1.4. Гипо- и гиперсекреция гонадотропных гормонов</i>
30.2. Патофизиология надпочечных желез
<i>30.2.1. Гипо- и гиперсекреция глюкокортикоидных гормонов</i>
<i>30.2.2. Гипо- и гиперсекреция минералокортикоидных гормонов</i>
30.3. Патофизиология щитовидной железы
<i>30.3.1. Гипосекреция тиреоидных гормонов</i>
<i>30.3.2. Гиперсекреция тиреоидных гормонов</i>
30.4. Патофизиология паратиroidальных желез
<i>30.4.1. Гипосекреция паратгормона</i>
<i>30.4.2. Гиперсекреция паратгормона</i>
30.5. Патофизиология половых желез
<i>30.5.1. Гипосекреция эстрогенов</i>
<i>30.5.2. Гиперсекреция эстрогенов</i>
<i>30.5.3. Гипосекреция прогестерона</i>
30.6. Патофизиология островков Лангерганса
<i>30.6.1. Инсулиновая недостаточность</i>
<i>30.6.2. Инсулиновая резистентность</i>
31. Патофизиология системы крови (проф. П.Казаку)
31.1. Изменения общего объема крови
31.2. Типические патологические процессы и реактивные изменения в системе эритроцитов
31.3. Типические патологические процессы и реактивные изменения в системе лейкоцитов

32. Патофизиология жидкостно-свертывающего равновесия (проф. П.Казаку)

32.1. Гиперкоагуляция. Тромботический синдром.

32.1.1. Тромбоз

32.1.2. Тромботический синдром

32.2. Гипокоагуляция. Геморрагические синдромы

32.2.1. Геморрагические синдромы сосудистого происхождения

32.2.2. Гемморрагические синдромы тромбоцитарного происхождения

32.2.3. Гемморрагические синдромы плазматического происхождения

32.2.4. Гемморрагические синдромы, обусловленные избыточной активностью противосвертывающей системы

32.2.5. Гемморрагические синдромы, обусловленные избыточной активностью фибринолитической системы

32.2.6. Коагулопатии, обусловленные избыточным потреблением некоторых факторов свертывания

32.2.6.1. Принципы лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)

32.2.6.2. Обязательные тесты для обнаружения синдрома ДВС

33. Патофизиология сердечно-сосудистой системы (доц. А.Яровой)

33.1 Сердечная недостаточность

33.1.1 Сердечная недостаточность при повреждениях миокарда

33.1.2 Сердечная недостаточность при нарушениях диастолического Наполнения

33.1.3 Нарушение коронарного кровообращения

Коронарогенная сердечная недостаточность

33.1.3.1 Механизмы повреждения миокарда при коронарной недостаточности

33.1.3.2 Эффекты постокклюзионной реперфузии миокарда

33.1.3.3 Недостаточность кровообращения при коронарогенной сердечной Недостаточности

33.1.4 Сердечная недостаточность при функциональной перегрузке сердца

33.1.4.1 Функциональная перегрузка сердца

33.1.4.2 Механизмы компенсации при недостаточности функции сердца

33.1.5 Основные патогенетические факторы сердечной недостаточности

33.1.5.1 Нарушение энергетического обеспечения кардиомиоцитов

33.1.5.2 Повреждение мембранных аппаратов и ферментных систем кардиомиоцитов

33.1.5.3 Нарушение водно-электролитного баланса кардиомиоцитов

33.1.5.4 Расстройство нервно-гуморальной регуляции сердца

33.2 Патологические процессы в эндокарде.

Нарушение внутрисердечной гемодинамики

33.2.1 Митральная недостаточность

33.2.2 Митральный стеноз

33.2.3 Аортальная недостаточность

33.2.4 Стеноз аорты

33.2.5 Недостаточность трехстворчатого клапана

33.2.6 Стеноз правого атриовентрикулярного отверстия

33.2.7 Врожденные пороки сердца

33.3 Нарушения ритма сердца

33.3.1 Аритмии сердца при нарушении автоматизма синусового узла

33.3.2 Аритмии при нарушении возбудимости сердечной мышцы.

Экстрасистолии

33.3.3 Аритмии сердца при нарушении проведения импульса

33.4 Недостаточность кровообращения в результате уменьшения притока крови к сердцу

33.5 Патологические процессы в кровеносных сосудах. Нарушение кровообращения вследствие сосудистой недостаточности

33.5.1 Системная артериальная гипертензия (АГ)

33.5.1.1 Первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия (ЭАГ)

33.5.1.2 Вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия

33.5.2 Гипертензия малого круга кровообращения

33.5.3 Артериальная гипотензия

33.5.3.1 Патологическая артериальная гипотензия

34. Патофизиология внешнего дыхания (проф. В. Лутан)

34.1. Нарушения легочной вентиляции

34.1.1. Этиология и общий патогенез нарушений легочной вентиляции

34.1.1.1. Общие патологические процессы и изменения состава крови

34.1.1.2. Патологические процессы в дыхательной рефлекторной цепи

34.1.1.3. Патологические процессы, протекающие в грудной клетке

Экстрапаренхимальная легочная рестрикция

34.1.1.4. Патологические процессы в паренхиме лёгких

Инtrapаренхимальная легочная рестрикция

34.1.1.5. Обструкция верхних воздухоносных путей

34.1.1.6 Обструкция нижних воздухоносных путей

34.1.2. Проявления и последствия нарушений легочной вентиляции

34.2. Нарушения диффузии газов в лёгких

34.2.1.Этиология и общий патогенез нарушений альвеоло-капиллярной диффузии

34.3. Нарушения гемоперфузии лёгких

34.3.1. Эtiология и общий патогенез нарушений легочной перфузии

34.4 Нарушения транспорта газов

34.4.1. Эtiология и общий патогенез нарушений транспорта кислорода и углекислого газа

35. Патофизиология пищеварительной системы (доц. В.Гафенку)

35.1 Нарушение пищевой мотивации

35.2 Нарушения жевания

35.3 Нарушения слюноотделения

35.4 Нарушения глотания. Дисфагия

35.5 Нарушения секреторной функции желудка

35.6 Нарушение тонуса и моторики желудка

35.7 Желудочный химостаз. Дуодено-гастральный рефлюкс

35.8 Тошнота. Рвота физиологическая и патологическая

35.9 Нарушение защитных (противоязвенных) функций желудка.

35.10 Нарушения функции поджелудочной железы

35.11 Нарушение секреции и выделения желчи.

35.12 Нарушения функции тонкого кишечника

35.13 Нарушения моторики тонкого кишечника

35.14 Нарушения функции толстого кишечника

36. Патофизиология печени (проф. П.Казаку)

36.1 Печеночная недостаточность

36.1.1 Эtiология печеночной недостаточности

36.1.2 Классификация печеночной недостаточности

36.1.3 Патогенез печеночной недостаточности

36.1.4 Экспериментальное изучение печеночной недостаточности

36.1.5 Нарушение метаболический функций при печеночной недостаточности

- 36.2 Нарушения образования и секреции желчи**
- 36.3 Холестаз**
- 36.4 Холемия**
- 36.5 Ахолия**
- 36.6 Желтухи и гипербилирубинемии**
- 36.7 Холелитиаз**
- 36.8 Нарушение антитоксической функции печени**
- 36.9 Печеночная кома**

- 37. Патофизиология почек (доц. С.Тодираш, доц. А.Вишневский)**
 - 37.1. Нарушения клубочковой фильтрации**
 - 37.2. Нарушения канальцевой реабсорбции**
 - 37.3. Нарушения канальцевой секреции**
 - 37.4. Нарушения выведения мочи**
 - 37.5. Нарушения эндокринной функции почек.**
 - 37.6. Почечная недостаточность**

Патофизиология центральной нервной системы.

29.1. Нарушение функций нейрона и синаптической передачи.

29.1.1. Нарушение возбудимости нейрона

29.1.2. Нарушение синаптической передачи.

29.2. Нарушение функции чувствительного восприятия. Нарушения чувствительности.

29.3. Нарушение двигательных функций центральной нервной системы

29.4 Нарушения болевого восприятия и функций ноцицептивной и антиноцицептивной систем

29.4.1. Боль

29.4.2. Ноцицепция

29.4.3. Патогенез патологической боли

29.4.4. Антиноцицептивная система

29.4.5. Патология ноцицепции

29.5. Нарушения функции вегетативной нервной системы

29.6. Нарушения сна

29.7. Нарушения сознания

29.8. Нарушения высшей нервной деятельности. Неврозы

29.9. Нарушения ликворогенеза и ликвородинамики

29.1.1. Нарушение возбудимости нейрона

Возбудимость клетки – это свойство отвечать возбуждением на воздействие какого-либо стимула. Стимул представляет собой мгновенную модификацию энергии приходящей из внутренней или внешней среды. Стимул увеличивает проницаемость клеточной мембранны, приводя к ее деполяризации, формированию потенциала действия и, в итоге, вызывая *возбуждение* клетки. Количественным выражением возбудимости служит минимальное значение стимула, способное вызвать возбуждение (порог возбудимости). Возбудимость является свойством, обратным потенциалу покоя – гиперполяризация уменьшает возбудимость до запредельного торможения (*гиперполяризационное торможение*), в то время как снижение потенциала действия до определенного, надкритического значения, повышает возбудимость клетки.

Этиология. Нарушение возбудимости нейрона может быть вызвано повреждением его клеточной мембранны под действием различных **экзогенных** (механические воздействия, ионизирующее излучение, пониженная или повышенная температура, электрический ток, химические вещества, биологические факторы, нейротропные токсины – столбнячный, ботулинический; психогенные факторы) и **эндогенных факторов** (дисметаболизмы, дизоксии, дисгемостазии, нарушения перфузии, иммунные и ферментативные процессы в органах и тканях).

Патогенез. Одним из основных патогенетических механизмов нарушения возбудимости считается **энергетический дефицит**, выражающийся в снижении содержания АТФ в клетке. Это неизбежно приводит к нарушению энергозависимых внутриклеточных и мембранных процессов, в частности работу ионных насосов, повышения содержания Na^+ и Ca^{++} в цитозоле, что ведет к стойкой деполяризации мембранны и деполяризационному торможению.

Наряду с общими изменениями, различные этиологические факторы обусловливают и специфические особенности патогенеза.

Так, при ишемии, параллельно с энергетическим дефицитом, имеет место воздействие на нейрон избытка глутамата, что способствует его гипер-стимуляции, открытию N-метил-D-аспартат каналов, через которые происходит дополнительное проникновение Na^+ и Ca^{2+} в цитоплазму нейрона. Избыток ионов кальция в гиалоплазме активирует внутриклеточные липазы, протеазы, эндонуклеазы, липооксидазы, что приводит к

повреждению органелл (особенно митохондрий), нарушению внутриклеточного гомеостаза, дегенерации и гибели нейрона. В развитии этих изменений принимают участие и другие патогенетические факторы, такие как арахидоновая кислота, монооксид азота (NO) и др.

Активация свободного перекисного окисления липидов представляет собой другой важный патогенетический механизм развития патологии нейрона. Липидные пероксиды нарушают механизм ферментной инактивации нейромедиаторов. Так, под действием липидных пероксидов моноаминооксидазы (МАО) дезаминирует гамма-аминомасляную кислоту, что снимает ингибирующее влияние этого медиатора и значительно повышает возбудимость нейрона. В случае интенсификации *свободного перекисного окисления липидов* наблюдаются также отклонения в работе ионных насосов, что приводит к гиперактивации нейрона.

Нейрон обладает собственной усилительной системой (эндогенная система потенцирования), представленной вторичными мессенджерами (внутриклеточная сигнализация). Эта система способна во много раз усиливать поступающий в нейрон сигнал. Большое физиологическое значение в работе этой системы придается аденилатциклазе и фосфолипазе С, которые, в свою очередь, активируются белками G (эти белки связываются с гуанозин-трифосфатом и гуанозиндифосфатом). Нарушение деятельности этой системы может быть вызвано токсином холерного вибриона, который изменяет активность белка G, активируя либо ингибируя ц-АМФ. Кофеин, теофиллин повышают внутриклеточную концентрацию ц-АМФ, что ведет к повышению нейрональной возбудимости.

Изменения возбудимости могут являться следствием *нарушений нейронального гомеостаза*, наступающих при снижении процессов физиологической интранейрональной регенерации и, соответственно, пластического потенциала клетки.

Гиперактивность нейрона может быть обусловлена также *нарушением равновесия между процессами нейронального возбуждения и торможения*. В случае значительного преобладания процессов возбуждения возможна так называемая *эпилептизация* нейрона.

Первостепенная роль в эндогенной регуляции возбудимости нейрона принадлежит *ингибирующему медиатору – гамма-аминомасляной кислоте (ГАМК)*, которая вызывает торможение путем облегчения входа в клетку ионов Cl^- и блокирования ионных каналов для Ca^{2+} .

Гиперактивность нейрона наблюдается и при его *электрической стимуляции, а также при деафферентации нейрона*. В случае денервации повышается чувствительность нейрона и нарушаются процессы торможения.

Повышение возбудимости (гипервозбудимость) нейрона

При перерезке нерва его дистальный конец, постепенно дегенерирующий в последующие три дня, сохраняет повышенную возбудимость.

Снижение внеклеточной концентрации ионов кальция приводит к значительному повышению возбудимости. При этом даже спонтанные подпороговые стимулы способны вызвать мышечные сокращения (судорожный синдром). Независимо от причины возникновения тетании (паратиреопривный, алкалоз, назначение высоких доз витамина Д, дефицит кальция у рахитических детей), ведущим механизмом развития данной патологии служит снижение концентрации ионов Ca^{2+} в крови. Сходным эффектом обладает и внеклеточное повышение концентрации K^+ .

Некоторые фармакологические препараты (вератрин) непосредственно действуют на мембрну нейрона, повышая ее проницаемость для ионов Na^+ и, вследствие этого, понижают порог возбудимости.

Уменьшение возбудимости

Целый ряд химических веществ действует угнетающе на возбудимость клетки (стабилитаторы мембран). Установлено, что избыток ионизированного кальция в интерстиции, также как и дефицит K^+ , стабилизируют мембрну нейрона, повышают потенциал покоя, снижая тем самым возбудимость.

Местные анестетики (новокаин, лидокаин и др.) уменьшают проницаемость мембран для ионов и, следовательно, возбудимость. Подобный эффект имеют жирорастворимые вещества (алкоголь, эфир, хлороформ), которые посредством блокирования каналов Na^+ нарушают процесс генерации потенциала действия.

Снижение возбудимости вызывают вещества, нарушающие процесс реполяризации мембранны (аконитин, батраксотоксин и др.).

Диоксид углерода при высоком давлении (выше 40 мм Hg) угнетает нейрональную возбудимость.

Многочисленные факторы (инфекционные, травматические, метаболические, гипоксия и др.) повреждают двигательные и чувствительные нейроны различных отделов нервной системы, вызывая *синдромом двигательного центрального или периферического нейрона*. Примерами поражений, основой которых служат повреждения мотонейронов, являются острый или хронический полиомиелит, латеральный амиотрофический склероз, детская мышечная атрофия, наследственная нейрогенная проксимальная атрофия, спастическая параплегия, сиригомиелия.

Повреждение двигательных нейронов происходит при опухолях и сосудистых нарушениях с локализацией в ЦНС, при грыжах межпозвоночных дисков, миелитах и др.

Повреждения чувствительных нейронов различными этиологическими факторами вызывают многочисленные синдромы, из которых наиболее часто встречаются табес (паренхиматозный сифилис), герпес Zoster (воспаление ганглиев задних корешков черепномозговых нервов, что клинически проявляется болями и нарушениями чувствительности).

29.1.2. Нарушения синаптических процессов

Этиология и патогенез нарушений синаптической передачи

Нарушение синаптической передачи может быть обусловлено действием различных экзогенных и эндогенных патогенных факторов на уровне пресинаптических нейронов, а также постсинаптических структур эффекторных органов.

На уровне пресинаптических нейронов могут быть нарушены следующие процессы:

- а) синтез медиаторов и химических модуляторов;
- б) трансаксональный транспорт нейромедиатора;
- в) депонирование нейромедиаторов;
- г) высвобождение нейромедиаторов;
- д) обратный захват нейромедиаторов.

На уровне постсинаптических нейронов нарушаются следующие процессы:

- а) образование активного комплекса медиатор – рецептор;
- б) инактивация химического медиатора.

Синтез химического медиатора может быть нарушен при действии факторов, изменяющих как концентрацию предшественника медиатора, так и активность фермента (-ов) участвующего (-их) в синтезе.

Концентрация предшественника медиатора может быть изменена посредством следующих механизмов:

- а) повышенного поступления экзогенного предшественника (например, назначение 5-гидрокситриптофана, предшественника серотонина, повышает его включение в серотонинергические нейроны и синтез в них серотонина; назначение L-dopa, предшественника дофамина, увеличивает его накопление в дофаминергических нейронах и синтез дофамина);
- б) назначение веществ, которые стимулируют синтез предшественников (например, амантадин усиливает превращение тирозина в ДОФА, который является прямым предшественником дофамина и непрямым – норадреналина);
- в) стимуляции нейрона, приводящей к усиленному захвату предшественников (например, стимуляция холинергических нейронов улучшает захват ими холина и синтез ацетилхолина);

г) назначения веществ, которые снижают проникновение предшественника медиатора в нейроны, так называемый эффект эмбарго (*embargo*); например, хемихолин обладает эффектом эмбарго по отношению к холину, снижая тем самым синтез ацетилхолина;
д) гипоксией с энергодефицитом, которые приводят к нарушениям синаптической передачи за счет супрессии энергозависимых синаптических процессов.

Для синтеза медиаторов необходимо присутствие и достаточная активность специфических ферментов, которая может быть нарушена в следующих случаях:

- а) при назначении галогенного производного ацетилхолина или стирилпири-диновых составных (в этом случае ингибируется активность холинацетилазы и синтез ацетилхолина);
- б) при назначении альфа-метил-ДОФА, который во-первых снижает синтез норэpineфрина из дофамина и, во-вторых, превращается в синаптический псевдотрансмиттер альфа-метил-норэpineфрин, не обладающий биологической активностью;
- в) при снижении активности или дефиците глутаматдекарбоксилазы - ферmenta, который превращает глутаминовую кислоту в ГАМК (например, при хорее);
- г) при угнетении синтеза ГАМК семикарбазидом, который блокирует соответствующий фермент, или при недостатке в пище пиридоксина, являющегося кофактором этого ферmenta.

Нарушение трансаксонального транспорта медиатора

Медиатор, синтезированный в теле нейрона, транспортируется к нервным окончаниям через цитоплазматические микротрубочки, сформированные из специализированного белка – тубулина. Анестетики, протеолитические ферменты, колхицин и др. разрушают эти образования, нарушают трансаксональный транспорт и снижают содержание медиатора в пресинаптических структурах. Например, хемихолин блокирует транспорт ацетилхолина к нервным окончаниям и, таким образом, нарушает передачу нервных импульсов в холинергических синапсах.

Нарушение накопления медиатора в нервных окончаниях

В пресинаптических нервных окончаниях медиаторы содержатся в специфических пузырьках в комплексе с АТФ и специфическими белками. Некоторые вещества способны нарушать процесс накопления медиатора. Так, например, резерпин препятствует накоплению норэpineфрина и серотонина в пресинаптических пузырьках, а бетабунгаротоксин нарушает химическую синаптическую передачу путем блокирования процесса формирования синаптических пузырьков.

Нарушение высвобождения химического медиатора

Нарушения процесса высвобождения химического медиатора из нервных окончаний могут произойти в следующих ситуациях:

- а) при повышении концентрации ионов магния или при действии ботулинического токсина, что вызывает блокирование механизмов высвобождения ацетилхолина в нейромышечный синапс;
- б) при паранеопластических миастенических синдромах (Eaton - Lambert) с дефицитом высвобождения ацетилхолина.
- в) гуанетидин блокирует высвобождение норэpineфрина на уровне аксо-нальных окончаний, благодаря чему используется в качестве анти-гипертензивного препарата.

Нарушение обратного захвата нейромедиаторов из синаптической щели наступает под действием антидепрессантов. Например, имипрамин и амитриптилин блокируют обратный захват норэpineфрина, который, накапливаясь в синаптической щели, осуществляют антидепрессивные эффекты.

Нарушение процесса формирования активного комплекса «медиатор – рецептор»

Вещества, обладающие подобным действием, делают постсинаптическую мембрану невосприимчивой к химическим медиаторам, высвобождаемым под действием электрического импульса или доставленным местно путем электрофореза. В этих случаях потенциал покоя мембранны остается неизмененным.

Существует два типа ацетилхолиновых рецепторов: никотиновые (в нейронах вегетативных ганглиев и поперечно-полосатых мышцах) и муска-риновые (в гладких мышцах, миокарде и железах). д-Тубокуарин обратимо блокирует никотиновые ацетилхолиновые нейромышечные рецепторы; бромид декаметония и сукцинилхолин являются блокаторами длительного действия этих рецепторов, а атропин блокирует мускариновые рецепторы гладких мышц.

Феноксибензамина блокирует норадренергические альфа-рецепторы, а пропранолол - бета-рецепторы.

Фенотиазиновые и бутрофеноновые производные блокируют дофаминовые рецепторы нейронов надсегментарных центральных отделов нервной системы, вызывая медикаментозные экстрапирамидные паркинсонические синдромы.

Стрихнин блокирует бета-рецепторы для глицина и вызывает, постсинаптическое торможение.

При миастении происходит блокирование ацетилхолиновых рецепторов поперечно-полосатых мышц аутоантителами (постсинаптический блок).

Нарушения постсинаптических механизмов выражаются как их ослаблением, так и потенцированием.

Ослабление либо отсутствие эффекта при действии медиатора на постсинаптический нейрон может быть обусловлено снижением аффинности специфических рецепторов к медиатору. Это происходит при действии антагонистов или блокаторов рецепторов, при образовании антител против рецепторов; последнее изменяет их аффинность и устраняет эффект медиатора (например, при миастении ацетилхолинергические рецепторы блокированы специфичными антителами, что приводит к нарушениям нейромышечной передачи, вплоть до нейромышечного блока). Постсинаптический receptor может быть блокирован (экранирован) поврежденной или измененной под действием патологических процессов мембраной (усиление перекисного окисления липидов в мембране).

Усиление эффекта медиатора происходит при повышении аффинности рецептора к нему, сенситизации рецепторов, а также при повышении их количества. Например, частичная деафферентация нейронов или мышечных волокон ведет к увеличению числа постсинаптических рецепторов.

Существуют фармакологические препараты, активирующие постсинаптические рецепторы (синаптомиметики), которые путем фиксации на постсинаптических рецепторах имитируют эффекты физиологических передатчиков. Так, никотин обладает холиномиметическим действием на рецепторы поперечно-полосатых мышц и вегетативных ганглионарных нейронов; метахолин обладает холиномиметическим действием по отношению к рецепторам гладких мышц, сердца и желез. Фенилэфрин обладает норадреналиномиметическим действием на норадреналиновые альфа-рецепторы, а изопротеренол имеет сходное действие, но на норадреналиновые бета-рецепторы.

Нарушение процесса инактивации химического медиатора

Различные вещества могут блокировать энзимы, инактивирующие медиатор, тем самым, препятствуя или делая невозможным распад комплекса «медиатор – receptor», увеличивая продолжительность действия медиатора и усиливая его физиологический эффект.

Так, антиацетилхолинэстеразные препараты (эзерин, неостигмин, фосфо-органические соединения) обратимо блокируют холинэстеразу и распад ацетилхолина. Антимоноамиоксидазные препараты (паргилин, ниаламид, транилципрамин, ипрониазид, изокарбоксазид и др.) блокируют моноаминооксидазу - фермент, инактивирующий норадреналин, дофамин и серотонин. Гамма-трансаминаза (энзим, инактивирующий ГАМК) блокируется вальпроидной (дипропилацетиловой) кислотой и винил-ГАМК.

Благодаря свойству повышать концентрацию ГАМК в мозговых структурах, валпроевая кислота успешно используется как противоэпилептическое средство.

Нарушение деятельности ауторецепторов, расположенных на аксональном холмике нейрона, может повлиять на процесс синаптической передачи. В случае чрезмерного высвобождения медиатора сигналы, переданные с ауторецепторов, ингибируют его секрецию и наоборот. Таким образом, потенцирование эффекта дофамина на дофамин-авторецепторы облегчает высвобождение дофамина.

29.2. Нарушение чувствительности

Этиология и патогенез нарушений чувствительности.

К этиологическим факторам относятся **экзогенные** (механические, физические, химические, антигенные, биологические, психогенные) и **эндогенные** (нарушения кровообращения, дыхания, гипоксия, опухоли, метаболические расстройства, наследственная патология).

В **патогенезе** нарушений сомато-сенсорной чувствительности участвуют три основных механизма - рецепторный, проводниковый и центральный, соответствующих уровням организации чувствительного анализатора.

Рецепторный механизм обусловлен изменением пороговых характеристик, а также количества и плотности распределения рецепторов. Степень возбуждения рецепторов зависит от характера и длительности действия раздражителя, который определяет возможность их адаптации и, как следствие, снижение чувствительности.

Сомато-сенсорные нарушения, обусловленные уменьшением числа или (и) чувствительности рецепторов (десенситизация), либо повышением их чувствительности (сенситизация) отмечаются в случае нарушения интенсивности процессов синтеза или разрушения рецепторов.

Проводниковый механизм обусловлен поражениями различных уровней проводящих путей сомато-сенсорного восприятия, включая периферические нервы, задние корешки, спинной мозг.

Перерезка периферического нерва или заднего корешка приводит к выпадению всех типов чувствительности.

При **дорсальном табесе** (сухотке спинного мозга), который представляет собой сифилитический фиброз задних корешков, происходит их сдавливание. При этом, в первую очередь разрушаются миелиновые волокна и происходит склерозирование задних столбов спинного мозга. При табесе нарушена осознанная глубокая чувствительность, выпадают остео-сухожильные рефлексы, мышцы становятся гипотоничными. Тактильная чувствительность также страдает, поэтому больные не могут указать направление и скорость перемещения какого-либо стимула по поверхности кожи. Температурная и болевая чувствительность при этом сохраняются и даже могут возрастать, что часто сопровождается приступами спонтанной боли.

Дегенерация столбов спинного мозга наблюдается и при нелеченном сахарном диабете, а также при пернициозной анемии. В данном случае прогрессирующая потеря восприятия вибрирующего импульса служит ранним признаком дегенерации.

Исчезновение болевой, температурной, тактильной недискриминационной чувствительности и сохранение глубокой осознанной чувствительности констатируется при **сирингомиелии** - болезни, при которой образуются полости внутри задних рогов спинного мозга, которые распространяются вентральном направлении, разрушая спиноталамические пучки.

Нарушение чувствительности может быть связано с **половинным поперечным повреждением спинного мозга** (неполный синдром Броун-Секара). Ниже уровня повреждения, на одноименной стороне, развивается мышечный паралич с потерей глубокой осознанной чувствительности, а на противоположной стороне выпадает тактильная недискриминационная, температурная и болевая чувствительность.

При полном поперечном поражении спинного мозга выпадают все виды чувствительности на туловище и конечностях, начиная с уровня поражения.

Центральный механизм нарушений чувствительности обусловлен поражением соответствующих структур таламуса и коры головного мозга.

Поражения таламуса проявляются исчезновением или снижением всех типов чувствительности (гемианестезия). Вследствие потери проприоцептивной чувствительности наступает *чувствительная атаксия*. Типичны и таламические боли, проявляющиеся на половине тела, противоположной месту поражения.

Поражения коры головного мозга вызывает снижение или исчезновение всех видов чувствительности на противоположной части тела. *Корковый сенситивный синдром* (*поражение нейронов теменной доли*) характеризуется нарушениями, которые особенно затрагивают «синтетическую» и недискриминационную чувствительность» противоположной стороны тела. Больные не в состоянии узнавать на ощупь предметы (*астереогнозия*) или воспринимать два одновременных раздражения в симметрично расположенных точках на обеих половинах тела.

Повреждение *постцентральной извилины* головного мозга у обезьян вызывает нарушения чувствительности на противоположной стороне тела. У человека изолированное поражение постцентральной извилины выявляется очень редко (например, хирурги иногда удаляют часть этой извилины для лечения эпилепсии коркового происхождения). В этом случае утрачивается способность пространственного восприятия положения конечностей. Пациент не в состоянии определять на ощупь предметы, их размеры и вес, характер поверхности (гладкая или нет и т.д.); выпадает также недискриминационная чувствительность.

Повреждение теменной доли головного мозга, выполняющей интегративную роль высшего порядка и обеспечивающей сознательное восприятие окружающего мира, ведет к развитию комплекса нарушений, названного *аморфосинтезом*. У людей (правшей) аморфосинтез появляется после экстирпации коры правого полушария. При этом теряется представление о пространственном положении частей тела на противоположной стороне. Человек не способен самостоятельно одеться и ухаживать за левой половиной тела, не может брить левую половину лица и расчесывать волосы на левой стороне головы. Более того, он может отрицать наличие у него левой половины тела и не замечать некоторые процессы на этой стороне, например, сопутствующую гемиплегию, сохраняя при этом способность узнавать части тела.

В случае поражения теменной доли с левой стороны (т.е. доминирующего полушария), к аморфосинтезу добавляется *агнозия* – неспособность узнавать части тела, предметы, изображения и их пространственное расположение.

Виды нарушений чувствительности

При изменении порога восприятия наблюдаются следующие нарушения чувствительности:

- *гиперестезия* – повышение чувствительности; встречается только при каузалгиях или некоторых таламических синдромах, при которых все виды раздражителей интенсивно интегрируются в боль;
- *гипостезия* – снижение кожной чувствительности к специфическим стимулам (давление, легкое прикосновение, холод или тепло);
- *анестезия* – полная потеря всех видов чувствительности;
- *гипоалгезия* – снижение болевой чувствительности;
- *гипералгезия* – повышенная болевая чувствительность;
- *аллодиния* – восприятие неболевого стимула как нестерпимого болевого;
- *гиперпатия* - извращения болевой и тактильной чувствительности;
- *дизестезия* – восприятие тепла как боли или холода;
- *полиестезия* – нарушение поверхностной чувствительности, при котором раздражение одной точки воспринимается как раздражение нескольких точек одновременно;
- *парестезия* - появление разнообразных ощущений без воздействия раздражителя (онемение, покалывание, жжение, ползание мурашек и др.);

- *таламическая алгия* – спонтанная боль со специфическим характером, сопровождающаяся гиперптизией, усиливающейся при раздражении половины тела, противоположной месту повреждения;
- *phantomная алгия* – боль в ампутированных (отсутствующих) конечностях, которая наступает вследствие возбуждения зрительного отдела таламуса;
- *каузалгия* – выраженные вегетативные боли без видимой причины;
- *ахилогнозия* – неспособность определять характеристики материала из которого изготовлен предмет;
- *аморфогнозия* – неспособность определять размер, форму и пространственные характеристики предмета;
- *тактильная афазия* – неспособность узнавать предметы;
- *врожденная астереогнозия («девственная рука»)* – астереогнозия, обусловленная отсутствием опыта, как результат перинатального дефекта полушария мозга.

Нарушения глубокой чувствительности, происходящей из синовиальных оболочек суставов, сухожилий и мышечных волокон, требуют специального объяснения. В норме эти афферентные структуры передают проприоцептивную чувствительность – чувство и осознание положения тела в каждый момент мышечного сокращения. Денервация значительного количества этих структур лежит в основе возникновения нарушения равновесия и затруднения выполнения тонких движений, а также неуверенности походки; комплекс этих симптомов характеризуется как *сенситивная атаксия*.

При более выраженных расстройствах афферентации, затрагивающих глубокую чувствительность, пациент не в состоянии ходить, не может стоять и даже сесть без поддержки.

Вибрационная чувствительность предположительно проводится по задним канатикам спинного мозга. В некоторых условиях, из-за специфического разрушительного действия вибраций, порог для вибрационных стимулов становится очень низким. При продолжительном воздействии вибрации происходит перевозбуждение спинномозговых и подкорковых нервных центров, сопровождающееся сосудистыми, нервными и органическими повреждениями. Клинические проявления заключаются в бледности вовлекаемых зон (чаще всего конечностей, ушей, носа), сопровождающейся парестезиями, миалгиями, невралгиями и др. Отмечается также усиление болевой, температурной и тактильной чувствительности. Иногда отмечаются нарушения трофики в пораженных сегментах, костно-суставные и сухожильные повреждения.

Нарушения *температурной чувствительности* заключаются в снижении, вплоть до выпадения, данного вида чувствительности.

Тактильная чувствительность может быть повышенной (гиперестезия) или сниженной (гипоестезия) и наблюдается при различных поражениях:

- *корешковые поражения* – повреждение задних корешков спинного мозга;
- *поражение заднего столба (табес)* характеризуется утратой на пораженной стороне эпикритической и глубокой (миоартрокинетической и вибрационной) чувствительности;
- *повреждение половины спинного мозга* проявляется дискретными нарушениями тактильной чувствительности на стороне, противоположной поражению;
- *полное поперечное повреждение спинного мозга* заключается в полной анестезии, включая тактильную;
- при поражениях *ствола головного мозга*, особенно продолговатого мозга и ножек мозга, чувствительность нарушается по типу табеса.

Потеря *проприоцептивной чувствительности* приводит к чувствительной атаксии.

Сдавливание задних корешков либо периферического спинномозгового нерва может привести к парестезии и болям в области распределения чувствительных волокон. Жгучие боли могут возникать при поражениях спиноталамического тракта на уровне спинного мозга и ствола мозга. Подобные боли, но более стойкие, сопровождающиеся дизестезией, либо изменением тактильной чувствительности при стимуляции, обусловлены таламическими поражениями. Боли при поражениях коры головного мозга носят, как

правило, эпизодический характер и представляют собой симптом очаговой чувствительной эпилепсии.

29.3. Нарушения моторной функции центральной нервной системы

Нарушение двигательной функции

Нарушения движения, как правило, обусловлены раздражением или повреждением структур, участвующих в реализации двигательного акта, что клинически проявляется гипокинетическими, гиперкинетическими и дискинетическими синдромами.

Корковые поражения, строго ограниченные, могут сопровождаться диссоциацией произвольных и автоматических движений – произвольные движения отсутствуют, в то время как непроизвольные движения и рефлексы сохранены. Возможна и обратная ситуация, при которой потеряна возможность осуществлять непроизвольные движения с сохранением произвольных, а также рефлексов. Отмечены случаи, при которых произвольные и непроизвольные движения сохранены, но потеряны рефлексы (*атаксия, табес и т.д.*)

Нарушения локомоторной функции, встречающиеся на практике, носят количественный и качественный характер.

Количественные моторные нарушения включают в себя пирамидную недостаточность, парез и паралич.

В случае *пирамидной недостаточности* пациент жалуется на нарушения движения, хотя объективно определяется вовлечение нейро-моторной системы.

Парез характеризуется снижением двигательных функций (уменьшение амплитуды, скорости, силы и количества произвольных движений).

Паралич (плегия) характеризуется неподвижностью или полным отсутствием двигательной функции в пораженной части тела. Паралич одной конечности носит название *моноплегии*, половины тела – *гемиплегия*, паралич нижних конечностей – *параплегия*, верхних конечностей - *диплегия*, а вовлечение всех конечностей – *тетраплегия*.

Качественные нарушения двигательной функции представлены *спастическим* (центральным) и *вялым* (периферическим) параличом.

Спастический паралич появляется при поражении двигательного нейрона пирамидного пути, кортико-спинальных или кортико-ядерных путей в случае паралича черепных нервов. Он характеризуется избирательным повышением мышечного тонуса (*мышечный гипертонус*), повышением сухожильных и периостальных рефлексов (*гиперрефлексия*), наличием ряда патологических рефлексов (Бабинского, Россолимо и др.).

Вялый (атрофический) паралич наступает вследствие поражений α-мотонейронов передних рогов спинного мозга или передних корешков спинного мозга и заключается в снижении мышечного тонуса (*мышечная гипотония*), снижении рефлексов (*гипорефлексия*), мышечных подергиваниях и фибрillationах, а электрофизиологически – в реакции *дегенерации нерва*. В норме анод-сокращение мышц сильнее катод-сокращения, а при *реакции нервной дегенерации* они уравниваются и даже изменяется их соотношение (т.е., катод-сокращение становится сильнее).

Гипокинетические и акинетические синдромы

Гипокинезия может быть результатом поражения мотонейронов спинного мозга и коры головного мозга, что клинически реализуется в виде синдрома периферического мотонейрона и синдрома центрального мотонейрона.

1. *Поражение периферического мотонейрона* характеризуется:

- нарушениями активного движения различной степени (от парезов до параличей), затрагивая корешок, нерв, сплетение или сегмент спинного мозга (в случае черепномозговых нервов – сегмент соответствующего нервного ствола);
- утратой автоматических (непроизвольных) движений и рефлексов;
- мышечной гипотонией;

- атрофией мышц, являющейся следствием склероза, мышечной ретракцией и контрактурой, при которой конечности могут быть фиксированы в неестественном положении;
- появлением спонтанных, непроизвольных сокращений некоторых мышечных волокон (фибриляции) или групп мышечных волокон (*подергивания*).

2. *Поражение центрального мотонейрона* представляет собой патологию нейронов кортико-бульбарного и кортико-спинального путей. Этиологические факторы различны: церебральная ишемия, заболевания, сопровождающиеся демиелинизацией по типу рассеянного склероза, сдавливание или травмы спинного мозга, дефицит цианокобаламина, опухоли и черепномозговые травмы и т.д. В этих случаях происходит разрушение нейронов коры или пирамидного пути, что ведет к блокированию передачи импульсов от моторных участков коры к периферическим моторным нейронам.

Синдром центрального мотонейрона характеризуется двумя группами эффектов.

1. Эффекты, обусловленные нарушением функции пирамидной системы:

парезы или *параличи* со снижением или отсутствием произвольных движений; чаще затрагивается противоположная половина тела (*гемипарез* или *гемиплегия*), нижние конечности (*парапарез* или *параплегия*). Нарушения двигательной функции в этом случае более обширны, выражены, преимущественно, в дистальных отделах туловища, меньше затрагивают осевую мускулатуру (шея, грудь, живот), распространяются только на произвольные движения.

2. Эффекты, обусловленные ускорением некоторых движений, в норме тормозящихся пирамидной системой:

- остео-сухожильная гиперрефлексия;
- мышечная гипертония (пирамидная спастичность);
- неестественная позиция больного;
- непроизвольные движения, проявления постуральных рефлексов;
- наличие рефлекса Бабинского;
- клонус ноги и надколенника.

Гиперкинетические синдромы

Гиперкинезия - это состояние, обусловленное нарушением функции экстрапирамидной системы, характеризующееся повышением мышечного тонуса, усиливением постуральных рефлексов и признаками расстройства некоторых движений, в норме тормозящихся экстрапирамидными структурами (непроизвольные движения, появляющиеся в покое или во время мышечной активности и обычно исчезающие во сне).

Гиперкинезии клинически проявляются судорогами, подергиваниями, тиками, вычурными движениями и т.д.

Судороги представляют собой внезапно возникающие приступообразные или постоянные непроизвольные сокращения мышц различной интенсивности, продолжительности и распространенности, обусловленные раздражением нейронов двигательной области коры, с передачей импульсов по пирамидному пути.

Судороги делятся на следующие виды:

- тонические – представляют собой длительные мышечные сокращения, приводящие к неподвижности и ригидности заинтересованной части тела или даже всего тела (встречаются при столбняке, отравлении стрихнином и в первой стадии эпилептического криза);
- клонические – проявляются кратковременными, ритмичными, резкими сокращениями одной группы мышц или всей мускулатуры тела, чередующимися с короткими интервалами мышечного расслабления (встречаются при эклампсии, уремии, гипогликемии, энцефалитах, во второй стадии эпилептического криза и др.)

Судороги являются основным синдромом при эпилепсии. В тонической стадии приступа эпилепсии мышцы нижних конечностей находятся в состоянии гипертонуса, тогда как мышцы верхних конечностей расслаблены. Затем следует клоническая

стадия, характеризующаяся непроизвольными сокращениями, подергиваниями мышц конечностей, чередующимися с последующим расслаблением.

В основе эпилептического приступа лежит чрезмерная синхронизация электрических разрядов в нейронах коры головного мозга. Электроэнцефалограмма, регистрируемая во время приступа, состоит из быстрых, ритмичных разрядов большой амплитуды, которые широко распространяются по всей коре. Такая патологическая синхронизация нарушает функцию нейронов и они перестают выполнять специализированные функции.

Причинами развития судорожного приступа могут служить опухоль или рубцы, локализованные в моторной или чувствительной зоне коры. В некоторых случаях в синхронизации патологических разрядов может участвовать и таламус. Известно, что неспецифические ядра таламуса в норме синхронизируют разряды клеток коры головного мозга, что обусловливает специфический ритм электроэнцефалограммы. Возможно, повышенная активность этих ядер, связанная с образованием в них генераторов патологически усиленного возбуждения, может сопровождаться судорожными разрядами.

Тремор представляет собой непроизвольные, быстрые, стереотипные движения в виде ритмических колебаний низкой амплитуды, обусловливающие легкое перемещение (колебание) частей тела (обычно конечностей) в состоянии покоя.

Тремор подразделяется на следующие виды:

- *статический*, который появляется в покое;
- *кинетический*, который появляется во время произвольных движений;
- *статокинетический*, сочетанный;
- *физиологический* (появляется при различных эмоциональных состояниях, действии холода, после интенсивных нагрузок, в старческом возрасте и т.д.);
- *патологический* - важный синдром при некоторых неврологических, эндокринных, инфекционных поражениях и интоксикациях; в этой группе особо выделяется *синдром Паркинсона*.

Синдром Паркинсона является экстрапирамидным синдромом, который обусловлен поражением базальных ганглиев, вызванным различными причинами (инфекции, сосудистые нарушения, интоксикации, травмы, опухоли, дегенеративные расстройства и т.д.). Главные проявления этого синдрома обусловлены изменением концентрации химических медиаторов (ацетилхолина и дофамина).

29.4 Нарушения болевого восприятия и функций ноцицептивной и антиноцицептивной систем

29.4.1. Боль

Понятие боли подразумевает не только характерное специфическое ощущение, но и комплексный ответ организма, включающий своеобразный эмоциональный аспект поведения, вегетативные реакции, непроизвольные движения, направленные на устранения болевого фактора.

Боль может быть определена как неприятное ощущение, возникающее вследствие действия болевых факторов (*аллогенов*), вызвавших или способных вызвать альтерацию тканей. Это особая форма чувствительности представляющая сложный психофизиологический комплекс, который, по мере онтогенетического развития, вначале выражается в виде элементарной физической боли, а впоследствии приобретает более сложный характер аффективно-эмоциональной психической боли.

Боль представляет собой защитный механизм, сигнализирующий о возможном повреждении и инициирующий реакции, направленные на избежание агрессивных воздействий на организм. Однако, в некоторых случаях, болевая чувствительность запускает целый ряд явлений, которые, при увеличении силы и продолжительности воздействия ноцицептивного раздражителя, могут непосредственно подвергнуть опасности здоровье. Это обусловлено нейро-эндокринно-метаболическим

перенапряжением организма, что может привести к истощению, нарушению гомеостаза и тканевым поражениям.

Боль характеризуется не только субъективными ощущениями, но и изменением функций различных органов и систем: усилением дыхания, повышением артериального давления, тахикардией, гипергликемией и т.д. Это объясняется рефлекторным выделением в кровь адреналина и активацией ретикулярной формации, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Таким образом, при болевой реакции включаются все эндокринные компоненты стресса, а чрезмерное болевое раздражение может вызвать шок.

При неадекватном или чрезмерном характере, боль может стать причиной истинных страданий, своеобразной «болезни в болезни». Т.о., если на первых порах боль является настойчивым призывом к защите, то впоследствии становится страданием.

Существует множество критериев классификации боли. Согласно биоло-тическому значению боль подразделяется на физиологическую и патоло-тическую.

Физиологическая боль является преходящим ощущением, ответом на воздействие на организм поражающих факторов, достаточно интенсивных, чтобы нарушить целостность тканей. Физиологическая боль, идущая от соматических структур, передается посредством ноцицептивной нервной системы.

Патологическая боль вызывается непосредственным повреждением нервной системы и характеризуется следующими особенностями:

- а) появляется при воздействии любого стимула – спонтанная боль;
- б) ответ на подпороговые стимулы усилен – гиперпатия, гиперальгезия;
- в) болевой порог снижен - аллодиния;
- г) боль распространяется из места воспаления (поражения) в прилегающие области (отраженная боль);
- д) определяется патологическое взаимодействие между вегетативной и сомато-чувствительной системами (симпатическая дистрофия, боль, поддерживающаяся посредством вегетативной нервной системы).

Патологическая боль также вызвана активацией ноцицептивной системы в условиях патологии, что и придает ей новые качественные характеристики, обусловленные дезинтеграцией процессов, реализующих физиологическую боль. Она способствует появлению морфо-функциональных нарушений в органах, тканевых дистрофий, нарушений вегетативных реакций, эндокринных, иммунных поражений, а также расстройств психо-эмоциональной сферы и поведения.

Патологическая боль подразделяется на периферическую и центральную. Патологическая боль *периферического* происхождения возникает при хроническом раздражении болевых рецепторов (ноцицепторов), при повреждении ноцицептивных волокон, задних корешков и спинномозговых ганглиев. Вышеперечисленные структуры становятся, в данном случае, очагами интенсивной ноцицептивной стимуляции.

Патологическая боль *центрального* происхождения обусловлена гиперактивностью болевых (алгогенных) спинальных и супраспинальных нейронов. В этом случае образуются констелляции нейронов, которые играют роль «генераторов патологического возбуждения», что и порождает боль.

Согласно различному характеру восприятия и передачи болевых стимулов, боль подразделяется на *быструю* и *медленную*.

Быстрая, или первичная боль (прототипом служит ощущение укола), строго локализована, мгновенно воспринимается и не превышает длительность воздействия болевого стимула малой и средней силы; она вызывает рефлексы, направленные на защиту организма от возможного повреждения. Такая боль называется *эпикритической* и генерируется афферентными таламо-кортикалыми импульсами, которые активируют нейроны сомато-чувствительной зоны коры головного мозга.

Медленная, или продолжительная боль связана, как правило, с тканевой деструкцией, может стать нестерпимой и приводить к длительным, невыносимым страданиям. Этот тип боли, названный *протопатическим*, возникает как на уровне кожи, так и в любой ткани

или органе как результат активации нейронов передней части таламуса и гипоталамических структур.

Не все анатомические структуры могут быть очагами ноцицептивной чувствительности (органы брюшной полости не чувствительны к обычным хирургическим вмешательствам, болезнены только брыжейка и париетальная брюшина).

Все внутренности с гладкой мускулатурой болезненно реагируют на растяжение или спазм. Очень чувствительны к боли артерии, особенно сосуды головного мозга (резкое их сужение или расширение вызывает острую боль), перикард. Легочная ткань и висцеральная плевра не чувствительны к болевому раздражению, в то же время париетальная плевра восприимчива к боли.

Согласно этио-патогенетическому критерию различают множество форм боли:

- *боль при гипоксии-аноксии* (нарушение местного кровообращения, вазоконстрикция, тромбоз, эмболия, сдавление и т.д.) является результатом раздражения ноцицепторов недоокисленными продуктами обмена, образующиеся в зоне ишемии;
- *боль при сильном сокращении гладкой мускулатуры* (почечные, печеночные колики, мышечные спазмы и т.д.);
- *боль при воспалении* - вызвана действием медиаторов боли, образующихся в очаге воспаления;
- *боль при действии химических, токсических экзогенных веществ* (горчичное масло, формальдегид и др.);
- *нейрогенная боль* – возникает в случае повреждения центральных или периферических структур проведения чувствительности. Подтипом нейропатической хронической боли (периферический вариант) является *каузалгия*, характеризующаяся приступообразной жгучей болью в области поврежденных нервных стволов, напоминающей таковую при ожоге (*kausis*–ожог) и сопровождающаяся вазомоторными, секреторными и трофическими нарушениями.

Боль является специфическим видом ощущения, которое имеет собственную афферентную, эfferентную системы, а также систему интеграции. В этом плане различают следующие типы боли: *висцеральная, соматическая, отраженная*.

Висцеральная боль возникает в органах брюшной полости, покрытых висцеральной брюшиной, носит диффузный характер, обладает высоким порогом восприятия; пациент тяжело адаптируется к ней. При висцеральной боли выражен вегетативный ответ организма: усиленное потоотделение, тахикардия или брадикардия, снижение артериального давления, кожная гипералгезия, гиперестезия, мышечные сокращения.

Соматическая боль проводится афферентными и сегментарными спинальными нейронами. Эта боль гораздо сильнее висцеральной и четко ограничена местом стимуляции. Она подразделяется на кожную (поверхностную) и глубокую.

Отраженная боль – это боль и связанные с нею явления (мышечные спазмы и вегетативные дисфункции), которые определяются на несоответствующей (гетеротопной) территории по отношению к месту алгогенного воздействия. В целом, этот феномен представляет собой изменение метастабильности боли. Локализация *отраженной* боли относительно постоянна и предопределена одним и тем же алгогенным поражением, что предполагает существование одних и тех же анатомических путей ее проведения. Примеры иррадиации боли многочисленны: боль в левой руке и под левой лопаткой при приступе стенокардии или при инфаркте миокарда.

Наиболее удачным объяснением механизма *отраженной* боли служит конвергенция висцеральных и соматических афферентных структур на клетках заднего рога спинного мозга, способная активировать одни и те же спино-таламические нейроны.

Некоторые виды *отраженной* боли вызваны спазмом периваскулярной скелетной мускулатуры, что является защитной реакцией для сосудов.

29.4.2. Ноцицепция

Боль – это интегративная функция организма, включающая такие компоненты как сознание, эмоции, память, мотивацию, ощущения. В регуляции ноцицептивной

афферентации и эфферентной модуляции болевых ощущений особая роль отводится нейро-эндокринной организации, состоящей из 4 уровней:

уровень I (интегральный) – представлен эндогенными опиатами;

уровень II (модулирующий) – представлен дофаминергической, норадре-нергической, серотонинергической, гистаминергической системами;

уровень III (регулирующий) – представлен либеринами и статинами;

уровень IV (эффекторный) – представлен адногипофизарными тропина-ми.

Мультифакториальная модель компонентов боли может быть определена следующим образом:

а) ноцицепция – импульсация, поступающая от специфических рецепторов;

б) боль – представляет собой интеграцию ноцицептивных сигналов на уровне спинного мозга;

в) страдание – неприятное ощущение, генерированное ЦНС и меняющееся при различных эмоциональных ситуациях – депрессии, стрессе, страхе и др.;

г) «болевое» поведение –мотивированный двигательный ответ, регулируемый всеми вышеуказанными компонентами .

Ноцицептивная система

Болевые рецепторы, называемые *ноцицепторами*, представляют собой свободные нервные окончания чувствительных волокон, способные воспринимать воздействия разных агентов как болевые, либо возбуждающиеся только при действии ноцицептивных агентов. Они расположены в покровных и глубоких тканях: мышцах, периосте, сосудистых стенках, внутренних органах.

Ноцицепторы кодируют интенсивность, продолжительность и локализацию болевого стимула и сигнализируют о боли. В субъективном ощущении боли имеет значение болевой порог, представляющий собой минимальный раздражитель, способный вызвать болевое ощущение. Индивидуальные различия порога болевой чувствительности очень варьируют, являясь важным критерием поведенческих реакций при боли, зависимым от природы и аффективно-эмоционального состояния индивидуума.

Афферентные пути поверхностной болевой чувствительности включают миелинизированные А-дельта волокна со средним диаметром 1-4 микрона и скоростью проведения 3-20 м/сек (проводят острую боль) и немиелинизированные С-волокна с диаметром 0,2-1 микрон, со скоростью проведения 0,2-2 м/сек (проводят импульсы, вызывающие хроническую боль).

Оба типа волокон имеют один и тот же периферический анатомический путь, синапсы и корковые проекции, не являясь при этом специфическими проводниками исключительно для боли, поскольку одновременно проводят импульсы тактильной и температурной чувствительности.

В афферентных волокнах С и их окончаниях, расположенных на нейронах задних рогов спинного мозга, были обнаружены некоторые пептиды, которые, согласно литературе, вовлечены в процесс нейропередачи. Этими пептидами являются: вещество Р, вазоактивный кишечный полипептид, соматостатин, один из пептидов холецистокининового типа и ангиотензин. Кроме них, в заднем роге обнаружены глутамат и аспартат, которые обладают возбуждающими эффектами.

Афферентные пути глубокой болевой чувствительности проводят импульсы от уровня соматических подкожных структур (мышц, кровеносных сосудов, сухожилий, фасций, суставов и периоста) и проходят по тому же пути, что и волокна поверхностной болевой чувствительности. Их распределение позволило открыть и систематизировать некоторые области, названные *склеротомами*, которые имеют менее постоянную и точную локализацию.

Висцеральные афферентные пути, хотя и совпадают с проекцией вегетативных стволов, не считаются составными частями этой системы, поскольку, подобно соматическим чувствительным волокнам, имеют протонейрон в спинномозговых ганглиях. Волокна висцеральной болевой чувствительности, наряду с эффекторными вегетативными волокнами, проходят через паравертебральный симпатический ганглий без образования

синапса, проникая впоследствии сквозь соединительную белую ветвь в спинальный нерв, а отсюда - в спинальный ганглий. Аксон нейрона спинального ганглия поступает в спинной мозг через задние корешки.

Афферентные пути на уровне структур головного мозга многочисленны, важная роль отводится чувствительному компоненту тройничного нерва. Аксоны этих нейронов группируются в три ветви: зрительный нерв, верхнечелюстной нерв и чувствительная ветвь нижнечелюстного нерва. Волокна болевой чувствительности, берущие начало либо на коже (поверхностная болевая чувствительность), либо от глубоких тканей (глубокая болевая чувствительность) достигают спинномозговых ганглиев (где расположен первый нейрон болевой чувствительности).

Синапс первого нейрона, находящийся в спинальном ганглии, образуется в *роландовом веществе* задних рогов, где расположен второй нейрон болевой чувствительности. Таким образом, уже на уровне спинного мозга реализуется первая интеграция механизмов модуляции боли.

В образовании спино-таламического пути принимают участие 3 нейрона: *Протонейрон*, расположенный в спинальном ганглии, прикрепленный к заднему корешку. Короткий аксон первого нейрона проникает в задние рога спинного мозга, образуя синапс со вторым нейроном боли (*дейтонейроном*) на уровне роландова вещества.

Волокна II-го нейрона, совершая перекрест на уровне спинного мозга, образуют *латеральный и передний спиноталамические пути*. Болевые ощущения проводятся *поверхностными* волокнами спино-таламического латерального пучка.

Спино-таламический путь оканчивается в вентро-постеро-латеральном ядре таламуса, в непосредственной близости от пучков Goll и Burdach, а также в неспецифических ядрах срединной линии и в интрапирамидных ядрах.

Третий нейрон из вентро-каудального парвоцеллюлярного ядра таламуса проводит импульсы в область постцентральной извилины коры головного мозга, на уровне которой происходит определение локализации и интенсивности боли. Из ростральной части тех же таламических ядер берут начало волокна, идущие к лобной доле, на уровне которой происходит восприятие боли.

Центральными нервыми структурами интеграции ноцицептивной информации, названными «мозгом боли», являются ретикулярная формация ствола, таламо-гипоталамическая система, лимбическая система и кора больших полушарий. На их уровне реализуются все аффективно-эмоциональные компоненты, которые обусловливают особый психический характер боли.

Надсегментарный ответ начинается со стимуляции ноцигенных стимулами дыхательного центра, вегетативных гипоталамических центров (преимущественно симпатических), эндокринной функции и лимбической системы и заключается в гипервентиляции, симпатическом гипертонусе, увеличении сердечного выброса и нагрузки, периферического сопротивления сосудов; возрастает интенсивность катаболизма, потребления кислорода, отмечается гиперсекреция мозгового вещества надпочечников, АКТГ и кортизола, АДГ, глюкагона. Одновременно падает уровень гормонов с анаболическим эффектом (инсулин, тестостерон).

Ретикулярная формация ответственна за формирование реакций, направленных на ориентацию, выполняя при этом важную интегративную роль при болевом ответе организма. Активирующая ретикулярная формация осуществляет тоническую и фазовую стимуляцию диффузной таламической проекции, которая, в свою очередь, формирует уровень состояния бодрствования. Нервные сигналы, которые достигают ретикулярной формации, определяют множество подсознательных реакций при боли (плохое настроение, волнение, агрессивность, ярость и пр.)

Гипоталамус обеспечивает эндокринные и висцеральные реакции ответа на боль.

Лимбической системе принадлежит комплексная роль модулятора, супрессора внимания, настроения и мотивации.

Кора головного мозга обладает дискриминационной функцией и регулирует подкорковую активность, связанную с болью, посредством очень сложных механизмов. Префронтальный неокортекс «персонализирует» боль и определяет аффективное индивидуальное отношение к боли, генерируя пространственно-временные реакции адаптации организма. Именно здесь долоригенные стимулы, поступающие в виде потенциалов действия, декодируются, анализируются и интегрируются в болевое ощущение.

29.4.3. Патогенез патологический боли

В отличии от физиологической боли, которая является результатом активации периферических ноцицепторов различными ноцигенныхми стимулами, патологическая боль не является результатом простой активации сомато-чувствительной системы, а представляет собой глубокие изменения в механизмах передачи и интеграции ноцигенных информации. Механизмы патологической боли включают периферическую сенсибилизацию афферентных первичных структур (рецепторы, афферентные волокна), спинальную (центральную) сенсибилизацию нейронов задних рогов спинного мозга и аномальное функционирование некоторых межнейрональных связей.

Периферическая сенсибилизация

Ноцицепторы А-дельта и С обладают высоким порогом возбудимости, активируясь лишь сильными стимулами; однако при травме порог возбудимости ноцицепторов в зоне повреждения резко снижается.

Многочисленные вещества, высвобождаемые в очаге поражения (брadiкинин, гистамин, субстанция Р, лейкотриены, простагландини и др.) вызывают прямое раздражение ноцицепторов, либо повышение их чувствительности.

Нарушение афферентации боли может быть вызвано действием веществ, модифицирующих чувствительность посредством фосфорилирования мембранных рецепторов. Например, деполяризация немиелинизированных волокон осуществляется протеинкиназами.

Центральная сенсибилизация

Повреждения афферентных ноцицептивных структур могут вызвать центральную сенсибилизацию с изменением типа переработки периферической информации спинным мозгом и высшими центрами.

Так, раздражение волокон С вызывает длительные функциональные изменения в заднем роге спинного мозга посредством многих механизмов: раздражением нейронов, с которыми эти волокна образуют прямой моносинаптический контакт; высвобождением медиаторов, создающих медленный потенциал действия (суммация медленных потенциалов); альтерацией рецепторных полей.

Постсинаптические эффекты афферентных импульсов обусловлены изменением внутриклеточной концентрации кальция или другого вторичного мессенджера. Это, в свою очередь, модифицирует свойства рецепторных полей заднего рога и, таким образом, восприятие периферических стимулов, а также ощущение боли – появляется ошибочное восприятие и ощущение боли при действии неноцицептивных стимулов.

Изменения возбудимости нейронов заднего рога модифицируют активность симпатических преганглиолярных мотонейронов. Симпатические рефлексы становятся усиленными и продолжительными. Таким образом, формируется цепь положительной обратной связи: афферентные структуры производят центральную сенсибилизацию, что генерирует и повышает симпатическую эфферентную активность, которая, в конечном счете, потенцирует восходящий поток импульсов (норадреналиновая гипералгезия).

Роль центральной нервной системы в формировании ощущения боли

Определяющая роль в появлении болевого ощущения принадлежит ролландовому веществу спинного мозга. Именно его нейроны осуществляют контроль толстых и тонких нервных волокон при помощи пресинаптического торможения.

Менее изучены таламо-кортикальные механизмы, которые участвуют в формировании болевого ощущения. Предполагается, что «первая» боль связана с той частью анtero-латеральной системы, которая включает задние ядра таламуса и соматочувствительную область коры головного мозга, а «вторая» боль – с медиальными, филогенетически более древними, компонентами анtero-латеральной системы, расположеннымными в передней части таламуса и гипоталамусе. Эти структуры принимают участие как в формировании болевого ощущения, так и в эмоциональных и вегетативных реакциях, его сопровождающих. В случае образования в ядрах таламуса очагов патологического возбуждения констатируется «таламический синдром», который характеризуется приступами сильной, изнуряющей боли.

Лимбическая система играет важную роль в создании эмоционального колорита поведенческих реакций организма при боли.

Мозжечок, пирамидная и экстрапирамидная системы реализуют двигательные реакции при болевом ощущении, в то время как кора головного мозга определяет осознанный компонент боли.

Гуморальные механизмы боли

Кинины, продуцируемые при активации плазматической ферментной системы, наряду с другими эффектами, обусловливают ощущение боли и гипералгезию. Первоначально предполагалось, что главным алгогенным веществом является брадикинин, но впоследствии было установлено, что алгогенные вещества (*pain-producing substances - PPS*) не могут быть идентифицированы ни с одним из реально существующих веществ (полипептидов, белков, липидов или ионов). Брадикинин является лишь важным этапом в возникновении боли.

Некоторые, предположительно алгогенные метаболиты, генерируют боль не самостоятельно, а путем образования других факторов (например, брадикинин не вызывает боль при внутривенном введении, но становится сильно болезненным на фоне введения серотонина).

Известно, что различные медиаторы воспаления (брадикинин, серотонин, гистамин и простагландин), вещества, высвобождаемые при повреждении, обладают выраженным dolorигенным эффектом. Они действуют синергично и обуславливают снижение порога возбудимости волокон С, повышая их активность. Кортикостероиды ингибируют образование арахидоновой кислоты из фосфолипидов и, косвенно, синтез простагландинов, что лежит в основе их противоболевого и противовоспалительного действия.

29.4.4. Антиноцицептивная система

В центральной нервной системе параллельно с ноцицептивной системой существуют антиноцицептивные структуры, активирование которых может изменять восприятие боли вплоть до полного отсутствия болевого ощущения. Таким образом, обеспечивается гомеостаз боли.

Модуляция ноцицепции и боли осуществляется посредством многочисленных нервных, биохимических и психофизиологических механизмов.

Спинной мозг является лишь первой необходимой ступенью для возникновения боли, интеграция же ее происходит в высших центрах, которые играют роль модуляторных «ворот» ноцицептивного спино-таламокортикального афферентного потока импульсов. Структуры антиноцицептивной системы осуществляют нисходящий контроль восходящего ноцицептивного потока на сегментарном уровне, вызывая торможение нейронов спинного мозга.

Топографические структуры антиноцицептивной системы расположены на различных уровнях ствола головного мозга, дизэнцефало-гипофизарного комплекса, коры больших полушарий. Например, электрическая стимуляция или химическое раздражение некоторых зон центрального серого вещества, миндалевидного тела, гиппокампа, корковых ядер, ретикулярной формации среднего мозга вызывает выраженную аналгезию.

Важная роль в ноцицептивной модуляции принадлежит большому ядру шва ствола мозга (*nucleus raphe magnus*), а также некоторым областям ретикулярной формации ствола головного мозга. Тормозная нейрональная система, которая расположена в *nucleus raphe magnus*, оканчивается в задних рогах спинного мозга и избирательно ингибирует второй нейрон пути болевой чувствительности.

Серое околоводопроводное и окологелудочковое вещество генерирует импульсы, которые спускаются по заднелатеральному пучку и стимулируют интернейроны роландового вещества на всех уровнях спинного мозга. Некоторые из этих нейронов вырабатывают энкефалин, который ингибирует передачу ноцицептивной информации путем предупреждения высвобождения субстанции Р - нейротрансмиттера, осуществляющего передачу ноцицептивных импульсов от одного нейрона к другому.

Сущность феномена аналгезии заключается именно в активации ингибирующих механизмов, а не в прерывании проводимости ноцицептивной системы.

В настоящее время известны четыре антиноцицептивные системы: нейрональная опиоидная, гормональная опиоидная, нейрональная неопиоидная и гормональная неопиоидная.

Нейрональная опиоидная система локализована в среднем, продолговатом и спинном мозге. Существуют данные, которые подтверждают наличие энкефалинергических нейронов в центральном сером веществе и ретикулярной формации.

На сегодняшний день считается установленным факт существования двух нейрональных опиоидных индивидуализированных систем: *энкефалинергической и эндорфинергической*.

Энкефалинергические нейроны обнаруживаются в конечном, промежуточном, среднем, спинном мозге, а также в ретикулярной формации.

Наличие эндорфинергических нейронов ограничено уровнем медиобазального гипоталамуса и *zona arcuata*, с проекциями и окончаниями в переднем гипоталамусе, периапедуктальном сером веществе и области Варолиева моста.

Таким образом, в нисходящих системах контроля боли существует нижний спинномозговой этаж, исключая энкефалинергический, и высший промежуточно-среднемозговой, с эндорфин-энкефалинергической медиацией.

Участие опиоидных систем в регуляции глубокой и поверхностной алгосепции осуществляется посредством специфических рецепторов.

Тормозной контроль боли подразделяется на две системы: восходящую и нисходящую.

Восходящая ингибирующая опиоидная система включает энкефалинергические и специфические нейроны в ключевых точках контроля боли: заднем спинномозговом роге, периапедуктальном сером веществе, черной субстанции, таламусе и др. Эти структуры блокируют восприятие боли в таламусе и коре головного мозга.

Нисходящий ингибирующий контроль боли представлен опиоидной и неопиоидной системами. Опиоидная система включает некоторые нисходящие волокна, оказывающие выраженное антиноцицептивное действие на задние рога спинного мозга.

Гормональная опиоидная система локализована в гипоталамусе и гипофизе. Афферентная импульсация из спинного мозга, поступающая в эту область, вызывает высвобождение кортиколиберина, проопиомеланокортина, из которого впоследствии образуется сильный фактор аналгезии - β -эндорфин. Последний, попадая в кровоток, ингибирует ноцицепторы в спинном мозге и таламусе и возбуждает рецепторы центрального серого вещества.

Опиоиды являются гипноаналгетиками с центральным эффектом ингибирования боли. Они вызывают избирательное блокирование ноцицептивной передачи в средний мозг и лимбическую систему (идентификация боли), на уровне водопровода и IV желудочка (экстра-лемнисковые пути), оказывая селективный эффект на немиелинизированные С волокна. Они тормозят нейроны промежуточного и спинного мозга, а также нейроны любой доли коры головного мозга, ответственные за болевое восприятие.

Нейрональная неопиоидная система представлена серотонин-, дофамин- и норадренергическими нейронами, образующими ядра в стволе головного мозга, от которых отходят норадренергические, серотонинергические или дофаминергические волокна, реализующие антиноцицептивный эффект на уровне спинного мозга. Стимуляцияmonoаминергических структур ствола головного мозга вызывает сильный аналгезирующий эффект.

Гормональная неопиоидная система представлена гипоталамусом, гипофизом, секретирующими вазопрессин. Вазопрессинергические нейроны гипоталамуса регулируют работу большинства аналгетических систем (в частности, механизм «воротного входа»). Возможно, подобным эффектом обладают и другие гипоталамо-гипофизарные гормоны (например, соматостатин и др.).

Как минимум часть опиоидного эффекта осуществляется благодаря пресинаптическому ингибированию первичных афферентных ноцицептивных волокон, являясь тем самым начальным этапом в модификации ноцицептивной информации.

29.4.5. Патология ноцицепции

Аналгезия представляет собой нарушение передачи болевой и других видов чувствительности. Характеризуется отсутствием или снижением чувствительности к экстероцентивной боли (ожог, сдавление, отморожение, механические травмы и др.), в то время как чувствительность к интероцентивной боли сохранена (растяжение, спазм, ишемия и повреждение внутренних органов).

Гипоалгезия является одним из наиболее общих неврологических признаков истерии. Обычно сопровождается отсутствием всех типов чувствительности на одной половине тела, анестезией нёба или конечностей.

Синдром врожденного невосприятия боли еще недостаточно изучен и характеризуется общей аналгезией, отсутствием нейро-вегетативных реакций при болевом раздражении.

Приобретенный вариант аналгезии наблюдается при сирингомиелии; при этой патологии происходит избыточное образование соединительной ткани в области передней комиссуры, где конвергируют аксоны нейронов болевой чувствительности.

Гипералгезия – состояние измененной чувствительности, характеризующееся снижением болевого порога, повышением чувствительности к подпороговым стимулам и появлением спонтанной боли. Представляет собой чрезмерный болевой ответ на стимул, который в норме не является ноцигенным. Часто возникает при повреждении периферического нерва в зоне, соответствующей его проекции на коже, при повреждениях спинного и продолговатого мозга, при воспалительных поражениях покровных тканей и висцеральных нарушениях.

Существует два типа гипералгезии: *первичная и вторичная*.

Первичная гипералгезия проявляется в пораженной зоне под действием как термических, так и механических стимулов, в то время как вторичная гипералгезия – только при действии механических стимулов.

Первичная гипералгезия представляет собой снижение порога раздражения ноцицепторов в связи с накоплением медиаторов воспаления (серотонина, гистамина, простагландинов и др.), а вторичная проявляется вне зоны альтерации и обусловлена снижением порога ноцицепции.

Считается, что брадикинин является медиатором гипералгезии при воспалении. Простагландинны вызывают гиперальгезию и усиливают провоспалительные эффекты таких медиаторов, как вазоактивные амины, кинины. Они сенсибилизируют ноцицепторы к действию брадикинина и других аминов.

По локализации различают периферические, центральные, висцеральные и другие виды гипералгезии.

29.5 Нарушение функции вегетативной нервной системы.

Вегетативная нервная система (ВНС) обеспечивает рефлекторное, непроизвольное осуществление жизненных функций (кровообращение, терморегуляция, пищеварение, секреция эндокринных желез) и поддержание гомеостаза внутренней среды.

ВНС структурно подразделяется на три этажа - нижний, средний и верхний.

Нижний этаж образован периферическими автономными структурами - внутриорганные специализированные клетки, которые отличаются от цереброспинальных нейронов тем, что их немиелинизированные аксоны соединяются с нервно-мышечными или аксо-аксональными синапсами.

Средний этаж (сегментарный) включает в себя афферентную и эфферентную системы.

Афферентные пути образованы из дендритов и аксонов чувствительных нейронов, которые обеспечивают центростремительное проведение экстеро-, интеро- и проприоцептивной импульсации к вегетативным ганглиям и нервным центрам, расположенным в спинном мозге или в стволе головного мозга. Они суммируют, интегрируют и обрабатывают информацию, полученную по афферентным путям, осуществляя адекватные соматовегетативные реакции.

Эфферентные пути представлены двигательными и секреторными волокнами, которые осуществляют вегетативную иннервацию гладкой мускулатуры внутренних органов и желез.

Интернейрональная химическая медиация реализуется ацетилхолином как на уровне парасимпатических, так и симпатических узлов. В отличие от преганглионарных, постгангилонарные нейроны эфферентного вегетативного пути используют различные химические медиаторы – ацетилхолин на уровне парасимпатических нервных окончаний и норадреналин или дофамин на уровне симпатических нервных окончаний.

Существует два вида *вегетативных нервных центров*: *интегративный* (локализованный в ретикулярной формации, гипоталамусе, таламусе и коре головного мозга) и *командный* (локализованный в спинном мозге, продолговатом и среднем мозге).

Интегративные центры реализуют три вида интегрирования, общая цель которых - оптимизация жизненных функций и поддержание гомеостаза:

- собственно вегетативная интеграция, реализованная при участии исключительно симпато-парасимпатической системы через механизмы взаимного antagonизма;
- соматовегетативная интеграция, осуществляемая путем влияния одной или нескольких вегетативных функций на соматическую сферу;
- нейроэндокринное взаимодействие – воздействие специфических и неспецифических чувствительных афферентных влияний посредством ретикулярной формации и гипоталамо-гипофизарного комплекса на секрецию гипофиза, периферических желез и на органы – мишени.

Вегетативные центры интеграции и координации включают в себя ядра ретикулярной формации, гипоталамуса, лимбической системы и коры головного мозга, которые осуществляют, помимо вегетативной, координационной деятельности и автономной интеграции функций органов (терморегуляция, пищеварение и др.), также и нейроэндокринную интеграцию.

Инtranевраксиально расположены следующие ядра: расширяющие зрачок (C8-T1), сосудодвигательные, потовоыделительные, пишеварительные (T1-T12), ускоряющие ритм сердечной деятельности (T1-T4), подавляющие перистальтику кишечника (T6-L1), ингибирующие функцию мочевого пузыря (L1-L3), анально-спинальные (L1-L4), эякуляторные (L4-L5).

Командные центры подразделяются на *парасимпатические и симпатические*.

Парасимпатическая система (крайне-сакральная) – представлена центрами, локализованными на уровне ствола головного мозга и крестцового отдела спинного мозга. *Краиальный отдел* включает следующие центры среднего мозга: n. oculomotorius – реализует аккомодацию зрения на расстоянии), бугры четверохолмия; n.lacrimalis – регулирует секрецию слезной железы; n. salivaris superior. В продолговатом мозге расположены n. salivaris inferior - регулирует деятельность околоушной железы;

дорсальное ядро блуждающего нерва - влияет на деятельность многих органов (бронхи, легкие, плевру, сердце, гладкие мышцы сосудов, пищеварительный тракт, контролируя их моторику и секрецию. Экстрапарасимпатично расположены ядра парасимпатической части глазодвигательного (III), лицевого (VII) и блуждающего (X) нервов.

Крестцовый отдел парасимпатической системы, представленный нейронами, локализованными на уровне S₁ – S₄, занимает промежуточное положение, однако не формирует отдельную интермедио-латеральную систему, подобно симпатическому отделу. Постганглионарные волокна иннервируют нисходящую ободочную, прямую кишку, половые органы и регулируют половой акт, мочеиспускание, дефекацию.

Симпатическая (ортосимпатическая) система имеет сегментарное строение и представлена нейронами, локализованными в грудном и поясничном отделах спинного мозга (Th₁-L₂) и занимающими промежуточное положение между передними и задними рогами спинного мозга. *Экстрапарасимпатический отдел* представлен двумя околопозвоночными цепочками симпатических узлов, каждая из которых включает следующие сегменты:

- *шеиний симпатический отдел* (C₈-Th₄);
- *грудной симпатический отдел* (Th₁-Th₁₀), отдающий сосудистые ветви и ветви, идущие к внутренним органам: грудные (к бронхам, пищеводу, аорте, непарной вене), спланхнические нервы (большой и малый), которые совместно с межреберными нервами иннервируют грудную стенку и передне-латеральную стенку живота;
- *пояснично-крестцовый симпатический отдел* (Th₁₁-L₅) который сфорирован 4-5 ганглиями поясничного отдела и 3-4 ганглиями крестцового отдела.

Большинство органов иннервируется как симпатическими, так и парасимпатическими нервами, которые оказывают противоположное влияние.

Как правило, центры вегетативной нервной системы находятся в постоянном тонусе, а внутренние органы непрерывно получают от них тормозные или возбуждающие импульсы. По этой причине при отсутствии симпатической иннервации все функциональные изменения обусловливаются преобладанием парасимпатических влияний. При парасимпатической денервации наблюдается обратная картина.

Верхний этаж (надсегментарный). Вся активность вегетативной нервной системы подчиняется высшим центрам, локализованным в *гипоталамусе и лимбико-ретикулярном комплексе*. Они регулируют взаимоотношения различных отделов вегетативной нервной системы и взаимодействие между вегетативной, соматической и эндокринной системами.

Высшие вегетативные функции обусловлены интегративным взаимодействием между симпато-парасимпатической и соматической системами. Надсегментарные структуры, в соответствии со своим биологическим значением, классифицируются на *эрготропные и трофотропные*. Эрготропная система считается активирующей, усиливающей вегетативные, психические, моторные функции, в то время как трофотропная обеспечивает состояние покоя организма.

Иными словами, активация эрготропной системы (симпатической) обеспечивает оптимальное кровоснабжение работающей мускулатуры, повышает артериальное давление, сокращает сосуды селезенки и других депо крови, расширяет бронхи, способствуя альвеолярной вентиляции, ингибит перистальтику желудочно-кишечного тракта и секрецию пищеварительных желез, стимулирует гликогенолиз в печени, расширяет зрачки и др.

Активация трофотропной системы обеспечивает анаболические и трофотропные эффекты. Особенно ярко это демонстрируется на примере желудочно-кишечного тракта – обеспечение функций питания, усиление кишечной перистальтики и секреции пищеварительных соков, а в периоды отдыха организма обеспечивают медленный сон, снижение сердечного ритма, увеличение продолжительности диастолы, снижение артериального давления, изменение дыхания, угнетение соматических функций.

Гипоталамус считается самым дифференцированным образованием ВНС, являясь высшим центром вегетативной интеграции. На уровне гипоталамуса

располагается наибольшее число трофотропных парасимпатических центров (сосудорасширяющие, теплоотдачи, глюкостатические) и эрготропных симпатических центров (сосудосуживающего центра, теплопродукции, центров голода и слюноотделения).

Структуры лимбической системы (гиппокамп, средне-базальная область лобной и париетальной доли головного мозга) генерируют дыхательные, пищеварительные, циркуляторные вегетативные эффекты, изменяют терморегуляцию, диаметр зрачка. Лимбическая система участвует в интегральном регулировании вегетативных, внутриорганных и эндокринных функций, ориентированных на реализацию различных форм деятельности: полового поведения и репродуктивных процессов, питания, сна, внимания, памяти. Лимбическая система считается центром интеграции психовегетативных функций, играет ведущую роль в регуляции эмоциональной сферы.

Ретикулярная формация (РФ) считается основным звеном, связывающим гипоталамус и лимбическую структуры.

Большая часть из 48 ядер и центров, локализованных в ней, участвует в регуляции кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения и других функций. Эти центры, одновременно с соматическими элементами ретикулярной формации, обеспечивают вегетативный компонент всех видов соматической деятельности организма.

Деятельность афферентной ретикулярной системы определяется взаимодействием с мозжечком, спинным мозгом и высшими мозговыми структурами. В нисходящем направлении от лобно-теменно-затылочной коры к ретикулярной формации идут волокна в составе пирамидного тракта; из гипоталамуса – через поперечно-задний тракт; из сосочковых тел – в составе покрышечно-сосочкового пучка; верхние этажи ретикулярной формации сообщаются с нижними посредством покрышечно-ретикулярного пути.

Дисфункция ретикулярной формации может проявляться нарушениями сердечной деятельности, сосудистого тонуса, дыхания, функций пищеварительной системы и др. Являясь важным интегративным центром, ретикулярная формация представляет собой лишь часть глобальных интегративных систем, которые включают лимбические и неокортикальные структуры, во взаимосвязи с которыми регулируется поведение, ориентированное на адаптацию к условиям окружающей среды.

Кора головного мозга оказывает решающее влияние на регуляцию вегетативных функций. Топография вегетативных центров коры тесно связана с топографией соматических центров, как в чувствительной, так и в моторной зоне. Это предполагает одновременную интеграцию в них соматических и вегетативных функций. При электрической стимуляции моторной и премоторной областей сигмовидной извилины отмечаются изменения дыхания, кровообращения, секреции потовых желез, активности сальных желез, моторики пищеварительного тракта и мочевого пузыря.

Дисвегетозы представляют собой нарушение элементарных вегетативных функций, а также симпато-парасимпатической и соматической интегративной деятельности организма, обеспечивающей гомеостаз.

Этиология вегетативных нарушений

Причины, вызывающие дисвегетозы, разнообразны и включают:

- *механические и физические факторы*, которые прерывают вегетативную рефлекторную дугу на различных уровнях;
- *химические факторы* (экзогенные токсины; тяжелые металлы; биологически активные эндогенные вещества – медиаторы; синаптотропные вещества – агонисты, антагонисты, блокаторы, ингибиторы ферментов; эндогенные токсины - порфирия, уремия, желудочно-кишечная аутоинтоксикация и др.);
- *эндокринные нарушения* (сахарный диабет, гипотиреоз, паратиреоидии, надпочечниковая недостаточность и др.);
- *иммунные и аутоиммунные поражения* (миастения, аутоиммунный энцефалит);
- *воспалительные процессы* (энцефалит, энцефаломиелит, гангилионит, воспалительные процессы чревного сплетения, ВИЧ, герпес, и др.);

- *психические нарушения* (неврозы, острый или хронический стресс, избыток информации, др.);
- *наследственные заболевания* (синдром Riley-Dey, синдром Bredberi).

Классификация вегетативных нарушений

A. Надсегментарные.

1. Корковые (вегетативные зоны коры вовлечены в интеграцию и координацию различных форм сомато-вегетативной деятельности организма (пищеварение, половая деятельность и др.).

2. Стволовые (на этом уровне обеспечиваются оптимальные условия интеграции гуморальной и нервной регуляции деятельности внутренних органов).

3. Ринэнцефалические (таламические, гипоталамические и на уровне ретикулярной формации) – это интегративная система обеспечивает ориентированно-поведенческую организацию, предназначенную для адаптации организма к изменяющимся условиям внутренней и внешней среды.

B. Сегментарные.

1. Поражения среднего мозга (включают нарушения зрачковых рефлексов, аккомодации на расстоянии и световой адаптации, а также статических и статокинетических рефлексов).

2. Поражения продолговатого мозга (нарушения нейро-рефлекторных сердечно-сосудистых механизмов, нарушения рефлексов мочеиспускания, слюноотделения, рвоты, сосания).

3. Поражения спинного мозга (нарушение глотания, дефекации, эрекции, эякуляции; нарушение сосудистого тонуса; нарушение потоотделения и пилоэрекции при психоэмоциональном напряжении).

4. Поражения спинномозговых ганглиев.

5. Поражения синапсов.

Патогенез вегетативных нарушений.

В основе вегетативных нарушений лежат процессы перевозбуждения или (и) ингибиции периферических вегетативных нейронов, а также повреждения соответствующих пре- и постсинаптических волокон.

Надсегментарные вегетативные нарушения проявляются в виде психических расстройств (депрессивные, ипохондрические, астенические, истерические феномены), а также органными и системными вегетативными дисфункциями.

В их патогенезе большую роль играет нарушение мозгового гомеостаза и функционального состояния головного мозга. Доказана связь между появлением вегетативных пароксизмов и фазами менструального цикла, временем года, метеорологическими факторами и т.д.

В патогенезе психовегетативного синдрома была продемонстрирована и роль нарушения взаимосвязи между полушариями головного мозга. Так, например, психологическими и электрофизиологическими методами у больных с невротическими и выраженным психовегетативными нарушениями регистрируется снижение функциональной асимметрии полушарий головного мозга. Можно утверждать, что психовегетативные расстройства отражают нарушения интегративных механизмов головного мозга, проявляющиеся психическими, соматическими, двигательными патологиями. Таким образом, механизм функционального нарушения интегративной функции мозга играет существенную роль в патогенезе вегетативных надсегментарных нарушений.

Поскольку в патогенезе психо-вегетативного синдрома особое место занимают психогенные болезни, то важную роль в возникновении синдром вегетативной дезинтеграции играет эмоциональный стресс.

В основе органической патологии лежит морфологическая недостаточность структурных компонентов лимбико-ретикулярного образования (была доказана роль недостаточности правого гиппокампа в инициации вегетативных пароксизмов).

В патогенезе *вегетативных сегментарных нарушений* важную роль играют местные механизмы, обусловленные включением в патологические процессы как вегетативных нейронов боковых рогов спинного мозга, ствола мозга, симпатических и парасимпатических ганглиев, расположенных в непосредственной близости от эффекторных органов, так и поражение соответствующих аксонов.

Важная роль принадлежит и генетическим факторам (синдром Riley-Day), обуславливающим поражение аксонов вегетативных и соматических нейронов, что, вероятно, вызвано недостаточностью «фактора роста нервов», а также онтогенетической задержкой физиологической миграции нейронов. При других наследственных патологиях вегетативной системы функциональная недостаточность нейронов, в особенности симпатических, проявляется активацией процессов физиологического «старения» (синдром Bredberi, ортостатическая гипотензия при болезни Parkinson и др.).

Значительная часть вегетативных нарушений проявляется на основе эндокринной, системной, аутоиммунной и метаболической патологии. Из эндокринных патологий на первый план выходит сахарный диабет, а из аутоиммунных – амилоидоз. В обоих случаях наблюдается уменьшение количества нейронов в боковых рогах спинного мозга, вегетативных узлах, исчезновение амиелиновых волокон.

Доказана роль гормонов эндокринных желез в патогенезе нарушений вегетативного равновесия (тиреоидные, надпочечниковые гормоны вызывают активацию симпатической системы, а гонадотропные – парасимпатической).

При нейро-, плексо-, радикулопатиях в патологический процесс вовлекаются вегетативные волокна периферических нервов (смешанных). Патогенетическими факторами в этом случае выступают биохимические наследственные нарушения (сенсорная невропатия, амиотрофия Sarcos-Mari, сирингомиелия).

В случае повреждения позвоночника интенсивность и частота вегетативных нарушений определяется количеством вегетативных волокон в пораженном смешанном нерве, а также уровнем сдавления.

Фармакологические синаптотропные вещества могут оказывать специфическое действие на различные отделы вегетативной нервной системы. Так, норадреналин и эфедрин активируют симпатическую нервную систему, пилокарпин, физостигмин, ацетилхолин, эзерин – парасимпатическую нервную систему, а атропин и скополамин обладают парасимпатиколитическим действием.

Клиническое исследование патологии вегетативной нервной системы связано с именами ученых Eppinger, Hess (1910), которые создали концепцию о синдроме ваготонии и симпатикотонии.

Преобладание симпатической иннервации – *симпатикотония* – предполагает блеск глаз и расширение зрачков, бледность кожных покровов, учащение дыхания, частый пульс, повышение артериального давления, трепет, парестезии, запоры и др. Характерно повышение работоспособности, особенно вечером, повышение инициативы, нарушение сна.

Доминирование парасимпатической нервной системы – *ваготония* – предполагает гипергидроз и гиперсаливацию, красный дермографизм, брадикардию, артериальную гипотензию, дыхательную аритмию, сужение зрачка, адинамию, ожирение. Характерны апатия, астения, снижение физической выносливости, депрессия.

Гиперфункция обоих компонентов вегетативной системы называется *амфотонией*.

Проявление вегетативных нарушений

Вегетативные нарушения подразделяются на надсегментарные и сегментарные.

Надсегментарные вегетативные нарушения включают, преимущественно, синдромы, связанные с нарушениями определенного отдела соответствующего уровня ВНС, обычно гипоталамуса и ретикулярной формации.

Поражения гипоталамуса проявляются эндокринно-метаболическими нарушениями и нарушениями температурного гомеостаза, несахарным диабетом, адипозогенитальной дистрофией, ожирением, кахексией, аменореей и др. Как правило, вышеперечисленные проявления сопровождаются различными вегетативными симптомами (гипергидроз, вазомоторная лабильность, нестабильное артериальное давление и пульс).

Поражения *ретикулярной формации* обусловливают псевдомиопатический синдром, симптоматическую гипертензию, нарушения сна и бодрствования и др.

Сегментарные вегетативные расстройства включают нарушения *симпатической и парасимпатической иннервации*.

Симпатико-парасимпатический антагонизм, в отдельных случаях, становится взаимостимулирующим либо переходит в истинный синергизм (например, в случае холинергической медиации постганглионарных адренергических звеньев, или в случае симпатической холинергической иннервации потовых желез).

Нарушение симпатической иннервации

Симпатическая иннервация может оказывать как стимулирующее, так и ингибирующее влияние на иннервируемые структуры.

Метаболизм. Симпатическая нервная система усиливает деятельность органов, участвующих в катаболических реакциях, выделяющих энергию по эрготропному типу (гликогенолиз в печени, липолиз в жировой ткани). Адреналин вызывает гипергликемические эффекты, как прямым усилением гликогенолиза в печени, так и непрямым путем, через гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса, посредством стимуляции секреции АКТГ и глюкокортикоидов. В свою очередь, глюкокортикоидные гормоны усиливают глюконеогенез. Метаболические эффекты катехоламинов реализуются преимущественно бета-рецепторами.

Сердечно-сосудистая система. Симпатическая нервная система стимулирует все функции сердца (автоматизм, силу и частоту сокращений, проводимость). Бета-адренергическая стимуляция сердца вызывает расширение коронарных сосудов и увеличение перфузии, адекватно потребностям миокарда. Симпатическая нервная система играет решающую роль в поддержании общего сосудистого тонуса, периферического сопротивления и артериального кровяного давления.

Наличие сосудосуживающих симпатических волокон как на уровне мелких и средних артерий, так и на уровне венозного отдела сосудистого русла, обеспечивает адаптацию микроциркуляции к потребностям организма, в прямой зависимости от тонуса сосудодвигательных центров и содержания метаболитов в крови и тканях. При снижении системного артериального давления включаются компенсаторные рефлекторные механизмы, преимущественно адренергические. Сосудосуживающее действие норадреналина в адренергических синапсах потенцируется одновременным выбросом адреналина из мозгового вещества надпочечников под влиянием импульсов поступающих по ветвям чревного нерва.

Дыхательный аппарат. Симпатическая иннервация вызывает дилатацию бронхов, способствуя более интенсивному обмену газов между альвеолами и окружающей атмосферой.

Пищеварительная система. На этом уровне симпатическая нервная система является ингибитором желудочной и кишечной моторики и секреции.

Мочевыделительная система. Симпатические волокна в составе *n. hipogastricus* преимущественно иннервируют дно мочевого пузыря и проксимальную часть уретры. Они не влияют непосредственно на акт мочеиспускания, но регулируют тонус сосудов и закрытие внутреннего сфинктера мочевого пузыря при половом акте.

Глаз. ВНС контролирует диаметр зрачка и фокусирование хрусталика. Стимуляция симпатической нервной системы сокращает радиальные волокна радужной оболочки глаза и расширяет зрачок (мидриаз). Повреждение симпатических волокон лицевого нерва проявляется синдромом Горнера - опущение век (птоз), энофтальм, сужение зрачка (миоз), расширение сосудов и угнетение слёзной секреции (ангидроз).

Потовые, носовые, слезные, слюнные железы. Симпатическая стимуляция уменьшает объем секреции, одновременно способствуя повышению вязкости слюны.

Нарушения парасимпатической иннервации

Метаболизм. В то время как симпатическая нервная система усиливает деятельность органов, вовлеченных в катаболические реакции эрготропного типа с выделением энергии, парасимпатическая нервная система активирует функции органов, участвующих в анаболических процессах трофотропного типа (накопление питательных веществ и энергии). В печени блуждающий нерв обеспечивает гликогеногенез и гликогенопекцию.

Сердечно-сосудистая система. Преобладание влияний блуждающего нерва сопровождается урежением сердечных сокращений. Блуждающий нерв влияет косвенно и на системное кровообращение, уменьшая артериальное давление.

Пищеварительная система. Эффекты анаболического и трофотропного характера при парасимпатической стимуляции проявляются активацией перистальтики и желудочно-кишечной секреции, улучшением пищеварения.

Дыхательная система. Ваготония проявляется бронхоспазмом и стимуляцией секреции бронхиальных желез.

Мочевыделительная система. Парасимпатическая иннервация стимулирует моторику мочеточников и мочевого пузыря.

Глаз. Парасимпатическая иннервация вызывает спазм зрачка (миоз), гиперсекрецию слезных желез, сокращает циркулярные мышцы и вызывает паралич (спазм) аккомодации.

Вегетативные расстройства клинически проявляются различными синдромами.

Симпатико-болевой синдром проявляется диффузными болями давящего характера, зависящие от изменения атмосферного давления.

Сосудистый синдром вызван спазмом или расширением (парезом) периферических сосудов, что обусловливает местное изменение температуры и окраски кожных покровов и слизистых.

Трофический синдром характеризуется различными местными нарушениями трофики тканей (кожных покровов, слизистых, мышц, суставов и связок).

Висцеральные синдромы разнообразны и обусловлены особенностями вегетативной иннервации внутренних органов (правый симпатический ствол иннервирует печень, желчный пузырь, восходящую ободочную кишку, а левый - сердце, селезенку, поджелудочную железу, желудок, нисходящую ободочную и сигмовидную кишку). Таким образом, клиническая картина будет зависеть от топографии вегетативных повреждений.

Сердечно-сосудистые вегетативные рефлексы контролируют уровень артериального давления, частоту сердечных сокращений. Барорецепторный заключается в том, что при повышении АД импульсы с барорецепторов сосудов посыпаются в ствол головного мозга, вызывая торможение симпатической стимуляцию сердца и сосудов до нормализации уровня артериального давления.

Желудочно-кишечные вегетативные рефлексы. Проксимальный отдел желудочно-кишечного тракта, а также прямая кишка преимущественно контролируются вегетативными рефлексами. Например, запах пищевых продуктов стимулирует ядра блуждающего, язычно-глоточного и слюнного нервов ствола мозга, вызывая секрецию пищеварительных соков.

Половые рефлексы инициируются как психическими стимулами через кору головного мозга, так и стимулами, приходящими от половых органов. Импульсы из центрального и периферического уровней доходят до крестцового отдела спинного мозга,

вызывая у мужчин эрекцию (парасимпатическая функция) и эякуляцию (преимущественно симпатическая функция).

Другие вегетативные рефлексы регулируют секрецию поджелудочной железы, опорожнение желчного, мочевого пузыря, функции почек, контролируют гликемию и др.

Двойственность вегетативной иннервации и антагонизм симпатического и парасимпатического отделов послужили предпосылкой для формирования ошибочной концепции, согласно которой активность симпатической системы приводит к снижению функциональных возможностей парасимпатической и наоборот. В действительности, происходит компенсаторная активация обоих отделов вегетативной системы, роль которой заключается в поддержании внутреннего гомеостаза. Можно утверждать, что стимулирующее либо ингибирующее влияние ВНС на функцию органов зависит от потребностей организма на данный момент, а автономность функций внутренних органов является относительной.

29.6.Нарушения сна

Сон представляет собой обратимое физиологическое состояние, характеризующееся соматической бездеятельностью, а также временным и относительным отсутствием сознания, как следствие не только нервной деафферентации, но и активного участия некоторых сложных нейрогуморальных механизмов.

Сон характеризуется чётким парасимпатическим доминированием: закрытие век, миоз, мышечное расслабление, брадикардия, понижение вплоть до исчезновения секреции слезных желез, снижение метаболизма до базального уровня и т.д.

Механизмы сна

Чередование состояния «бодрствование–сон» представляет собой особенность биоритмики физиологических процессов, которые протекают в организме, обладающем нервной системой. Детерминизм циркадных биоритмов «бодрствование – сон» регулируется при помощи «внутренних часов».

Ряд факторов, таких как физическая и умственная активность, условия жизни, режим дня и др., могут влиять на продолжительность сна. Следует отметить также влияние эмоций и боли на циркадный ритм.

Синхронизация биоритмов контролируется нервной и эндокринной системами и находится под влиянием интенсивности света и чередования освещенность - темнота.

Лимбическая система (в особенности гиппокамп) может повышать возбудимость нервных структур, ответственных за состояние бодрствования, и тормозить структуры, ответственные за сон, вызывая, тем самым, пробуждение либо бессонницу.

Нейро-физиологические механизмы сна

О механизме, вызывающем сон, существует множество гипотез.

Согласно одной из гипотез, сон – это пассивный процесс, возникающий благодаря усталости нейронов, поддерживающих состояние бодрствования, обеспечивая, таким образом, отдых мозгу. Все данные нейрофизиологических исследований демонстрируют, что на различных этапах сна нейрональная активность мозга не ослабевает, а соответствует таковой в состоянии бодрствования.

Другая гипотеза – *активного ингибирования* – утверждает, что в головном мозге существуют центры, которые активным способом индуцируют состояние сна, посредством торможения восходящей активирующей ретикулярной формации.

В определении чередования сон-бодрствование кроме структур, участвующих в поддержании состояния сознания (ствол головного мозга и базальные ядра, ретикулярная формация – восходящая активирующая система (САА), задний гипоталамус, кора головного мозга, «центрэнцефалическая» система), участвуют и отдельные 5 зон сна, рассредоточенные в передней части ретикулярной формации ствола мозга. Одна из них локализована на уровне продолговатого мозга, другая – на уровне Варолиева моста, а остальные три – на уровне серых центральных ядер.

Известны два типа сна: медленный сон (классическая фаза сна) и парадоксальный (быстрый) сон.

Медленный сон (фаза медленных волн или небыстрых движений глазных яблок - *NREM* – «*non-rapid eye movement*») электроэнцефалографически характеризуется медленными волнами большого вольтажа с частотой 12-14 циклов в секунду. В эту фазу сна уменьшается частота дыхательных движений со снижением легочной вентиляции, наступает брадикардия; легкое понижение артериального давления посредством уменьшения объема крови и расширения периферических сосудов, увеличение количества эозинофилов и соматотропина в крови, снижение почечного кровотока, легкая гипотермия, снижение тонуса скелетной мускулатуры с сохранением спинальных рефлексов.

Кроме изменения сознания, в fazу медленного сна происходят и важные изменения в активности ЦНС: увеличение порога чувствительности многих рефлексов, легкое снижение костно-сухожильных рефлексов, возможно появление патологических рефлексов, тоническое сокращение сфинктеров мочевого пузыря и анального отверстия.

Фаза быстрого сна (фаза *REM* – «*rapid eye movement*») чередуется с периодами медленного сна. Соответствующее название эта фаза сна получила благодаря тому факту, что спящий в этот период беспокоен, у него наблюдаются быстрые движения глазных яблок. Парадоксальность этой фазы заключается в том, что физиологические изменения в организме отличаются от таковых в fazу медленного сна, и в совокупности напоминают поверхностный сон, несмотря на то, что, на самом деле, глубина сна более выражена, чем в fazу медленного сна.

Эпизоды быстрого сна появляются у человека каждые 80-120 минут, они регулярны и продолжаются 5-30 минут, будучи короче в первой половине ночи, с тенденцией к увеличению к утру. Более раннее формирование и становление мозговых структур, ответственных за парадоксальный сон (ствол головного мозга, центральные серые ядра, гипоталамус, гиппокамп, лимбическая система) объясняет, почему у грудных детей fazу парадоксального сна доминирует, в то время как у взрослых и пожилых ее продолжительность снижается.

Парадоксальный сон электроэнцефалографически характеризуется частыми волнами (2-6 ц/сек) с низким вольтажем и редким α-ритмом. Характерно и появление отдельных залпов монофазных волн с частотой 2-3 ц/сек (в виде «зубьев пилы»), часто в любых областях, которые предшествуют залпам либо быстрым движениям глазных яблок.

В fazу парадоксального сна констатируется полное отключение скелетной мускулатуры, в том числе и антигравитационных мышц и мышц затылка, изменение сердечного ритма и дыхания, изменения ЭКГ, незначительное возрастание артериального давления, сужение сосудов на периферии. У больных с язвой желудка и двенадцатиперстной кишки отмечается уменьшение перистальтики и увеличение секреции соляной кислоты, снижение объема и увеличение осмолярности мочи, спонтанная ночная эрекция и др.

Предполагается, что парадоксальный сон обусловлен внутренней периодической стимуляцией восходящей активирующей системы ретикулярной формации, насыпающейся на природные механизмы сна. Это достаточно для генерации сновидений, но недостаточно для пробуждения человека. Парадоксальный сон может быть определен как выражение периодической записи информации на молекулярном уровне.

Предполагается, что парадоксальная fazа сна играет важную роль в функциональном становлении ЦНС. Некоторые авторы утверждают, что именно в этой fazе происходит ресинтез белков, reparация рибонуклеиновых кислот и восполнение резервов катехоламинов в нейронах. Также считается, что в парадоксальную fazу протекают основные процессы консолидации памяти, обработка программы поведения, которая реализуется в дальнейшем в сновидениях.

Сновидения доказывают, что сон не является состоянием полностью лишенным сознания, как, например, наркоз или кома. Во время сновидений в сознание вносится предыдущий опыт (с точки зрения физиологии, сны представляют собой анализ корковой информации, накопленной в течение предшествующего времени).

Если сон считать одной из форм адаптации организма к окружающей среде, то очевидно, что серотонин- и адренергические механизмы сна в целом играют важную роль в этом процессе.

Обе формы сна, хотя и различаются по своим проявлениям, всё же тесно связаны между собой, в том смысле, что медленный сон действует как первичный механизм индуцирования парадоксального сна или как условие для возникновения последнего.

Физиологические механизмы сна трактуются по-разному: как синаптическая усталость нейронов восходящей активирующей системы мозга, отмена активирующих интероцептивных афферентных импульсов, гиперактивность центров, которые индуцируют сон через монотонные стимулы, которые не пробуждают интереса, а производят привыкание с одновременным ослаблением деятельности центров пробуждения.

Были накоплены данные, доказывающие существование *синхронных процессов*, происходящих в ростральной области солитарного тракта, а также в области, прилегающей к заднему ретикулярному ядру. Гипотеза существования кроме ретикулярной активирующей системы также и синхронизаторной группы, расположенной в нижней части ствола головного мозга, является достаточно правдоподобной, однако механизм, посредством которого эта группа обеспечивает эффекты сна, остается невыясненным, также, как и его взаимодействие с восходящей активирующей системой мозга. Предполагается, что каждая система действует различными способами на таламические *reacemakers*, а окончательный результат (сон или пробуждение) зависит от относительной степени их активации.

Синхронизирующая область обуславливает торможение восходящей ретикулярной формации, с которой взаимосвязана (обе находятся под влиянием кортико-ретикулярных систем).

Биохимические механизмы сна.

Биохимические механизмы сна до настоящего времени изучены не полностью. Вероятнее всего, что биогенные амины, а именно серотонин, индуцируют и контролируют состояние сна и бодрствования. Вовлечение серотонина в «биохимию» сна доказано рядом фактов. Так, L-триптофан продлевает парадоксальную фазу сна, а резерпин, истощающий запасы (деплеция)monoаминов мозга оказывает противоположный эффект.

Доказательствами участия биогенных аминов в «биохимии» сна сводятся к следующим:

- а) нейроны ядер ствола мозга содержат большое количество серотонина, а боковые отделы моста – большие количества норадреналина (норэpineфрина);
- б) израсходование запасов серотонина либо фармакологическое блокирование его синтеза вызывают нарушения фазы медленного, а также парадоксального сна;
- в) назначение 5-гидрокситриптофана (предшественника серотонина) улучшает сон при бессоннице;
- г) назначение резерпина – вещества, которое вызывает истощение запасов серотонина и норадреналина в мозге – вызывает бессонницу, в то время как употребление 5-гидрокситриптофана быстро восстанавливает медленный сон, не влияя при этом на парадоксальную фазу сна.

В биохимических механизмах сна важная роль отводится норэpineфрину. Наркотические вещества, ингибирующие синтез норэpineфрина, нарушают фазу быстрого сна, а диета, богатая фенилаланином (предшественник норэpineфрина), вызывает нарушения, как сна, так и памяти.

Блокирование норадренергических путей при помощи 6-гидроски-дофа, веществом, которое снижает содержание норадреналина в среднем мозге, вызывает уменьшение продолжительности состояния бодрствования и парадоксального сна.

Амфетамин уменьшает продолжительность как медленного, так и парадоксального сна. В этом контексте, возможно, биологическое значение сна состоит в поддержании мономинергического гомеостаза мозга.

Существуют экспериментальные доводы, подтверждающие участие удлиняет продолжительность медленного сна, тогда как кофеин и другие метилксантины вызывают бессонницу посредством блокирования аденоzinовых рецепторов.

Доказана взаимосвязь серотонин- и норадренергических систем в механизмах регуляции цикла «бодрствование – сон». Так, ингибирование синтеза серотонина и разрушение ядер ствола головного мозга вызывает бессонницу, а разрушение заднего норадренергического веретена вызывает гиперсомнию, затрагивающую, в большинстве случаев, парадоксальную фазу сна.

Хотя серотонин участвует в регуляции обеих фаз сна (в особенности парадоксального), основные его механизмы определены норадренергической и, возможно, холинергической системами нейронов, а также нейронами, расположенными в *locus coeruleus* (*LC*) откуда начинается восходящая норадренергическая система мозга. Так, холинолитики (атропин, гемихолин), введенные прямо в *locus coeruleus*, подавляют парадоксальную фазу сна, являясь аргументом в пользу участия норадренергического механизма во включении фазы быстрого сна.

В настоящее время, из тканей мозга, из крови и спинномозговой жидкости были выделены вещества, главным образом белковой природы, названные «факторами сна» (дельта-фактор, фактор S и др.), которые способны вызывать фазу медленного сна. Одним из доводов существования гуммуральных факторов является возможность гуммуральной регуляции фаз сна.

Вышеизложенные данные о гетерогенности ночного сна в электрофизиологическом и поведенческом аспектах, а также данные о его биохимических механизмах, позволили систематизировать и интерпретировать проблемы патологии сна.

Патология сна

Нарушения сна встречаются довольно часто. Отсутствие сна или нарушение циркадного ритма может привести к серьезным нарушениям дневной активности человека. Целый ряд внутренних или внешних факторов (окружающая среда, медикаменты или болезни) могут привести к нарушениям сна или циркадного ритма.

Нарушения сна могут носить *количественный* (гипер- и гипосомнии) и *качественный* (парасомнии) характер.

Качественные нарушения сна.

Бессонница (инсомния) – это нарушение природы и продолжительности сна. Бессонница подразделяется на затруднение засыпания, частые и продолжительные пробуждения, упорное желание продолжать сон несмотря на его нормальную продолжительность (невосстановливающий сон).

Этиология бессонницы

Самые частные причины бессонницы - это внешние раздражители и сильные ощущения, которые приводят к состоянию гипервозбудимости ретикулярных систем пробуждения; аффективные состояния, характеризующиеся беспокойством, озабоченностью, употребление медикаментозных средств (амфетамина, психотонических, антисеротониновых, кофеина, стрихнина, эфедрина, атропина и белладонны, и т.д.). Бессонница сопровождает психические заболевания (мания, гипомания, шизофрения, невроз, маниакально-депрессивные психозы); органические заболевания центральной нервной системы, инфекционные заболевания и лихорадки, эндокринная патология (гипертиреоидизм), общие соматические болезни и др.

Патогенез бессонницы

Патогенетические механизмы, ответственные за появление бессонницы, вероятно, заключаются в изменении возбудимости ретикулярной формации и гипногенных структур (их травматическое повреждение, опухоли, инфекции). Это дополняется некоторыми биохимическими нарушениями, особенно касающимися мозговых мономинов, которые

образуются в избытке, вызывая состояние гипервозбудимости «бдительных» структур или искажая течение медленного сна по причине дефицита серотонина.

Типы бессонницы

Непродолжительная бессонница длится от нескольких дней до трех недель. Продолжительная или хроническая инсомния длится месяцами и даже годами, являясь обычным проявлением некоторых хронических психических и соматических нарушений, либо употребления некоторых медикаментов или следствием первичного нарушения сна.

Психофизиологическая бессонница – это нарушение поведения, при котором пациент озабочен тем, что не способен заснуть ночью. В этом случае, нарушение сна может быть вызвано эмоциональным фактором, порождающим стресс. Эти пациенты легче засыпают в необычные часы или тогда, когда находятся в необычном для них месте.

Проходящая бессонница (временная, ситуационно обусловленная) может неожиданно появиться при изменении обстановки, до или после жизненно важного события, после болезни, несчастного случая, экзамена и др. Проявляется увеличением продолжительности засыпания, повторными пробуждениями и ранним утренним пробуждением.

Высотная бессонница встречается в условиях гипобарии и характеризуется частыми пробуждениями после засыпания при сохранении продолжительности сна.

Висцеральная бессонница. По этиологии они могут быть пищеварительными (при диспептических или болевых синдромах – язва, запоры), сердечными (одышка при сердечно-сосудистой недостаточности, приступы удышья или сердечной астмы), легочные (бронхиальная астма), мочевые (хронические нефриты, никтурии, аденомы предстательной железы с поллакиурой) и др.

Бессонница при органической патологии мозга (опухоли, начальная стадия менингита, нейрогенный сифилис, тяжелая острая хорея).

Эндокринная бессонница наблюдается при Базедовой болезни, при эндокринных нарушениях, протекающих с симпатикотонией.

Невротическая бессонница представляют наиболее частую разновидность. К этой группе относится большая часть так называемых «эсенциальных» бессонниц, вызванные неврозами навязчивого состояния, депрессивными, ипохондрическими состояниями.

Бессонница при эндогенных психических заболеваниях (острые психозы, бред, нарушения сознания) и проявляется электроэнцефалографически выраженной дезорганизацией периодов сна. Бессонница в этом случае может предшествовать приближению обострения психоневрологической симптоматики.

Бессонница при злоупотреблении психотропными средствами и алкоголем (передозировка психотропных лекарств, прекращение приема снотворных и др.).

Бессонница при интоксикациях медикаментами - препаратами наперстянки, салицилатов, эфедрина и др.

Бессонница при избыточном потреблении кофе и чая.

Гиперсomnia представляет собой избыточный сон, который отличается от нормального продолжительностью, глубиной и частотой появления. Гиперсomnia отличается от коматозного состояния обратимым характером сна. Двойственность форм сна соответствует и двойственность гиперсомнии. Одни формы соответствуют фазе медленного сна, другие - фазе быстрого сна.

Типы гиперсомний.

С точки зрения патофизиологии различают симптоматические (вторичные), параксизмальные (нарколепсия, каталепсия), а также, непрерывные и функциональные гиперсомнии, отличающиеся от нормального сна продолжительностью и глубиной.

Симптоматическая гиперсомния (идиопатическая) сопровождает целый ряд органических заболеваний мозга, таких как энцефалит, токсические или метаболические энцефалопатии, опухоли, сосудисто-мозговые поражения или травматические повреждения. В отличие от комы, при симптоматической гиперсомнии сон носит прерывистый характер.

Патогенез симптоматической гиперсомнии зависит от факторов, которые ее вызывают. Так, при симптоматической гиперсомнии, сопровождающей печеночную энцефалопатию (porto-кавальная энцефалопатия при циррозе, опухоли печени, гепатитах и др.) симптомы обусловлены некоторыми токсичными веществами, появляющимися в результате нарушения функций печени. Из них наиболее токсичен аммиак, который, взаимодействуя с альфа-кетоглутаровой кислотой, блокирует цикл Кребса, нарушая, таким образом, метаболизм нервной клетки и задерживая синаптическое проведение.

Гиперсомния в результате дыхательной энцефалопатии (хроническая дыхательная недостаточность, синдром Pickwick и др.) имеет в основе сложный механизм. Возрастание сопротивления грудной клетки и легких, чрезмерное накопление жировой ткани в области средостения и диафрагмы нарушает экскурсию легких, вызывая альвеолярную гиповентиляцию, сопровождающую гиперкапнией. В свою очередь, гиперкапния вызывает снижение возбудимости нейронов структур вовлеченных в процесс пробуждения, что приводит к состоянию постоянной сонливости.

Симптоматические гиперсомнии встречаются и при некоторых эндокринных заболеваниях, преимущественно при недостаточности коры надпочечников, при гипотиреозе и др.

Некоторые психические заболевания сопровождаются «психогенными гиперсомниями» - сомнамбулизм, беспокойство, шизофрения, истерия и др.

Опухоли мозга могут вызывать гиперсомнию вследствие прямого поражения нервных структур, вовлеченных в механизм генерации сна, либо посредством повышения внутричерепного давления.

Гиперсомнии при сосудистых заболеваниях мозга обусловлены нарушением кровоснабжения структур, вовлеченных в механизм сна (таламуса, гипоталамуса, ножек среднего мозга и области промежуточного мозга).

Функциональные гиперсомнии включают случаи, при которых невозможно выявить причину. Они подразделяются на функциональные гиперсомнии, соответствующие фазе медленного сна и гиперсомнии, соответствующие парадоксальному сну (нарколепсия). При простых «эссенциальных» гиперсомниях (дневных либоочных) сон, хоть и продолжительный, но не сопровождается другими клиническими проявлениями или биоэлектрическими аномалиями.

Функциональные гиперсомнии могут продолжаться несколько часов, дней и даже недель и могут появляться через интервалы от месяца до нескольких лет. Некоторые функциональные гиперсомнии сопровождаются нарушениями дыхания, так называемое *апное сна*.

Нарколепсия определяется как синдром неизвестного происхождения, характеризующийся приступами дневных засыпаний, катаплексией засыпания и пробуждения, гипнагогическими и гипнапомпическими галлюцинациями, нарушением ночного сна.

29.7. Нарушения сознания

Сознание представляет собой состояние коры головного мозга, характеризующееся индивидуальной специфической чувствительностью к внутренним или внешним стимулам, обуславливающее осознание самого себя и окружающей среды. Сознание представляет один из видов деятельности мозга, следовательно, является нервным процессом, присущим особям с хорошо развитой центральной нервной системой.

Определены три уровня сознания:

- а) элементарное сознание, которое обеспечивает бодрствование, бдительность, временно-пространственную ориентацию;
- б) логическое сознание, в котором интеллектуальные процессы, процессы восприятия и мышления взаимосвязаны и реально отражают действительность;
- с) аксиологическое сознание – сознание выбора определенных ценностей с точки зрения социальных критериев.

Сознание предполагает *восприятие* (отражение в ЦНС событий из окружающего мира), *память* (непрерывный анализ информации о внутренних и внешних событиях), *гностическую интеграцию*, *внимание*, *волевую деятельность*, *эмоциональность* и др. Уровень сознания зависит от уровня возбудимости мозга, заставляя нервную систему находиться в состоянии бодрствования.

Следовательно, сознание представляет собой интеграцию и синтез центральной нервной системой восходящей сензитивной информации, поступающей как из внешней, так и из внутренней среды организма.

Морфо-функциональные аспекты сознания

Сознание - это продукт деятельности комплекса чувствительно-сензориальных афферентных систем и центров, регистрирующих, кодирующих и координирующих эффекты чувствительных стимулов, поступающих в мозг. На уровне центров, информация интегрируется, а ответы направляются по эфферентным путям, порождая определенные действия.

Существует 4 важных нервных образования, ответственных за корковую активацию, пробуждение и за состояние бодрствования:

- *ретикулярная формация ствола мозга*, в особенности среднего мозга, формирует восходящую активирующую систему, играющую фундаментальную роль в поддержании состояния бодрствования, без которого чувствительно-сенсорные дискриминации, как и адекватные эфферентные эффекты, невозможны;

- *неспецифический таламус*;

- *задний гипоталамус*;

- *кора головного мозга, в особенности аллокортекс, обонятельный мозг, лимбическая система, рог Амона, гиппокамп и миндалевидное тело*.

Нервные структуры, проводящие чувствительную информацию к коре головного мозга, образуют следующие системы:

- специфическую систему, проводящую нервные импульсы только от определенного типа специфических рецепторов;

- неспецифическую систему (включающую и ретикулярную формацию), которая диффузно проецируется по всей поверхности коры больших полушарий.

Непрерывный поток восходящих ретикулярных импульсов поддерживает определенную степень деполяризации нейронов головного мозга, которая способствует восприятию сенсорных и специфически ассоциативных импульсов и приводит кору в состояние бодрствования или тревоги.

Нормальный уровень сознания обусловливается активацией полушарий головного мозга нейрональными группами, локализованными на уровне восходящей активирующей системы ствола головного мозга.

Для нормального функционирования, центральным образом необходимы определенные условия: анатомическая целостность, нормальная метаболическая деятельность (соответствующая оксигенация, нормальный внутриклеточный метаболизм и др.), гидроэлектролитный и кислотно-щелочной гомеостаз и т.д. В случае необеспечения хотя бы одного из перечисленных условий, происходит сбой в работе центральных интегративных механизмов мозга, что, в дальнейшем, проявляется нарушением состояния бодрствования, вплоть до потери сознания.

Нарушения сознания

Этиология. Многочисленные причины могут приводить к различным видам нарушения сознания: от легких форм, таких как состояние волнения, помрачение сознания, летаргия, до полной потери сознания (кома).

Этиологические факторы можно подразделить на *первичные* (непосредственно воздействуют на ЦНС – травмы, инфекции, экзогенные интоксикации нейро- и психотропными веществами, цереброваскулярные нарушения и нарушения ликвородинамики) и *вторичные* (внемозговые патологические процессы с

последующим вовлечением нервных структур – дыхательная, циркуляторная, печеночная недостаточность, эндокринные, метаболические расстройства и др.).

Патогенез нарушения сознания обусловлен как характером патогенного фактора, так и морфофункциональной особенностью нервных структур, вовлеченных в патологический процесс. Так, при *первичных поражениях ЦНС* в роли патогенетического фактора выступает нарушение мозгового кровообращения, что в дальнейшем приводит к нейрональному и глиальному дисметаболизму. При вторичных поражениях ЦНС патогенетические механизмы множественны: гипоксия и гиперкапния, гипераммониемия, алкалоз, инток-сикация и др.

Классификация нарушений сознания.

Нарушения сознания классифицируются на кратковременные и продолжительные.

Кратковременные расстройства сознания включают обмороки (липотимия) и синкопы.

Липотимия (обморок) представляет собой частичное нарушение сознания, вызванное рядом факторов, таких как ортостатическое положение тела, неадекватная окружающая среда, психическое напряжение и др. Сопровождается головокружением, бледностью кожных покровов, болями в эпигастральной области, сиалореей, нарушением зрения и др.

Синкопа (от греческого *synkoptein* – резать) - кратковременная потеря сознания как результат острой ишемии мозга, с нарушением жизненно-важных функций, вследствие развития сердечной и дыхательной недостаточности. Продолжается от нескольких секунд до нескольких минут. Больной внезапно падает, у него отмечается гипотония мышц, аритмия, снижение АД. При выходе из синкопы наблюдается амнезия на период приступа.

Приступы синкоп являются крайне вариабельными, но их патогенетический механизм общий – гипоксия мозга в сочетании с недостаточностью компенсаторных механизмов, обусловленной либо рефлекторным снижением венозного возврата крови к сердцу, либо недостаточной активностью сердечной мышцы в условиях возросших потребностей организма.

Синкопы классифицируются на *сердечные* (при аритмиях, коронарном обструктивном атеросклерозе, опухолях предсердий, пороках сердца); *вазодепрессорные* (эмоциональные и рефлекторные); синкопы *положения тела* (ортостатическая гипотензия) и др.

Длительные нарушения сознания включают помрачение сознания, сопор, ступор, кому.

Помрачение сознания представляет собой угнетение состояния бодрствования и бдительности, которое может включать гипервозбудимость и раздражительность, чередующиеся с состоянием сонливости и нарушением внимания.

Сопор - это состояние оглушенности или заторможенности, сопровождаемое пониженным интересом к окружающей среде.

Ступор является состоянием глубокого сна или таким состоянием, при котором субъект может быть разбужен только сильными, часто повторяющимися стимулами.

Кома представляет клинический синдром, характеризующийся тяжелым нарушением сознания, утратой связи с окружающей средой при частичном сохранении вегетативных функций (дыхание, кровообращение). Хотя это тяжелейшее клиническое состояние сходно со сном, оно отличается тем, что в состоянии комы пациент не реагирует на стимулы любой природы.

Этиология. Зачастую кома неожиданно появляется после эпилептического припадка, субарахноидального кровоизлияния, передозировки лекарств, при сахарном диабете и др.

Патогенез комы основывается либо на механическом повреждении ключевых центров ствола или коры головного мозга (анатомическая кома), либо на глобальном нарушении мозгового кровообращения (метаболическая кома).

Вещества, угнетающие ЦНС, обезболивающие и некоторые эндогенные токсины могут вызывать кому при одновременном торможении восходящей ретикулярной формации и коры головного мозга.

Патогенетические механизмы коматозного синдрома варьируют в зависимости от этиологии и топографии мозговых повреждений. С этой точки зрения выделяют три основные формы комы:

- токсико-метаболическая (общее нарушение мозгового метаболизма);
- кома, вызванная повреждением надпокрышечной области мозга;
- кома, вызванная повреждениями подпокрышечной области мозга.

При *уремической коме* преобладает интоксикация организма азотсодержащими веществами (мочевина, креатинин, мочевая кислота); к ним присоединяются серьезные нарушения водно-электролитного и кислотно-щелочного равновесия, гиперкалиемия и Т.Д.

При *печеночной коме* на первый план выступают гипераминоацидемия, гипераммониемия, алкалоз, гипоксия мозга. Токсическое воздействие амиака на нервную ткань связано с блокированием альфа-кетоглутаровой кислоты, глутаминовой кислоты и снижением синтеза АТФ, что нарушает нормальное функциональное состояние нейронов. Таким образом, печеночная кома может быть вызвана метаболическими шлаками, нарушением водно-электролитного баланса, избытком белка и др.

При *диабетической коме* устанавливается нарушение водно-электролитного равновесия, приводящее в finale к гемоконцентрации и клеточной дегидратации. Дегидратация развивается в результате глюкозурии и полиурии. Происходит увеличение содержания кетоновых тел в крови с повышением концентрации недоокисленных продуктов (диабетический кетоацидоз). Диабетический кетоацидоз, ассоциированный с водно-электролитным дисбалансом, обусловливает тяжелые метаболические нарушения на уровне ЦНС вследствие изменения мембранных процессов в нейроне (усиленный вход ионов натрия и выход ионов калия).

В патогенезе диабетической комы важная роль отводится понижению потребления глюкозы мозговой тканью и прогрессирующему снижению потребления кислорода. Считается, что кетоацидоз тормозит утилизацию глюкозы клетками посредством ингибирования ее внутримитохондриального проникновения – феномен, который является результатом ионных нарушений, что, в свою очередь, приводит к отеку митохондрий. Возникновение неврологической симптоматики при диабетической коме можно объяснить возрастанием концентрации ГАМК, ведущей к торможению нейрональной передачи.

Экламптическая кома (токсикоз беременных или псевдоуреемия) возникает на фоне резкого возрастания внутричерепного давления при ишемии, что приводит к стазу крови, повышению сосудистой проницаемости и отеку. В данном случае расстройства ликворогенеза и ликвородинамики, вызывающие нарушения мозгового кровотока, могут усугубляться развитием у беременных почечной недостаточности.

При коме, *вызванной опухолями мозга*, у пациента резко возрастает внутричерепное давление, что приводит к симптомам сдавления ствола мозга (анизокория с мидриазом) и серьезным нарушениям дыхания и сердечной деятельности.

При *тиреотоксических комах* в результате активации клеточного метаболизма под действием избытка катехоламинов и тироксина возникает ацидоз, приводящий к клеточным повреждениям с преобладанием патологии сердца и нервной ткани (преимущественно области гипоталамуса и коры больших полушарий).

В патогенезе *сосудисто-мозговых ком* (геморрагии, ишемия, эмболия сосудов мозга и гипертензивная энцефалопатия) главным звеном является уменьшение мозгового кровотока с последующим нарушением нейронального или глиального метаболизма, вызванного гипоксией, нарушениями трофики, метаболическим ацидозом.

Смерть мозга – это состояние, при котором все функции мозга, включая корковые, подкорковые и стволовые, необратимо теряются, с последующим выпадением контроля

над вегетативными центрами, а также отсутствием активации коры головного мозга по восходящим ретикулярным путям.

Этиология: черепно-мозговая травма, внутримозговое кровотечение (аневризма, гипертензивное кровотечение), неэффективное лечение неврологических заболеваний (опухоли, инфекции), неэффективные реанимационные мероприятия, проводимые в случае клинической смерти.

29.8. Нарушения высшей нервной деятельности. Неврозы

Согласно современным концепциям, *невроз* определяется как болезнь, обусловленная острой или хронической конфликтной психогенной ситуацией в результате нарушения взаимоотношений в обществе, что проявляется эмоциональными, вегетативными и эндокринными нарушениями.

Невроз характеризуется повторяющимися нарушениями, специфическими клиническими проявлениями с преобладанием аффективных эмоциональных и сомато-вегетативных расстройств при сохранении критического отношения пациента к болезни. Особенности клинической картины невроза зависят не только от характера конфликтной ситуации, но также от индивидуальных черт личности, что определяет специфичность различных клинических вариантов.

Этиология неврозов

В настоящее время принята полииатиологическая концепция неврозов. Все многообразие этиологических факторов может быть сгруппировано в три категории: биологические, социальные, психогенные. Каждый из этиологических факторов вносит соответствующий вклад в установление типа невроза.

Невроз рассматривается как психосоциальный стресс, с учетом социальной позиции индивидуума. Патогенность жизненных обстоятельств проявляется только в сочетании с неадекватным отношением к ним индивидуума. Таким образом, невроз является реакцией уязвимой психики на стресс, которая сопровождается болезненным внутренним конфликтом, особенно у лиц, неподготовленных к стрессу и у лиц не соответствующих социальному статусу и постоянно возрастающим социальным требованиям.

Патогенез неврозов.

Нейродинамическая концепция неврозов является первой попыткой объяснить механизм формирования неврозов, основываясь на учении И.П.Павлова о высшей нервной деятельности. В соответствии с этой концепцией возникновение невроза связана с перенапряжением нервных процессов в коре головного мозга под действием неадекватных факторов окружающей среды. Определенный тип нервной деятельности, являясь своего рода субстратом невроза, может либо способствовать, либо препятствовать дезинтеграции нервных процессов. Так, неврастения проявляется у людей как со слабым, так и сильным неуравновешенным типом высшей нервной деятельности, а истерия – у индивидуумов с преобладанием подкорковых функций.

Согласно этой концепции, в основе высшей нервной деятельности лежит соотношение трех систем: подкорки (инстинкт), кортикальной сигнальной системы, отражающей окружающий мир и сигнальной системы, обеспечивающей взаимодействие индивидуума с социальной сферой. Для невроза характерна дезинтеграция деятельности соответствующих систем и взаимоотношений между ними, что находит отражение в различных клинических вариантах.

Современные нейрофизиологические исследования позволили углубить концепцию И.П.Павлова о патогенетических механизмах невроза. Была выяснена роль ретикулярной формации, как морфологического субстрата воздействия подкорковой области на кору головного мозга, были выявлены механизмы взаимоотношений между нарушениями высшей нервной деятельности и вегетативно-эндокринными расстройствами.

В патогенезе неврозов важную роль играют следующие процессы:

- активирование афферентной и эфферентной систем;
- дисбаланс интегративной деятельности мозга, особенно ретикулярно-лимбического комплекса, который, возможно, определяет тип невроза.

Так, патология комплекса «гипоталамус-передняя область коры головного мозга» способствует развитию истерии или невроза навязчивых состояний, в то время как дисфункция гиппокампо-мандлевидного комплекса приводит к неврастении.

В основе моделирования экспериментальных неврозов лежит следующая «информационная» триада:

- 1) необходимость переработки большого объема информации;
- 2) дефицит времени, которое отводится мозгу для переработки соответствующей информации;
- 3) высокий уровень мотивации.

Необходимо упомянуть, что клинические и экспериментальные неврозы не идентичны: экспериментальные являются лишь моделью клинических и предназначены для выяснения биологических закономерностей невротических нарушений.

Нейрохимическая концепция невроза основывается на учении Ганса Селье (H.Selye) о стрессе и определяет невроз как модель хронического эмоционального стресса.

Биохимические исследования выявляют существенные количественные нарушения содержания катехоламинов у лиц с неврозами. Самый низкий уровень дофамина был установлен при неврастении, тогда как у больных с неврозом навязчивых состояний уровень катехоламинов превышал норму.

Существенная роль в патогенезе невроза принадлежит системе *гипоталамус-гипофиз-надпочечники*, которая участвует в поддержании эмоционального и физиологического гомеостаза. У лиц с неврозами отмечается уменьшение количества глюкокортикоидов и нарастание содержания минералокортикоидов. Предполагается, что длительная гиперсекреция катехоламинов под воздействием стрессоров при неврозах ведет к активации гипофизарно-надпочечниковой системы посредством избыточной секреции АКТГ.

В патогенезе неврозов вовлекаются и серотонинергические структуры гипоталамуса и среднего мозга (уровень серотонина возрастает только при кратковременных стрессах, в то время как при продолжительных стрессах деятельность энteroхромаффинной системы остается стабильной).

В процессе афферентной активации коры, параллельно с адренергическими, включаются и холинергические механизмы. Экспериментально были доказаны разнонаправленные изменения содержания медиаторов при неврастении: уровень экскреции катехоламинов растет, в то время как ацетилхолина - падает. Обсессивные неврозы характеризуются одновременной активацией комплекса ацетилхолин-адреналин.

Определенная роль в патогенезе вегетативных реакций при неврозах принадлежит гистамину - веществу с преимущественно парасимпатическим действием, оказывающим влияние на центральные и периферические механизмы нервной регуляции. Гистамин усиливает синтез ацетилхолина, одновременно ингибируя активность холинэстеразы.

Биохимические исследования обнаруживают у больных с неврозами нарушения метаболизма, в частности углеводного, жирового, водно-электролитного и энергетического обмена.

При неврозах была установлена повышенная реактивность систем, регулирующих уровень глюкозы крови, тенденция к гипокалиемии, гипофосфатемии, гипернатриемии. Все это сопровождается эозинофилией, гиперхолестеринемией, активацией перекисного окисления липидов, снижением аэробных процессов при возрастании активности анаэробного энергетического обмена (последний процесс считается прямой реакцией адаптации, которая появляется вследствие снижения метаболических процессов в коре головного мозга у лиц с неврозами).

При неврозе устанавливается тенденция к нарастанию концентрации α - и γ -эндорфина, в особенности при неврастении и обсессивных состояниях.

В патогенезе невроза выявлена определенная взаимосвязь между функциональным состоянием ЦНС и уровнем активности гипофизарно-адреналовой, симптоадреналовой и энteroхромаффинной систем, щитовидной железы и др., что в значительной степени определяет комплексность биологических реакций при данной патологии.

Психоэмоциональный стресс, который является непосредственной причиной возникновения невроза, обусловливает, наряду с функциональными, и морфологические изменения в ЦНС, нарушение мембранных процессов, расстройство местного кровообращения, нейрональную дегенерацию и др.

Бесспорна зависимость эндокринных и вегетативных функций от функционального состояния гипоталамуса и других структур мозга. Нарушение функций гипоталамуса и его соседних областей, обусловленные действием различных причин, вызывают типовую дезинтеграцию активности эндокринной, вегетативной и эмоциональной систем. Если эти нарушения вызваны конфликтной ситуацией, то считается, что они *невротической природы*; если же они обусловлены инфекцией либо травмой, то они обозначаются как *невротический тип*. В обоих случаях клиническая картина состоит в объединении симптомов, характерных для эмоциональной и вегетативной лабильности с эндокринным дисбалансом.

Состояния невротической природы и подобные им, как правило, сопровождаются сопутствующими проявлениями: снижением внимания и памяти, психическим истощением, вызванным расстройством функций лимбико-ретикулярного комплекса, активирующего кору больших полушарий.

Невроз представляет собой психогенное нарушение деятельности лимбико-ретикулярного комплекса, которое возникает при дезинтеграции функций эмоциональной, эндокринной и вегетативной сферы. Это нарушение наиболее выражено в случае, когда психической травме предшествовали боль, интоксикация или она возникла на неблагоприятной генетической почве.

Клинические проявления нейропатологических синдромов при неврозах обусловлены уровнем структур ЦНС, входящих в состав *патологических систем*.

Для большинства неврозов характерно нарушение висцеральных функций. Именно этот дисрегуляторный процесс является первичным в патогенезе всех нарушений ЦНС и, в частности, неврозов.

Даже в случае, когда невротические нарушения появляются в результате непосредственных поражений нервных структур, в их патогенетические механизмы вовлекаются нарушения биофизических и нейрохимических процессов.

Таким образом, невротические нарушения представляют собой дисрегуляцию нервных процессов, проявляющуюся на разных уровнях морфо-функциональной организации нервной системы патогенетическими механизмами, присущими данному уровню. Они включают: нарушение мембранных процессов и функции ионных каналов, взаимодействия вторичных мессенджеров в системе внутриклеточной сигнализации, нарушение передачи информации, расстройства синтеза, депонирования и восприятия веществ, обеспечивающих межклеточные взаимодействия.

Важная роль в патогенезе неврозов отводится особенностям генотипа, а также нарушению геномных процессов в нейроне (супрессия и экспрессия генов и др.).

Генетические факторы играют важную роль в возникновении тревожных неврозов и навязчивых состояний, тогда как при невротических депрессиях, истерии и нарушениях типа простой фобии они мало значимы. По последним данным, из всех существующих тревожных состояний только генерализованная тревога имеет незначительный генетический субстрат, в то время как форма панического страха и агрофобия имеют в своей основе существенный наследственный компонент.

Гиперактивация нейронов, образование «генераторов патологически усиленного возбуждения» и патологических систем являются следствием либо выражением дисрегуляторной деятельности ЦНС, включая и неврозы. В патогенезе неврозов образуются патологические системы, в которых в качестве окончательного звена

выступает патология конкретного висцерального органа, нарушение функции которого определяет клиническую картину нейровисцерального синдрома.

Развитие нейросоматической симптоматики при неврозе опережает психоневротическую и имеет более длительное течение.

В патогенезе невроза выделяют две формы нарушения деятельности мозга: нарушения, вызванные *астенизацией* нервной системы и нарушения, обусловленные действием *патологической системы* мозга. Важную роль играют несостоительность нервных процессов, нарушения метаболизма, эндогенные и экзогенные патологические влияния. Невроз может быть следствием выпадения функций нервных структур, связанного с активацией в них процессов торможения. Любой невротический синдром представляет собой конкретное выражение нарушений высшей нервной деятельности. У индивидуумов с инертным типом высшей нервной деятельности биологический или эмоциональный раздражитель провоцирует постоянные и глубокие нарушения в психо-эмоциональной сфере.

Те же нарушения возникают у лиц с лабильным типом высшей нервной деятельности, но лишь в случаях хронических психотравмирующих воздействий.

Предполагается образование патологических детерминант как в сфере деятельности ЦНС, так и в психическом статусе, которые активируются специфическими импульсами, провоцирующими их появление.

Была разработана гипотеза существования в мозге «сторожевой точки» - структуры мозга с повышенной возбудимостью, обуславливающей формирование в ЦНС патологического процесса. Эти «сторожевые точки» формируются в мозге под действием различных факторов и исчезают после прекращения их влияния. В случае же, когда эти «точки» сохраняются долгое время и порождают реакции, не соответствующие потребностям организма, они приобретают роль детерминант патологических систем, патологического или неадекватного поведения.

Классификация неврозов

Различают следующие основные типы неврозов:

- астеническая форма (неврастения, психастения)
- истерический невроз (истерио-неврастения)
- невроз навязчивых состояний.

Эта классификация соответствует концепции И.П.Павлова о типах высшей нервной деятельности:

- сильный, неуравновешенный, подвижный (соответствует холерикам);
- сильный, уравновешенный, подвижный (соответствует сангвиникам);
- сильный, уравновешенный, инертный (соответствует флегматикам);
- слабый неуравновешенный (соответствует меланхоликам).

Параметрами нормальной активности высшей нервной деятельности служат: способность закрепления условного рефлекса, его экспрессия и устойчивость, выраженность внешнего и внутреннего торможения, скорость иррадиации и концентрации процессов возбуждения, адекватный ответ на патогенные психические влияния.

В раздел неврозов включены также следующие нозологические формы: энурез, профессиональные спазмы (например, писчий спазм), нервный тик, психо-эмоциональное перенапряжение.

Астенический невроз (nevрастения) была описана американским врачом Gh. Bard (1869) как болезнь, которая возникает вследствие напряженной борьбы индивидуума за существование. В настоящее время неврастения считается одной из основных форм невроза. Она чаще возникает у лиц с уравновешенным типом ВНД, вследствие перенапряжения основных нервных процессов (возбуждения или торможения), вызванного воздействием очень сильных раздражителей либо продолжительным воздействием обычных по силе раздражителей. В качестве причины неврастении может

выступать также быстрое чередование («столкновение») процессов возбуждения и торможения в нервной системе.

Процесс внутреннего активного торможения является наиболее подверженным изменению. В этом плане патофизиологическое значение астенического невроза заключается в преобладании процессов возбуждения над торможением. Поэтому клинически болезнь проявляется повышенной возбудимостью и раздражительностью.

Неврастения чаще всего провоцируется длительными конфликтными ситуациями, приводящими к эмоциональному перенапряжению, либо является следствием эмоционального стресса.

Этиологические факторы самые разнообразные: неблагоприятные семейные или профессиональные ситуации, бедность, нарушение жизненного стереотипа, неуверенность в завтрашнем дне, отрицательные эмоции и т.д.

Клиническую основу неврастенического синдрома составляет повышенная раздражительность и легкая истощаемость нервных процессов, проявляющиеся импульсивностью, гипералгезией, гиперчувствительностью к световым, слуховым раздражителям, либо к афферентной импульсации от внутренних органов и тканей. В этом случае устанавливается следующий диагноз: кишечный, сердечно-сосудистый или сердечный невроз. Также характерна сильная головная боль («симптом каски»); вегетативная и эмоциональная лабильность, гиперрефлексия, изменение дермографизма, полная гиперестезия, отвлеченност, быстрая утомляемость, снижение сексуальной потенции, фригидность и дисменорея.

Истерический невроз известен еще с древних времен. Термин «истерия» был введен древним философом Платоном.

И. Павлов считал, что истерический невроз возникает у лиц с «художественным» типом высшей нервной деятельности и слабой корковой активностью.

Проявления истерии можно охарактеризовать как «погружение» в болезнь или непроизвольные обострения состояния больного, в ответ на повышенное внимание и сострадание к нем окружавших. Лица, которые страдают истерией, воспринимают болезнь как «условное удовольствие» и не желают лечиться. На фоне эмоциональной и вегетативной неустойчивости возможны различные функциональные нарушения, имитирующие органическую патологию. Основываясь на полученных знаниях и на поведении других больных, лица, страдающие данной патологией с успехом воспроизводят клиническую картину различных болезней с разрушительными процессами в нервной системе и других органах и тканях («симулятивное море»).

Проявления истерии прогрессируют вследствие укрепления и расширения различных неистерических первичных функциональных нарушений, а также под влиянием внушения и самовнушения в соответствии с фантазией больного о симптомах той или иной болезни, имитируемой им. Характер этих фантазий в значительной мере может обусловить необычную изменчивость клинической картины невроза.

Истерия характеризуется и специфическими симптомами: больные ведут себя театрально и в то же время создается впечатление, что для них проявления болезни незначимы. Они легко подвержены самовнушению, которое обуславливает разнообразие клинической картины. Часто возможно сознательное и неосознанное внушение со стороны врача или окружающих.

Разнообразие клинических проявлений включает вегетативные расстройства, нарушение чувствительности, моторики или высшей нервной деятельности. Истерические приступы характеризуются полиморфизмом и, как правило, появляются в присутствии родных, врачей и им никогда не предшествовали травмы. Их длительность зависит от проявленного интереса и поведения окружающих.

Характер приступов различен: они часто сочетаются с взрывными эмоциональными реакциями и манерностью поведения.

Двигательные расстройства проявляются парезами, параличами и истерическими контрактурами, невозможностью осуществлять сложные движения, гиперкинезами и истерическими приступами, возникающими в определенных эмоциональных ситуациях. В

отличие от эпилептического, во время истерического приступа больной не теряет сознание и контакт с окружающей средой, не прикусывает язык, реакция зрачков на свет, роговичный и конъюнктивальный рефлексы сохранены; патологические рефлексы отсутствуют.

Нарушения чувствительности проявляются местной анестезией, либо гиперестезией; они многообразны по характеру и локализации (истерическая боль, сильные головные боли типа «забивания гвоздя», истерические артриты и др.).

Расстройства зрения при истерии часто проявляются концентрическим сужением зрительного поля (скотома, гемианопсия и др.), в то время как реакция зрачка на свет, аккомодация и конвергенция сохраняются.

Аналогичная ситуация складывается и в случае истерической глухоты: больной не слышит, что ему говорят, но реагирует на необычный шум. Часто появляются истерическая немота, заикание и истерическая афония, гипнотическое состояние сознания, истерический псевдокататонический ступор.

Вегетативные истерические нарушения проявляются ощущением комка в горле, дисфагией, рвотой, метеоризмом.

В отличие от других форм невроза, при истерии важная роль отводится индивидуальным особенностям больного, определяющими в большей мере психопатологическую специфику поведения больного.

Проявления продолжительной истерии включают особое соотношение эмоционально-чувствительных расстройств, фобий, астений и ипохондрических состояний, что, в свою очередь, определяет существование трех вариантов истерии: ипохондрическая, фобическая, депрессивная.

Невроз навязчивых состояний (обсессивно-фобический) развивается в условиях конфликтной ситуации у лиц с ипохондрическими чертами характера, у которых логическое мышление преобладает над чувствами. Больные с навязчиво-фобическим неврозом не уверены в своих поступках, увязывают безвредные события либо обстоятельства с личным успехом или невезением. Боязнь неуспеха и сомнения вызывают у них неуверенность в своих действиях, в принятии решений. У этих больных возникают различные фобии: алгофобия (боязнь боли), клаустрофобия (боязнь закрытых пространств), агрофобия (боязнь открытых пространств), иматофобия (боязнь крови), кардиофобия (боязнь сердечной патологии), канцерофобия (боязнь рака) и т.д.

Более редкими, но типичными для неврозов навязчивых состояний являются навязчивые мысли, воспоминания, движения, которые осознаются им как патогенные, но с сохранением критического отношения к ним.

Частыми проявлениями навязчивых идей являются *ритуалы* – навязчивые движения и действия, которые сопровождаются сомнениями, страхом, испугом и осуществляются в противоречии со здравым смыслом в надежде на избежание несчастных случаев.

29.9 Нарушения ликворогенеза и ликвординамики

Спинномозговая жидкость (СМЖ) представляет собой биологическую жидкость, содержащуюся в анатомических пространствах, образованных в онтогенезе примитивной невральной трубки (система желудочков мозга и спинномозговой канал) и в субарахноидальном пространстве (пространство в мягкой мозговой оболочке).

Две вышеупомянутые анатомические зоны, получившие название *ликворных пространств*, сообщаются между собой на уровне IV желудочка. Таким образом, создается единая система, которая обеспечивает циркуляцию ликвора в виде потока, направленного из желудочковой системы мозга в субарахноидальное пространство. На этом уровне ворсинки паутинной оболочки мозга, расположенной вблизи венозных синусов твердой оболочки, обеспечивают резорбцию СМЖ.

В ЦНС существуют два морфо-функциональных барьера ликворных пространств. Имея некоторые специфические особенности, СМЖ отделена от плазмы крови морфофункциональной системой, названной *гематоликворным барьером*, который препятствует проникновению в ликворные пространства макромолекулярных веществ, являясь, таким

образом, реальным препятствием на пути их диффузии, обеспечивая при этом в полном объеме диффузию воды. Морфологический субстрат гематоликворного барьера представлен эпителием сосудистых сплетений, наружным менингобластным слоем паутинной оболочки, эпителием ворсинок паутинной оболочки и эндотелием сосудов, которые пронизывают подпаутинное пространство.

На уровне ЦНС связь между ликворным и интерстициальным пространством, образующим единую систему, осуществляется через *гематоэнцефалический барьер*. Ликворная система мозга и внеклеточное пространство ЦНС формируют целостную систему, разделенную от внутрисосудистого русла гематоликворным и гематоэнцефалическим барьерами.

В течение долгого времени СМЖ считалась физиологическим раствором, плазматическим диализантом, играющим лишь роль сохранения формы, позиции и механической защиты головного мозга. В настоящее время была установлена комплексная роль СМЖ в создании периневральной биохимической среды, необходимой для осуществления деятельности ЦНС. В медицинской практике исследование СМЖ играет важную роль в диагностике и лечении болезней ЦНС. Необходимо отметить, что ликворная система мозга играет определенную роль в становлении и поддержании уровня внутричерепного давления, являясь одновременно одним из главных путей введения лекарственных средств.

СМЖ образуется в количестве примерно 500 мл в день, из которых две трети секретируются сосудистыми сплетениями IV-го желудочка и паутинной оболочки, а меньшая часть образуется церебральным веществом периваскулярных пространств, окружающих внутримозговые кровеносные сосуды. Таким образом, сосудистые сплетения мозга играют центральную роль в выработке СМЖ. В том случае, когда сосудистые сплетения разрушены анатомически (удалены) или функционально, выработка СМЖ осуществляется нервной тканью. (СМЖ нервно-тканевого происхождения имеет практически идентичный состав со СМЖ сосудистого происхождения).

Спиномозговая жидкость, секрецируемая III и боковыми желудочками перетекает через Сильвиев водопровод в полость IV желудочка, откуда через три малых отверстия попадет в *большую цистерну* (большое пространство, заполненное жидкостью, которое расположено позади продолговатого мозга, под мозжечком), а затем в *субарахноидальное пространство*, окружающее мозг. Из субарахноидального пространства ликвор реабсорбируется ворсинками паутинной оболочки, выступающими в полость верхнего сагittalного и других венозных синусов, откуда попадает в венозную систему мозга.

СМЖ подвержена непрерывному процессу обновления, составляющему 0,2-0,37 % от общего объема за минуту, таким образом, весь объем жидкости полностью обновляется за 6-12 часов.

Выделяют два типа циркуляции СМЖ:

- а) *продольная циркуляция* соответствует движению ликвора в направлении от уровня сосудистых сплетений, места секреции СМЖ, к ворсинкам паутинной оболочки - основному месту резорбции,
- б) *поперечная циркуляция* (трансэпендимальная и трансспинальная), через которую имеет место постоянный обмен между ликворным и межклеточным пространствами нервной ткани.

Механизмы продольной циркуляции СМЖ многочисленны: сила давления новообразованной жидкости, активирование ворсинок сосудистого и эпендимального эпителия, пульсация сосудистых сплетений и всех артерий базальных цистерн, градиент давления между ликворными пространствами и венозными синусами твердой оболочки мозга.

Резорбция СМЖ происходит постоянно, находясь в динамическом равновесии с активным процессом ее секреции. Ворсинки паутинной оболочки представляют собой основное место резорбции СМЖ. Резорбция регулируется разницей гидростатического

давления СМЖ, находящейся в подпаутинном пространстве и венозной крови синусов твердой оболочки и разницей онкотического давления венозной крови и СМЖ.

Давление СМЖ, в условиях отсутствия сил гравитации, составляет примерно 80-200мм водного столба. Объем секреции ликвора зависит от гидростатических факторов (положение тела, относительно ограниченный объем массы мозга в замкнутом пространстве черепной коробки и спинномозгового канала), а также гидродинамических факторов, из которых самым важным является внутричерепное венозное давление, которое регулирует ритм резорбции СМЖ ворсинками паутинной оболочки.

Давление СМЖ почти полностью регулируется скоростью ее резорбции, так как скорость образования СМЖ постоянна и, поэтому, лишь в редких случаях может представлять собой фактор контроля давления. С другой стороны, ворсинки функционируют как «клапаны», способствующие движению СМЖ лишь в одном направлении – из синусов в венозную кровь. При нормальном состоянии, деятельность «клапанов» способствует току СМЖ лишь в том случае, когда ее давление на 1,5 мм рт. ст. выше давления крови в синусах.

При некоторых болезнях головного мозга, ворсинки не функционируют по причине их обструкции более крупными частицами либо белковыми плазматическими белками, находящимися при этом в избытке в СМЖ, что способствует значительному повышению давления ликвора.

Состав СМЖ, в общих чертах, схож с таковым плазмы крови, однако в ней могут быть идентифицированы и вещества специфичные лишь для ликвора – это продукты метаболической активности рейронов, распада нейромедиаторов и др.

Стоит отметить и тот факт, что в СМЖ отсутствуют некоторые вещества, присутствующие в плазме крови (фибриноген, протромбин, желчные пигменты, некоторые липиды, эстрогенны и андрогенны, инсулин, соматотропин и т.д.); их присутствие в СМЖ имеет патологический характер.

СМЖ, в сравнении с плазмой крови, является относительно гиперосмолярной средой.

Отсутствие в СМЖ эритроцитов и пониженная концентрация белков придает её кислотно-щелочному равновесию некоторые особенности:

- pH 7,3 (менее щелочная среда по сравнению с плазмой крови; молочная кислота и бикарбонаты являются определяющими);
- поддержание pH практически не зависит от буферных систем крови; емкость буферных систем в СМЖ, определяемой бикарбонатной системой, снижена; влияние карбоангидразы и активность натриевых насосов на уровне сосудистых сплетений обеспечивают постоянное обновление бикарбонатов в СМЖ.

Будучи очень разбавленным раствором, содержащим электролиты и неэлектролиты в концентрации примерно 1%, СМЖ не содержит крупных молекул (верхняя граница молекулярной массы не превышает 200 000 дальтон).

Вода составляет 99% от массы СМЖ; твердые вещества находятся в ионизированной форме и имеют плазменное происхождение. В большинстве случаев концентрация веществ в СМЖ меньше, чем в крови, исключение составляя натрий, хлор, магний, лактат, аскорбиновая и фолиевая кислоты.

Минеральные вещества составляют большую часть веществ, растворенных в СМЖ, в то время как органические вещества занимают незначительную часть (глюкоза – 0,50 г/л, общий белок – 0,15-0,5 г %, жирные кислоты – 1-5 мг %, нейтральные жиры – 0,40 мг %, мочевина – 10-40 мг %, общие жиры – 1,25 мг %, креатинин – 1,2 мг %).

Клеточный состав СМЖ, представлен шестью основными типами клеток: лимфоцитами, моноцитами, гранулоцитами, обеспечивающими иммунную защиту ликворной системы и ЦНС, клетками анатомических структур, ограничивающих жидкостные пространства, клетками, случайно занесенными в СМЖ (клетки кожи, адипоциты, хрящевые клетки, клетки костного мозга или нервной ткани, опухолевыми клетками).

СМЖ выполняет следующие функции:

- *биомеханическую роль* (поддержание вместе с мозговыми структурами анатомической формы и консистенции, характерной для ЦНС, защита нервной системы от патогенного влияния физических воздействий; антагравитационная роль ликворного пространства, в котором находится ЦНС, что способствует снижению нежелательного эффекта ускорения);
- *биодинамическая роль* (СМЖ является средой, в которой происходят обменные процессы в мягких мозговых оболочках, эпендиме и в сосудистых сплетениях);
- *«лимфатическая» роль* – свойство собирать и выделять избыток межтканевой жидкости из ЦНС;
- *роль «канала» СМЖ* – свойство удалять метаболиты (аминокислоты, молочная кислота, катаболиты серотонина, дофамина, фармакологические вещества и т.д.);
- *роль поддержания гомеостаза среды, обеспечивающего нормальную деятельность ЦНС;*
- *роль транспорта некоторых гормональных молекул (TRF, LRF) от места их синтеза в нервной системе к эффекторным клеткам.*

Патологическое значение имеет присутствие в СМЖ бластных форм лейкоцитов, плазмоцитов, большого числа нейрофильтальных или эозинофильтальных гранулоцитов, макрофагов-липофагов, лейкофагов, а также опухолевых клеток. Присутствие активных мононуклеаров или эритроцитов не всегда имеет патологическое значение, будучи артефактами, сопутствующими люмбальной пункции. Ятрогенное происхождение имеют присутствующие в СМЖ клетки кожи, адипоциты, хрящевые клетки, клетки костного мозга или нервной ткани.

Факторы, приводящие к нарушениям динамики и состава СМЖ, многочисленны:

- воспалительные заболевания ЦНС и мозговых оболочек (эпендимит, менингиты, энцефалиты);
- черепно-мозговые травмы (включая постоперационные);
- внутримозговые кровоизлияния (субарахноидальные);
- врожденные аномалии (атрезия Сильвиева водопровода, отверстий Magendie и Luschka и т.д.);
- внутричерепные экспансивные процессы.

Гидроцефалия представляет собой аномальное скопление СМЖ в анатомических пространствах мозга, проявляющееся специфическими симптомами.

Патогенез гидроцефалии включает в себя следующие механизмы:

- гиперсекреция СМЖ;
- нарушение резорбции СМЖ;
- расстройства циркуляции СМЖ.

Частой причиной гидроцефалии служит перекрытие Сильвиевого водопровода в случае его атрезии у детей перед рождением или в связи с образованием опухоли головного мозга. По мере секреции СМЖ сосудистыми сплетениями боковых желудочков мозга, происходит увеличение их объема, что может вызвать сдавление нервной ткани. У новорожденных повышение внутричерепного давления вызывает увеличение головы в размерах из-за неполного закрытия родничков.

Другой причиной гидроцефалии является *субарахноидальное кровоизлияние*, которое способствует появлению реактивного пахименингита и блокады периферических путей циркуляции СМЖ.

Черепно-мозговые травмы вызывают стойкую и прогрессирующую гидроцефалию (в этом случае степень диллятации желудочков мозга коррелирует с продолжительностью комы, а также с выраженностю психических и неврологических расстройств).

Гидроцефалия инфекционного или воспалительного происхождения возникает при реактивном или фиброзно-адгезивном арахноидите, обусловливающем блокаду базальных

цистерн и отверстий IV желудочка. Клинические проявления и их выраженность зависят от локализации инфекционного процесса по отношению к ликворным пространствам (наиболее выраженные изменения возникают, когда воспаление затрагивает ткани, ограничивающие жидкостные пространства – эпендиму и мягкую оболочку головного мозга), от природы патогенного агента, от реактивности организма, от степени вовлечения гематоэнцефалического и гематоликворного барьеров.

Гидроцефалия может развиваться в результате *церебральных атрофических процессов* различного происхождения (постреанимационная нцефалопатия, церебральный артериит, энцефалит, болезнь Alzheimer, хорея Huntington и др.).

Основным патогенетическим фактором *обструктивной* гидроцефалии является дисбаланс между секрецией и абсорбцией СМЖ, сопровождающийся увеличением объема желудочковой системы мозга. Этот дисбаланс способствует повышению внутричерепного давления, уровень которого будет расти в прямой зависимости от продолжительности и места расположения обструкции. В основе внутренней обструктивной гидроцефалии лежит препятствие на пути циркуляции СМЖ, а наружная обструктивная гидроцефалия обусловлена нарушением резорбции СМЖ.

Существенную роль в развитии гидроцефалии играет *повышение давления СМЖ* (давление является фактором резорбции СМЖ, обеспечивающим градиент давления между СМЖ и венозной системой).

Давление СМЖ существенно изменяется в процессе развития экспандивных внутричерепных неопухолевых процессов (гематомы, мозговые сосудистые мальформации, абсцессы и т.д.), а также внemозговых заболеваний.

Тромбоз, стеноз и атрезия венозных синусов ведут к закупорке грануляций паутинной оболочки, нарушают резорбцию СМЖ, повышают венозное и внутричерепное давление, приводя к гидроцефалии.

Отек головного мозга является наиболее тяжелым следствием нарушений циркуляции крови и СМЖ в головном мозге.

Отек головного мозга представляет собой аномальное скопление жидкости на уровне паренхимы головного мозга и считается универсальной неспецифической реакцией мозга на воздействие патогенных факторов. Поскольку мозг находится в черепной коробке - твердом и ригидном образовании - скопление отечной жидкости приводит к сдавлению кровеносных сосудов, снижению перфузии и повреждению тканей мозга.

Наиболее частой причиной отека мозга является увеличение капиллярного давления, либо повреждение капиллярной стенки. Непосредственной причиной повышения капиллярного давления является быстрое нарастание давления в мозговых артериях в сочетании с несостоятельностью механизмов ауторегуляции кровотока в условиях системной гипертензии.

Контузия (ушиб) головного мозга служит основной причиной отека мозга, при котором травматизация мозговой ткани и капилляров играет роль патогенетического фактора, обуславливающего выход жидкости из капилляров в поврежденную ткань.

В зависимости от патогенетических механизмов, различают следующие виды отека головного мозга:

- *вазогенный* (опухоль, воспаление, ишемия головного мозга) – основным патогенетическим фактором в данном случае является изменение проницаемости сосудистой стенки, что ведет к повреждению гематоэнцефалического барьера;
- *цитотоксический* (аноксия, асфиксия, гиперкарния, синдром Reye), основным патогенетическим фактором является повреждение паренхимы мозга (нейронов и глиальной ткани), что является следствием нарушений клеточного метаболизма и, в первую очередь, недостаточности $\text{Na}^+ \text{-K}^+$ насоса с межклеточным накоплением ионов натрия и воды;

- *интерстициальный* (гидроцефалический) – является результатом избыточного накопления натрия и воды в перивентрикулярном белом веществе путем трансэпендимального выхода СМЖ;
- *гидростатический* – развивается при высоком артериальном давлении, вследствие повышения давления в капиллярах головного мозга, что приводит к выходу жидкости из сосудов в межклеточное пространство;
- *гипоосмотический* – развивается при «водной интоксикации» (гипоосмолярная гипергирдатация), которая обуславливает возрастание осмотического градиента между интерстицием и сосудами, выход воды из сосудов в межклеточное пространство через неповрежденный гематоэнцефалический барьер.

Патогенез *травматического отека* включает множество компонентов, как сосудистых, доминирующих в первой фазе, так и цитотоксических, формирующихся на более поздних этапах.

Повышенное внутричерепное давление – представляет собой симптомокомплекс, развивающийся вследствие увеличения объема внутричерепного содержимого выше пределов толерантности черепной коробки. Внутричерепная гипертензия (ВЧГ) – это анатомо-физиологическое неравновесие между внутричерепным содержимым и ограничительными способностями черепной коробки.

Внутричерепное содержимое включает в себя паренхиму головного мозга, СМЖ, кровь. Равновесие между этими тремя компонентами, с одной стороны, а также между ними и вместилищем (череп и твердая мозговая оболочка), с другой стороны, формирует внутричерепное давление, величина которого у взрослых составляет примерно 80-150 мм водного столба. В патологических условиях образуется порочный круг – нарушение внутричерепного равновесия приводит к синдрому внутричерепной гипертензии, которая, в свою очередь, нарушает это равновесие. Чаще всего внутричерепная гипертензия обусловлена развитием внутричерепных экспансивных процессов, особенно опухолей головного мозга, а также многочисленными вне- или внутричерепными повреждениями, которые могут вызвать увеличение объема мозга (псевдоопухолевый церебральный синдром, доброкачественная внутричерепная гипертензия).

Краниостеноз также может спровоцировать развитие внутричерепной гипертензии в связи с ограничением объема полости черепа, препятствующим нормальному развитию структур мозга.

Патогенетические механизмы синдрома ВЧГ включают: степень внутричерепного экспансивного процесса, нарушения в циркуляции спинномозговой жидкости, нарушения мозгового кровообращения и отек головного мозга.

Объем экспансивного внутричерепного процесса оказывает влияние как путем сдавления и смещения вещества головного мозга, так и постепенным снижением компенсаторной способности черепной коробки. В итоге объем внутричерепного экспансивного процесса определяет развитие ВЧГ, а момент появления этого синдрома зависит от ряда особенностей, таких, как локализация экспансивного процесса, его развитие, локализация по отношению к путям циркуляции ликвора и венозным путям (блок СМЖ, также как и венозный стаз, быстро приводит к развитию интенсивной ВЧГ).

Нарушения циркуляции спинномозговой жидкости развиваются чаще всего в результате полной или частичной обструкции путей ее оттока. Это приводит к расширению желудочков (обструктивная гидроцефалия), которое создает необходимые механические условия для повышения внутричерепного давления. Другие факторы, оказывающие влияние на циркуляцию ликвора (гиперсекреция СМЖ, недостаточность ее резорбции с развитием блока цистерн, повторные кровоизлияния в оболочки головного мозга), тем не менее, играют незначительную роль в развитии синдрома внутричерепной гипертензии.

Изменения перфузии мозга могут быть вызваны:

- системной артериальной гипертензией (гипертонический криз может спровоцировать увеличение кровенаполнения мозга, вызывая пассивную артерио-капиллярную вазодиллятацию);
- гиперкапнией, которая, независимо от происхождения, вызывает интенсивную активную диллятацию сосудов головного мозга;
- выраженной венозной обструкцией, которая приводит к стазу и пассивной вазодиллятации.

Сосудистые факторы, в целом, ответственны за формирование и поддержание порочного круга, который прогрессивно усугубляет ВЧГ.

Синдром ВЧГ проявляется комплексом симптомов, которые, в зависимости от значимости, делятся на главные и второстепенные. Принято считать, что синдром ВЧГ представлен тремя симптомами: головная боль, рвота, отек сосочка зрительного нерва.

Головная боль – наиболее частый симптом, доминирующий в симптоматологии ВЧГ и имеющий специфические особенности: утреннее обострение боли по причине ночного венозного застоя; усиление ее при кашле, чихании, внезапном изменении положения головы, физических нагрузках; уменьшение после рвоты или применения гипертонических растворов, приводящих к дегидратации паренхимы головного мозга. Головная боль при ВЧГ не является следствием повышения внутричерепного давления, а формируется под воздействием процессов растяжения, сдавления либо смещения внутричерепных образований, восприимчивых к боли (сосудистых, нервных).

Рвота является менее постоянным и более поздним симптомом по сравнению с головной болью и имеет следующие особенности: появляется утром натощак, наступает самопроизвольно, без напряжения, иногда может быть вызвана изменением положения головы. Частота и интенсивность рвоты находится в тесной зависимости от степени повышения внутричерепного давления; имеет тенденцию к обострению во время сна, когда давление СМЖ повышается.

Отек сосочка зрительного нерва является офтальмоскопическим проявлением синдрома ВЧГ и, в основном, встречается при экспансивных внутричерепных процессах. Патогенез отека сосочка объясняется повышением давления ликвора в субарахноидальном пространстве, что воздействует на зрительный нерв и центральную вену сетчатки.

Дополнительные симптомы: психические нарушения, парезы глазодвигательных нервов, вестибулярные расстройства, вегетативные, эндокринные проявления раздражения мозговых оболочек.

Наиболее часто используется классификация клинических форм ВЧГ по этиологическому признаку:

- 1) ВЧГ вследствие *внутричерепных экспансивных процессов* – наиболее часто развивается при опухолях головного мозга, абсцессах, туберкуломах, гематомах, паразитозах головного мозга и т.д;
- 2) ВЧГ при злокачественных глиомах и метастазах; в этом случае ВЧГ характеризуется относительно ранним, возникновением и интенсивностью; при доброкачественных процессах, особенно менингиомах, повышение внутричерепного давления происходит реже;
- 3) *Псевдоопухолевая* ВЧГ – представляет собой заболевание головного мозга, развивающееся при отсутствии внутричерепного экспансивного процесса, но характеризующееся повышением внутричерепного давления.

В начальной – *компенсированной* – фазе формирования синдрома ВЧГ увеличение объема содержимого черепной коробки может быть уменьшено при помощи гемодинамических механизмов (ликвидация внутричерепного венозного застоя).

Вторая фаза синдрома ВЧГ характеризуется превышением компенсаторных возможностей с постепенным переходом в *фазу декомпенсации*. Благодаря формированию порочного круга (внутричерепной экспансивный процесс – давление на сосуды головного мозга – ишемия головного мозга – аноксия – повышение сосудистой проницаемости –

отек головного мозга – увеличение объема головного мозга и т.д.), могут развиться циркуляторные и механические осложнения.

Циркуляторные осложнения при отеке головного мозга ишемической природы развиваются вследствие повышения внутричерепного давления, которое намного превышает давление в сосудах мозга. Отрицательное влияние на мозговое кровообращение проявляется в том случае, когда внутричерепное давление превышает 450 мм. вод.ст. Системное артериальное давление при этом возрастает и способно поддерживать кровообращение мозга на уровне, близком к функциональному. Однако, при превышении этого компенсаторного механизма развивается *ишемия головного мозга* - осложнение синдрома ВЧГ, приводящее к возникновению в дальнейшем порочного круга.

Механические осложнения представлены грыжами головного мозга. Они возникают в результате неравномерного повышения давления на паренхиму мозга, вследствие развития внутричерепного экспансивного процесса в условиях нерастяжимости твердой мозговой оболочки и черепной коробки. Экспансивный процесс вместе с отеком мозга способствуют увеличению объема паренхимы мозга, вызывающему повышение внутричерепного давления. В этих условиях мозговое вещество стремится заполнить костное или любое другое пространство в твердой оболочке. Образовавшиеся грыжи оказывают давление на нервные структуры, вызывая тяжелые последствия.

30. Патофизиология эндокринных желез

30.1. Патофизиология гипофиза

- 30.1.1. Гипо- и гиперсекреция соматотропного гормона*
- 30.1.2. Гипо- и гиперсекреция адренокортикотропного гормона*
- 30.1.3. Гипо- и гиперсекреция тиреотропного гормона*
- 30.1.4. Гипо- и гиперсекреция гонадотропных гормонов*

30.2. Патофизиология надпочечных желез

- 30.2.1. Гипо- и гиперсекреция глюкокортикоидных гормонов*
- 30.2.2. Гипо- и гиперсекреция минералокортикоидных гормонов*

30.3. Патофизиология щитовидной железы

- 30.3.1. Гипосекреция тиреоидных гормонов*
- 30.3.2. Гиперсекреция тиреоидных гормонов*

30.4. Патофизиология паращитовидных желез

- 30.4.1. Гипосекреция паратгормона*
- 30.4.2. Гиперсекреция паратгормона*

30.5. Патофизиология половых желез

- 30.5.1. Гипосекреция эстрогенов*
- 30.5.2. Гиперсекреция эстрогенов*
- 30.5.3. Гипосекреция прогестерона*

30.6. Патофизиология островков Лангерганса

- 30.6.1. Инсулиновая недостаточность*
- 30.6.2. Инсулиновая резистентность*

30.1. Патофизиология гипофиза

30.1.1. Гипо- и гиперсекреция соматотропного гормона

Гипосекреция соматотропного гормона

Этиология. Гипосекреция соматотропного гормона (СТГ) может быть вызвана многочисленными патологическими процессами на уровне гипоталамуса и гипофиза: нарушениями ликвородинамики, нейроинфекцией, интоксикациями, травмами, опухолями мозга, хирургическими вмешательствами или радиотерапией гипоталамо-гипофизарной области.

Замечено, что соматотропный гормон является первым гормоном аденогипофиза, секреция которого нарушается при инсульте. Клинические исследования с использованием ультрачувствительных методов показали, что висцеральное ожирение, старение и другие состояния могут быть обусловлены снижением секреции соматотропного гормона.

Клинические и биохимические (метаболические и органогенетические) проявления недостатка секреции соматотропного гормона специфичны для возраста, в котором она установилась.

Дефицит соматотропного гормона у взрослых с выпадением его метаболических и органогенетических эффектов. Метаболические эффекты проявляются ростом массы жировой ткани, особенно в области туловища (снижение липолиза), гипогликемией (снижение гликогенолиза), низкой толерантностью к глюкозе и инсулинорезистентностью (СТГ стимулирует использование глюкозы клетками), снижением концентрации в крови неэстерифицированных жирных кислот из-за нарушения мобилизации жиров из депо. Органогенетические эффекты проявляются рассасыванием и атрофией костей – остеопения (снижается остеогенез), гипотрофией соединительной ткани и внутренних органов (потеря органогенетической функции), повреждением структуры и нарушением функции сердца, уменьшением мышечной массы и физической выносливости (снижение миогенеза).

Хотя метаболические проявления многообразны, для дефицита СТГ нет патогномоничных симптомов. Единственным специфическим тестом является количественная оценка секреции гормона. Многие годы тест на толерантность к инсулину (*insulin tolerance test*, ИТТ) был золотым стандартом в диагностике дефицита СТГ. В настоящее время из многочисленных провокационных тестов (стимуляция секреции СТГ глюкагоном, аргинином, ИТТ и гипогликемией, индуцированной толбутамидом), тест с глюкагоном считается наилучшим.

Недостаток СТГ у детей проявляется метаболическими расстройствами, специфическими для недостатка СТГ, а также нарушениями хондро-остеогенеза с задержкой роста тела – *гипофизарный нанизм* (гипофизарная микросомия).

Гиперсекреция СТГ у взрослых встречается чаще в связи с adenомой гипофиза, растущей из эзонофильных клеток, секретирующих соматотропин и проявляется метаболическими и морфогенетическими нарушениями.

Из метаболических нарушений, вызванных избытком соматотропина, выделяют усиление белкового синтеза путем стимуляции включения сульфатов в протеогликаны хрящей и костей и тимидина в ДНК, усиление синтеза РНК и простых белков. Параллельно, снижается протеолиз и устанавливается положительный азотистый баланс.

Углеводный обмен при гиперсекреции СТГ характеризуется усилением секреции глюкагона и инсулина, параллельно со стимуляцией печеночной инсулинизмы, стимуляцией гликогенолиза, одновременно ограничивается периферическое использование глюкозы, наступают гипергликемия с глюкозурией. Соматотропин обладает пермиссивным действием по отношению к инсулину и глюкокортикоидам. Поэтому, малые дозы СТГ способствуют анаболизму, а большие дозы – катаболизму. В итоге, при гиперсекреции СТГ нарушения углеводного обмена представляют собой картину инсулинрезистентного диабета.

Липидный обмен характеризуется усилением липолиза с транспортной гиперлипидемией с преобладанием в крови неэстерифицированных жирных кислот.

Избыточное морфогенетическое действие СТГ проявляется у взрослых акромегалией – деформирующий соматический рост скелета конечностей, которые еще сохранили в этом возрасте потенциал роста (фаланги пальцев рук и ног, лицевой скелет) и спланхномегалией – увеличение в размере внутренних органов.

Гиперсекреция соматотропина у детей проявляется гигантизмом – избыточный, но пропорциональный, соматический рост, в ассоциации с метаболическими нарушениями, специфическими для СТГ.

30.1.2. Гипо- и гиперсекреция адренокортикотропного гормона.

Недостаток адренокортикотропного гормона (АКТГ) приводит к гипоплазии коры надпочечников и вторичной секреторной недостаточности глюкокортикоидов.

Гиперсекреция АКТГ приводит к гиперплазии коры надпочечников и вторичной гиперсекреции глюкокортикоидов. Другие проявления гиперсекреции АКТГ связаны с его

прямymi метаболическими эффектами (экстраадреналовое действие) – активация тирозиназы меланоцитов и усиление синтеза меланина с гиперпигментацией кожи, липолиз, гиперлипидемия. Эффекты АКТГ, осуществляемые посредством гиперсекреции глюкокортикоидов (трансадреналовое действие) состоят в подавлении липолиза, активации глюконеогенеза и липогенеза (см. Патофизиологию коры надпочечников).

30.1.3. Гипо - и гиперсекреция тиреостимулирующего гормона.

Гиперсекреция тиреостимулирующего гормона (ТСГ) является следствием базофильной аденомы гипофиза. ТСГ вызывает гиперплазию и стимуляцию функции щитовидной железы (вторичный гипертиреоидизм). Первичная гиперсекреция тиреоидных гормонов, вызванная патологическими процессами, локализованными в щитовидной железе – например, опухоль – ассоциируется с гипосекрецией ТСГ.

Гипосекреция ТСГ приводит к вторичной недостаточности щитовидной железы. Следует отметить, что первичная недостаточность щитовидной железы, вызванная патологическими процессами в щитовидной железе, ассоциирована с гиперсекрецией ТСГ.

30.1.4. Гипо - и гиперсекреция гонадотропных гормонов

Гипосекреция фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) у женщин ассоциируется с отсутствием роста и созревания примордиальных фолликулов в яичниках и бесплодием. Соответственно, введение экзогенного гормона женщинам вызывает созревание большого числа фолликулов в яичнике (гиперстимуляция яичника), что используется при лечении гипофизарного бесплодия.

Гипосекреция ФСГ у мужчин приводит к подавлению сперматогенеза, к олигозооспермии и стерильности.

Гипосекреция лютеинизирующего гормона (ЛГ) у женщин имеет специфические эффекты в зависимости от фазы менструального цикла. Так, снижение базальной секреции ЛГ приводит к гипоэстрогену, а отсутствие секреторного пика ЛГ в середине менструального цикла делает невозможной овуляцию зрелого фолликула и, как результат, наступает стерильность.

Гипосекреция ЛГ у мужчин приводит к гипосекреции тестостерона – гипоандрогения, со всеми специфическими последствиями.

Гиперсекреция лактотропного гормона (пролактина, ПРЛ) – гиперпролактинемия, возникает в результате аденомы гипофиза и проявляется у женщин лактацией, amenoreей и стерильностью, а у мужчин - гипоандрогенией, подавлением сперматогенеза, гинекомастией.

30.2. Патофизиология надпочечниковых желез

Роль надпочечников в антенатальном онтогенезе.

У приматов и у человека в последние 2/3 беременности адреналовая железа представляется непропорционально большой с необычно высокой активностью стероидогенеза в специализированной области, названной *фетальной зоной*. После рождения, фетальная зона быстро инволюционирует даже в присутствии кортиcotропина, который является физиологическим регулятором секреции стероидов фетальной зоной надпочечников. Возможно, фетальная зона регулируется не гипофизарным, а плацентарным кортиcotропином и факторами роста, секреируемыми местно фетальными надпочечниками.

В антенатальном периоде стероидные гормоны коры надпочечников имеют жизненно важное значение, которое состоит в регуляции внутриматочного гормонального гомеостаза, обеспечении созревания систем органов плода и подготовке плода к постнатальной жизни, в инициации родов, продукции глюко - и минералокортикоидов, которые обеспечивают независимую жизнь плода после отделения от плаценты.

Мониторизация беременности. Известен физиологический антагонизм эстрогенов и прогестерона в их действии на матку. Так, прогестерон, секреируемый в начале беременности желтым телом, а, в дальнейшем, плацентой, поддерживает беременность, сохраняя «покой» матки. Эстрогены, напротив, стимулируют процессы, необходимые для родов, например образование контактов миоцитов матки, расширение канала шейки матки, стимулируют сокращение матки.

Таким образом, беременность обеспечивается большой концентрацией прогестинов и минимальной эстрогенов, а роды - уменьшением концентрации прогестерона к концу беременности, параллельно со стимуляцией секреции и ростом концентрации эстрогенов в матке. Так как синтез плацентарных эстрогенов, необходимых для родов, возможен только из предшественников стероидов синтезируемых фетальными надпочечниками, становится понятна решающая роль последних в акте родов.

В середине беременности фетальная зона занимает 80-90% из общего объема коры надпочечников и продуцирует 100-200мг андрогенного стероида С₁₉ (дегидроэпиандростерон сульфат), который в количественном отношении является главным стероидом коры надпочечников плода (фетальная кора продуцирует и кортизон, который завершает созревание систем органов у плода, включая легкие, щитовидную железу, кишечник). Стероид С₁₉ является исходным материалом для синтеза в плаценте эстрогенов. Показано, что стероид С₁₉ синтезируется исключительно фетальной зоной (плацента не может синтезировать стероид из прогненолона или из прогестерона из-за отсутствия необходимых ферментов, но может синтезировать эстрогены из стероида С₁₉). В третьем триместре беременности фетальная адреналовая кора экспрессирует высокий уровень фермента Р450с17 и продуцирует большие количества стероидов. Комбинация обоих путей биосинтеза в этих двух органах – адреналовой коре, которая синтезирует стероид С₁₉, и плаценты, которая синтезирует эстрогены из стероида С₁₉, взаимодополняют друг друга и формируют интегральную систему синтеза эстрогенов. Таким образом, роль фетальной коры состоит в обеспечении плаценты стероидами С₁₉ (субстрат для синтеза эстрогенов), формируя уникальную фето-плацентарную систему.

Синхронизация созревания плода и начала родов является решающей для постнатального выживания новорожденного. Было показано, что рост активности гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси дает не только старт (*trigger*) начала родов, но и одновременно стимулирует созревание органов плодаб необходимое для жизни вне матки. У человека рост секреции кортизола надпочечниками в последнюю неделю беременности инициирует целый каскад процессов, кульминацией которых является появление на свет новорожденного.

Кортизол стимулирует процессы необходимые для жизни плода вне матки – продукцию сурфактанта легкими, обеспечивающего самостоятельное легочное дыхание, активацию ферментов кишечника и поджелудочной железы, необходимых для энтерального питания, отложение гликогена в печени, созревание сетчатки глаза и мозга. Другими словами, постнатальное выживание зависит от достаточного созревания органов, позволяющего жизнь новорожденного независимо от матери.

Инициация родов. К концу беременности, к тому времени, когда адреналовая кора увеличивает синтез стероида С₁₉, плацента увеличивает синтез эстрогенов. Одновременно, инволюция желтого тела приводит к уменьшению синтеза прогестерона. Рост концентрации эстрогенов параллельно со снижением концентрации прогестерона к концу беременности является необходимым условием, определяющим момент родов у большинства биологических видов.

Считается, что CRH (*Corticotrophin Releasing Hormone*, кортиколиберин) служит в качестве биологических «часов», которые определяют длительность беременности и момент начала родов. Этот гормон через собственные прямые эффекты и эффекты кортизола участвует в процессе родов. Помимо гипоталамуса, кортиколиберин синтезируется также и плацентой. Начиная с 28-й недели беременности и до самых родов, резко возрастает концентрация CRH крови плода и матери. Установлено также, что, в отличие от ингибирующего эффекта глюкокортикоидов на секрецию CRH гипоталамусом, обусловленным отрицательной обратной связью, в плаценте глюкокортикоиды стимулируют секрецию CRH (положительная обратная связь). Другими словами, перед родами растет концентрация CRH в плацентарном кровообращении, что приводит к росту продукции глюкокортикоидов плода, а эти, в свою очередь, приводят к рождению плода.

Данные о наличии в миометрии и оболочках плода рецепторов для CRH, о стимуляции CRH синтеза PGF₂ из децидуальной оболочки и амниона человека *in vitro* и об усилении эффектов PGF₂ и окситоцина под действием CRH *in vitro* и *in vivo*, подтверждают концепцию, согласно которой, одновременно с кортизолом, и сам CRH прямо регулирует процесс родов, повышая сократимость миометрия во время схваток.

Концентрация CRH в плазме матери определяет, будут ли роды во-время, преждевременными или запоздалыми. Кривая секреции CRH у женщин, которые родили преждевременно, имеет высшую точку в более ранние периоды беременности, соответствующую степени преждевременности родов. Наоборот, у женщин, которые родили позднее срока, наивысший уровень секреции CRH наблюдается в более поздние периоды беременности.

После рождения ребенка коре надпочечников принадлежит важная физиологическая роль, а именно, обеспечение новорожденного глюкокортикоидами, которые поддерживают метаболический гомеостаз и ответ на стресс, и минералокортикоидами, которые поддерживают водно-электролитное равновесие. Хотя во внутриутробном периоде эти функции осуществляются плацентарными стероидами, у приматов ось гипоталамус-гипофиз-надпочечники, даже в этот период, способна отвечать на стресс ростом продукции кортизола. В поздние сроки беременности надпочечники способны секретировать также и альдостерон.

Роль глюкокортикоидов в контроле иммунного и воспалительного ответа

Глюкокортикоиды и глюкокортикоидные рецепторы давно известны как главные модуляторы ряда внутриклеточных процессов и межклеточной коммуникации.

У млекопитающих иммунный и воспалительный ответ являются сложными физиологическими процессами, имеющими решающее значение в поддержании гомеостаза и для выживания организма. Регуляция иммунного и воспалительного ответа преследует обеспечение своевременной и адекватной реакции организма, не допускающей её чрезмерности – гиперреакции, которая могла бы стать опасной для организма. Считается, что именно глюкокортикоиды являются теми гормонами, которые поддерживают иммунный и воспалительный ответ на оптимальном для организма уровне.

Два пути внутриклеточной сигнализации были идентифицированы как важные регуляторы иммунитета и воспаления – ядерный фактор В (*nuclear factor NF-B*) и каскад эффектов глюкокортикоидов осуществляемых через специфические рецепторы (*glucocorticoid-mediated signal transduction cascades*).

NF-B и глюкокортикоидные рецепторы являются факторами индуцирующими транскрипцию факторов с диаметрально противоположными действиями на воспалительную и иммунную реакции: NF-B активирует транскрипцию провоспалительных цитокинов и генов, ответственных за иммунитет, а глюкокортикоидные рецепторы действуют как супрессоры иммунитета и воспаления – ингибируют экспрессию большинства цитокинов, активированных NF-B.

Ядерный фактор NF-B присутствует повсеместно и может быть активирован в различных типах клеток.

В нелимфоцитарных клетках NF-B находится в форме неактивного белка, секвестрированного в цитоплазме. Его активация осуществляется множеством внеклеточных провоспалительных факторов – вирусами и вирусными белками, бактериальными липополисахаридами, провоспалительными цитокинами типа TNF α , IL-1, IL-2, агентами, повреждающими ДНК, оксидативным стрессом и др. В момент действия этих внеклеточных стимулов на клетку, активируется внутриклеточный путь сигнализации и, в результате, происходит перемещение NF-B к ядру клетки. Одновременно, резко возрастает транскрипционная активность NF-B. Активированный NF-B связывается со специфическими участками, экспрессируя соответствующие гены. В итоге, большое количество генов, чувствительных к NF-B, включаются в иммунный и воспалительный ответ на действие патогенного фактора. Хорошо изучена роль NF-B в функционировании иммунной системы (развитие лимфоцитов, воспалительный ответ, защитные механизмы), а недавние исследования показывают, что NF-B является важным регулятором апоптоза и эмбрионального развития.

В иммунокомpetентных клетках млекопитающих NF-B регулирует экспрессию большого количества генов, вовлеченных в иммунный и воспалительный ответ. К важнейшим генам, транскрипция которых регулируется NF-B, относятся следующие: факторы роста, молекулы клеточной адгезии, селектины, цитокины IL-1,2,6,8, TNF, β -интерферон, лимфотоксин, белки острой фазы (ангиотензиноген, белки-предшественники сывороточного амилоида Аб С-реактивный белок), факторы комплемента, иммунорецепторы, рецепторы лимфоцитов Т и МНС класса I и II, антиапоптозные факторы и др.

Кортикоиды действуют через специфические рецепторы. Семейство стероидных рецепторов включает специфические рецепторы для глюкокортикоидов, минералокортикоидов, прогестерона, эстрогенов. Все члены этого суперсемейства ядерных рецепторов функционируют как транскрипционные лигандзависимые факторы, которые связываются с ДНК и действуют через базальный аппарат транскрипции.

В отсутствии глюкокортикоидов, классические стероидные рецепторы удерживаются в цитоплазме клеток в неактивном состоянии, будучи ассоциированными с белками термического шока (*heat shock proteins*). Неактивная конформация глюкокортикоидных рецепторов демонстрирует высокий аффинитет к стероидным лигандам. Попав в клетку, глюкокортикоиды связываются с неактивными цитоплазматическими рецепторами и активируют их, что выражается изменением их конформации. Активированные рецепторы отщепляются от белков термического шока, гиперfosфорилируются и перемещаются к клеточному ядру, где связывается со специфическим локусом ДНК, названным глюкокортикоид реагентивным. Это индуцирует либо усиливает транскрипцию соответствующего гена-мишени, предположительно взаимодействуя с аппаратом базальной транскрипции.

Глюкокортикоиды и глюкокортикоидные рецепторы регулируют гены иммунитета и обмена веществ, каналов и транспортеров.

Общее действие глюкокортикоидов состоит в индукции ингибитора гена IB (ингибирует NF-B) и в супрессии ключевых генов иммунитета и генов провоспалительных цитокинов (IL-1,2,3,4,6,8,10,12, TNF и IFN, E-селектина, молекул адгезии ICAM-1, ELAM-, циклооксигеназы 2, ингибитора NO- синтетазы).

Глюкокортикоидные рецепторы индуцируют большое количество метаболических генов-тирозинаминотрансферазы, глутаминсинтетазы, гликогенсинтетазы, глюкозо-6-фосфатазы, глутаминазы, фибриногена, холестерол-7-гидролазы, аргининсукиннатсинтетазы, аргиназы, каналов Na, аквапорина-1, эндотелинов из миоцитов сосудов, β-2-микроглобулина печени.

Глюкокортикоидные рецепторы и NF-B являются физиологическими антагонистами. NF-B – это ключевой проиммунный и провоспалительный фактор транскрипции, а глюкокортикоидные рецепторы, активированные лигандом являются сильными супрессорами иммунитета и воспаления.

Роль глюкокортикоидов (ГК) в стресс-реакции.

Секреция глюкокортикоидов является классическим ответом эндокринной системы на стресс. Вопреки этому утверждавшемуся представлению, роль глюкокортикоидов в стрессе остается неоднозначной противоречивой.

Согласно точке зрения Hans Selye ГК являются медиаторами стресса и обеспечивают проявление и стимуляцию стресс-ответа. Другая точка зрения утверждает, что глюкокортикоиды подавляют стресс-ответ, предотвращая патологическую суперактивность (гиперэргическую реакцию).

Действие глюкокортикоидов направлено на сердечно-сосудистую систему, на регуляцию объема жидкостей, иммунитета и воспаления, метаболизм, нервные процессы и репродукцию.

С современной точки зрения физиологическое значение гиперсекреции глюкокортикоидов во время стресса является не защитой от самого стрессогенного фактора, а механизмом, предотвращающим повреждение организма реакциями, запущенными стрессогенным фактором. Глюкокортикоиды выполняют эту функцию путем поддержания стрессовых реакций, которые угрожают гомеостазу, в адекватных пределах интенсивности. Образно можно представить, что стресс является пожаром, защитные реакции – это вода применяемая для тушения пожара, а глюкокортикоиды имеют роль предотвратить возможное вредное действие избытка воды.

Реакция на стресс протекает в несколько фаз (волн).

Первая «волна» стресса появляется буквально в течение секунд после действия стрессогенных факторов и включает:

- 1) увеличение секреции катехоламинов (КА) и активацию симпатической нервной системы;
- 2) высвобождение кортизолибера (CRH) из гипоталамуса;
- 3) снижение секреции гипоталамусом гонадолиберинос и снижение секреции гонадотропинов гипофиза;

- 4) увеличение секреции пролактина (PRL) и соматотропина (STH);
- 5) увеличение секреция глюкагона.

В случае кровотечения первая волна включает также секрецию аргинин-вазопрессина (AVP), ренина (в ответ на другие стрессоры секреция AVP растет умеренно); этот ответ является специфичным для стресса в сочетании с кровопотерей, так как это способствует восполнению потеряянной жидкости.

Быстрая секреция гормонов первой волны обусловливает большинство эффектов через вторичные внутриклеточные мессенджеры уже в период от нескольких секунд до нескольких минут.

Вторая волна, более медленная, включает секрецию стероидных гормонов. В течение нескольких минут секреция ГК стимулируется, а половых стероидов - подавляется. Так как действие стероидов опосредуется через геном, их активность проявляется только через час от начала действия стресс реакции, а снижение уровня половых стероидов проявляется через несколько часов. Эффекты второй фазы стресса следующие:

- 1) мобилизация энергии в работающих мышцах (посредством мобилизации запасенной энергии, приостановки дальнейшего запасания энергии, глюконеогенеза);
- 2) увеличение поставки энергетического субстрата в мышцах путем увеличения их гемоперфузии;
- 3) улучшение мозгового кровообращения и утилизации глюкозы в мозге с улучшением познавательной деятельности;
- 4) стимуляция иммунных функций;
- 5) подавление репродуктивной и поведенческой сексуальной функции (быстрое падение процептивного и рециптивного сексуального поведения у обоих полов и потеря эрекции у мужчин);
- 6) подавление аппетита и приема пищи.

В отдельных случаях (кровопотеря) ответ включает задержку воды почечными и сосудистыми механизмами.

Глюкокортикоиды, в зависимости от концентрации и фазы стресса, действуют по-разному, проявляя пермиссивное, стимулирующее, подавляющее либо подготавливающее действие.

Пермиссивное действие глюкокортикоидов является первым механизмом защиты, посредством которого организм противодействует стрессу. Оно характеризуется тем, что глюкокортикоиды в физиологической концентрации (базальная секреция) усиливают действие катехоламинов, секретируемых в первой волне стресс-ответа; наоборот, отсутствие глюкокортикоидов в ранний период стресса ослабляет ответ на действие стрессора.

Стимулирующее действие глюкокортикоидов является также благоприятным в осуществлении стресс-ответа и состоит в том, что их высокий уровень, индуцированный стрессом, стимулирует действие гормонов первой волны стресс-ответа и усиливают ранние физиологические реакции; искусственное снижение высокого уровня глюкокортикоидов ослабляет физиологический ответ на стресс.

Супрессивное действие глюкокортикоидов заключается в подавлении избыточного стресс-ответа, который может быть вредным для организма. Оно состоит в том, что высокий уровень глюкокортикоидов ингибирует действие гормонов первой фазы стресс-ответа и ослабляют физиологические реакции, вызванные стрессором. Искусственное снижение высокого уровня глюкокортикоидов вызванный стрессом, усиливает физиологический ответ на стрессор с возможными патологическими последствиями.

Подготавливающее действие глюкокортикоидов меняет ответ организма на стрессор и состоит в том, что высокий уровень глюкокортикоидов, вызванный предыдущим стрессом взаимодействует с гормонами первой фазы последующего, второго стресса и, таким образом, изменяют ответ на повторный стресс; искусственное снижение высокого уровня ГК изменяет физиологический ответ на повторный стрессор. Модуляция может иметь стимулирующий или подавляющий характер. Таким образом появляется «перекрестная» устойчивость организма к стрессогенным факторам.

Все перечисленные действия проявляются в комплексе и редки случаи, когда действие глюкокортикоидов состоит только в одном из перечисленных эффектов. Принципиально важно, что эффекты зависят от концентрации глюкокортикоидов, от кривой доза-эффект, от рецепторов.

Так как эффекты ГК проявляются только после связывания с рецепторами, латентный период их действия составляет от нескольких минут до нескольких дней, а действие гормона длится от нескольких часов до нескольких дней и даже недель в зависимости от продолжительности жизни мРНК и белков, передающих эффект. Длительность действия гормонов может существенно влиять на ответ. Избыток глюкокортикоидов может оказать положительное действие без вредных последствий в течение нескольких дней, но он становится фатальным в случае более продолжительного действия.

Итак, глюкокортикоиды осуществляют первичную защиту организма путем предотвращения избыточной стресс-реакции и уменьшения потенциально опасных эффектов гормонов первой линии защиты.

Биологические эффекты глюкокортикоидов (ГК) в стрессе.

Физиологические системы организма чувствительны к действию ГК. Наиболее изученными эффектами ГК являются следующие: влияние на сердечно-сосудистый тонус, объем жидкостей и ответ на кровотечение, иммунитет и воспаление, обмен веществ, нейроповеденческие функции, репродукцию.

Сердечно-сосудистые эффекты ГК состоят в увеличении артериального давления, частоты сердечных сокращений и сердечного выброса. Происходит перераспределение крови к работающим мышцам путем диллятации их сосудов с одновременным спазмированием сосудов почек и брюшных органов. Эти явления возможны благодаря положительному кардиоинотропному и пермиссивному (потенцирующему) действию ГК в отношении катехоламинов. Этот эффект заключается в том, что ГК усиливают синтез КА в адренергических структурах (активируют фенилаланин-N-метилтрансферазу), удлиняют действие КА в нейромышечных синапсах путем ингибиции обратного захвата КА из синаптической щели и уменьшением периферического уровня КОМТ (катехол-O-метилтрансферазы) и МАО (моноаминооксидазы) – ферментов, которые инактивируют катехоламины. ГК повышают также чувствительность сердечно-сосудистой системы к катехоламинам увеличивая способность адренергических рецепторов гладкой мускулатуры сосудов связывать амины и увеличивая синтез цАМФ в миоцитах. При стрессе, в большинстве случаев, ГК облегчают симпатические влияния, а преобладающим физиологическим эффектом является активация сердечно-сосудистой системы. Другими словами, своим пермиссивным действием ГК осуществляют сердечно-сосудистую составляющую стресса. Увеличивая сердечно-сосудистый тонус, ГК приспособливают организм к стрессу. Различные стрессоры инициируют активацию сердечно-сосудистой системы посредством секреции катехоламинов, а ГК усиливают и поддерживают этот эффект.

Кровотечение - это особый вид стресса, отличающийся от других ростом секреции аргининвазопрессина (AVP) и ренина с последующей вазоконстрикцией и задержкой воды в организме. Гиперсекреция AVP при кровопотере является одним из патогенетических механизмов стресса, так как приводит к спазму коронарных сосудов и сосудов печени и, соответственно, к ишемии, коронарной недостаточности и глубокой гипогликемии (отсутствие кровообращения в печени уменьшает до минимума глюконеогенез). ГК ингибируют секрецию AVP и таким образом уменьшают сосудистую реакцию при кровотечении. С точки зрения поддержания гомеостаза, важность супрессивного действия ГК в ответе на кровотечение состоит в защите организма от возможных повреждений или от смерти, вызванных чрезмерными защитными механизмами (например, вазоконстрикцией в жизненно важных органах).

Иммуносупрессивное и противовоспалительное действие ГК состоит в подавлении синтеза, выделения и снижении эффекта цитокинов и других медиаторов, которые вызывают иммунную и воспалительную реакции. К цитокинам, чувствительным к действию ГК, относятся IL-1,2,3,4,5,6,12, IFN-гамма, медиаторы и ферменты воспаления, такие как гистамин, эукозаноиды, NO, коллагеназы, эластазы, активатор плазминогена. ГК уменьшают

синтез эуказаноидов, ингибируя экспрессию индуцибелльной циклооксигеназы-2, ингибируют синтез молекул межклеточной адгезии, презентацию антигена и экспрессию белков МНС II класса, уменьшают активацию и пролиферацию Т и В лимфоцитов, подавляют хемотаксис лимфоцитов, моноцитов и гранулоцитов, уменьшая, таким образом, количество фагоцитов в воспалительном очаге. ГК также приводят к атрофии тимуса и лимфоидной ткани, инициируя апоптоз предшественников и зрелых Т и В лимфоцитов.

Метаболическое действие ГК. При стрессе уровень гликемии резко возрастает. Эти эффекты усиливаются КА, глюкагоном, соматотропином, секреция которых при стрессе увеличивается очень рано. Суммарно, метаболические эффекты при стрессе следующие: стимуляции ГК аппетита, стимуляция гликогенолиза и глюконеогенеза (совместно с глюкагоном и КА), угнетение периферической утилизации глюкозы, подавление синтеза белков и стимуляция протеолиза в мышцах, липолиз и мобилизация липидов из адipoцитов.

ГК и инсулин оказывают антагонистическое действие на уровень гликемии, глюконеогенез, транспорт глюкозы, атрофию мышц, синтез белков, липолиз. В тоже время, ГК и инсулин являются синергистами в депонировании гликогена в печени и липогенез. Хроническая гиперкортизолемия (например, болезнь Кушинга) вызывает выраженную атрофию мышц, отложение и перераспределение жиров, имеет диабетогенный эффект.

Нейробиологические эффекты. В течение нескольких секунд от начала стресса увеличивается утилизация глюкозы мозгом. Стрессовые факторы облегчают формирование памяти.

При стрессе угнетается *половое поведение*. Это обусловлено угнетением секреции гипоталамического гонадолиберина и гипофизарных гонадотропинов уже в первые минуты стресса. В результате быстро снижается эректильная способность и половая мотивация у обоих полов. В первую гормональную волну этот эффект осуществляется центрально – кортиколиберин подавляет половое поведение. Это доказывается тем, что назначение антагонистов кортиколиберина частично возвращает к норме секрецию ЛГ. Опиоиды, секретируемые при стрессе, также подавляют репродуктивную функцию и, подобно кортиколиберину, ингибируют секрецию гонадолиберина. Симпатическая нервная система также оказывает антирепродуктивный эффект – блокирует эрекцию, вызванную парасимпатической стимуляцией. Таким образом, ГК нарушают репродуктивную функцию, уменьшая секрецию гонадолиберина и лютеинизирующего гормона (ЛГ), уменьшая концентрацию рецепторов и чувствительность половых желез к ЛГ. Вероятно, эти эффекты не вызываются базальной, физиологической концентрацией ГК. Например, адреналэктомия у животных, которые не подвергались стрессированию, не поднимает уровень тестостерона, указывая, что обычные дозы ГК не подавляют секрецию андрогенов и не нарушают репродукцию. Назначение физиологических доз дексаметазона (20-100 мкг/кг в день в течение 5 дней) не уменьшает обычный уровень ЛГ у мужчин, в то время как назначение высоких доз (500 мкг/кг) подавляет секрецию гормона.

30.2.1. Гипо- и гиперсекреция глюкокортикоидов.

Причинами *гиперсекреции ГК*, помимо стресс-реакции, являются патологические процессы в гипоталамусе (гиперпродукция кортиколиберина), гипофизе (гиперпродукция кортикотропина) или в надпочечниках (избыточный синтез глюкокортикоидов). Это соответствует третичной, вторичной и первичной формам гиперкортицизма.

Клинические проявления гиперкортицизма определяются биологической активностью ГК. К ним относится остеопороз, ожирение с характерной топографией жировых отложений, артериальная гипертензия, атрофия тимуса и лимфоидной ткани, изъязвление или обострение ранее существовавших язв желудка и 12-перстной кишки, лимфоцитопения, эозинопения, иммunoупрессия, снижение сопротивляемости к инфекциям, гипергликемия со сниженной толерантностью к глюкозе, сексуальные и репродуктивные расстройства.

Причинами *гипосекреции ГК* могут быть патологические процессы в гипоталамусе, гипофизе, надпочечниках (третичные, вторичные и первичные формы). Из поражений надпочечников наиболее часто встречаются травмы, тяжелые кровотечения, кровоизлияния в орган (апоплексия), туберкулез, опухолевые метастазы, интоксикации, аутоиммунные процессы.

Проявляется гипокортицизм нейро-мышечной астенией, артериальной гипотензией, сосудистым коллапсом, сердечно-сосудистой недостаточностью, гипонатриемией и задержкой ионов К, диареей, анорексией, пониженной устойчивостью к стрессу, инфекциям, предрасположенностью к аллергическим реакциям.

При первичной недостаточности глюкокортикоидов наблюдается гиперсекреция АКТГ с гиперпигментацией кожи, в то время как при вторичной и третичной формах недостаточности уровень АКТГ снижен.

30.2.2. Гипо- и гиперсекреция альдостерона.

Гиперальдостеронизм может быть первичным и вторичным.

Первичный гиперальдостеронизм представляет собой гормонсекретирующую опухоль надпочечников и проявляется почечными (олигурия с последующей полиурией), нервно-мышечными (мышечная астения, парестезии, судороги) и сердечно-сосудистыми феноменами. Нарушения водно-солевого обмена заключаются в задержке Na^+ (гипернатриемия) и потере K^+ . Это приводит к выходу из клетки калия и поступлению в клетки натрия, что вызывает гипергидратацию клетки, включая эндотелиоциты, что, наряду с сенсибилизацией сосудов к катехоламинам, приводит к сужению просвета сосудов и артериальной гипертензии. Сердечная деятельность нарушается из-за гипокалиемии.

Вторичный гиперальдостеронизм возникает вследствие повышенной его секреции, вызванной гиповолемией, ишемией почек, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Другим патогенетическим механизмом вторичного гиперальдостеронизма является накопление его в избытке из-за недостаточного разрушения печенью (при печеночной недостаточности).

Гипоальдостеронизм встречается реже, и связан с генетическими энзиматическими дефектами в надпочечниках, адреналоэктомией или с нарушением активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Из поражений надпочечников, приводящих к тотальной их недостаточности (в том числе и к недостаточности минералокортикоидов) чаще встречаются травмы, тяжелые кровотечения, кровоизлияния в орган (апоплексия), туберкулез, опухолевые метастазы, интоксикации, аутоиммунные процессы.

Гипоальдостеронизм проявляется избыточным выведением натрия с мочой, гипонатриемией, задержкой калия и гиперкалиемией, нервно-мышечной астенией, артериальной гипотензией, брадикардией, атриовентрикулярным блоком.

30.2.3. Гипо- и гиперсекреция половых кортикоидов

Первичная врожденная форма *гиперсекреции* половых кортикоидов встречается при врожденной гиперплазии надпочечников. Она проявляется измененными половыми органами при рождении. Из-за того, что надпочечники секретируют преимущественно андрогены, изменения половенных органов носят изосексуальный характер у мальчиков и гетеросексуальный - у девочек. У мальчиков первичная гиперсекреция андрогенов проявляется маленькими, недоразвитыми яичками (дефицит гонадотропинов), развитым пенисом, выраженным оволосением по мужскому типу, ранней остановкой соматического роста.

У девочек гиперандrogenия проявляется ложным гермафродитизмом - гипертрофия клитора и больших половых губ, мужское оволосение лобка, грубый голос, гирсутизм.

Другие формы гиперсекреции вызваны опухолями коркового вещества надпочечников, эктопической гиперсекрецией половых кортикоидов. Особой формой гиперандrogenии наблюдается при врожденном отсутствии в надпочечниках 21-гидроксилазы со снижением секреции кортизола. Это вызывает гиперсекрецию АКТГ, который, в свою очередь, стимулирует синтез андрогенов. У мальчиков проявляется азооспермией, атрофией яичек, у девочек - атрофией матки и наружных половых признаков, недоразвитием молочных желез, amenореей, инверсией полового инстинкта, вирилизмом, гирсутизмом.

Адреногенитальные синдромы связаны с секрецией надпочечниками андрогенов и эстрогенов. Клинические проявления зависят от пола, возраста, вида гормонов, секретируемых в избытке (андрогены или эстрогены). Проявляется в двух формах: изосексуальная и гетеросексуальная. У мужчин избыточная секреция андрогенов (андростендион и адреностерон) вызывает подавление секреции гонадотропных гормонов с

последующей атрофией половых желез. У женщин имеет место атрофия первичных половых признаков, инволюция вторичных половых признаков, маскулинизация, выраженная мускулатура (анаболическое действие андрогенов). У мальчиков наступает раннее половое созревание, а у мужчин преобладает анаболический эффект.

Гиперсекреция эстрогенов вызывает у девочек раннее половое созревание, а у мужчин - инволюцию вторичных половых признаков и феминизацию.

30.3. Патофизиология щитовидной железы

30.3.1. Гипертиреоидизм

Гипертиреоидизм – это синдром гиперфункции щитовидной железы с избытком тиреоидных гормонов и выраженным тиреоидными эффектами (тиреотоксикоз). Различают три формы гипертиреоза: первичная, вследствие первичного поражения щитовидной железы (напр., гормонально активная аденома щитовидной железы); вторичная, вследствие нарушения секреции гипофизарного тиреотропина (активная гипофизарная аденома); третичная, при поражении нейросекреторных клеток гипоталамуса, секретирующих тиролиберин.

Гипертиреоидизм возникает вследствие гиперфункции всей щитовидной железы либо отдельной ее части. Самой частой нозологической единицей является Базедова болезнь, представляющая собой автономную гиперфункцию щитовидной железы аутоиммунной природы. Патогенез заключается в избыточной, независимой от adenогипофиза, стимуляции тиреоцитов антителами против рецепторов к тиреотропину (антирецепторные антитела). Следствием гиперстимуляции является паренхиматозная гиперплазия с лимфоцитарной инфильтрацией и периферическими эффектами гипертиреоидизма.

«Искусственный» и ятрогенный тиреотоксикоз может быть вызван избыточным применением тиреоидных гормонов (часто пациенты принимают гормоны без ведома врача, с целью похудения).

Гипертиреоидизм любого происхождения проявляется нейропсихическими, метаболическими и сердечно-сосудистыми нарушениями.

Нарушения энергетического метаболизма при гипертиреоидизме возникает из-за разобщения тиреоидными гормонами процессов окисления и фосфорилирования в митохондриях со снижением синтеза АТФ. В результате увеличивается концентрация АДФ и неорганического фосфора, усиливается энергогенез и производство тепла (калоригенез), растет основной обмен. Углеводный метаболизм характеризуется активацией печеночной фосфорилазы с усилением гликогенолиза, уменьшением запасов гликогена в печени, усилением периферической утилизации глюкозы, активацией гексокиназы и усилением всасывания глюкозы из кишечника, гипергликемией. Активация пентозофосфатного цикла тиреоидными гормонами приводит к синтезу NADPH. Одновременно активируется печеночная инсулиназа с распадом инсулина и дефицитом этого гормона. Дефицит инсулина стимулирует бета-клетки поджелудочной железы, что может привести к их истощению.

Нарушения белкового обмена проявляются усилением катаболизма белков, отрицательным азотистым балансом, интенсивной экскрецией азота, калия и фосфора с мочой, гиперазотемией за счет остаточного азота, гипераминоацидемией, атрофией скелетных мышц, остеопорозом.

Нарушения обмена липидов проявляются сенсибилизацией симпатических волокон, иннервирующих клетки жировой ткани и усилением липолиза, ф также ускорением липолиза в печени, подавлением липогенеза из глюкозы, интенсификацией кетогенеза с гиперкетонемией и кетонурией.

Нейрогенные нарушения проявляются эффектами гипертонуса симпатической нервной системы.

Сердечно-сосудистые симптомы обусловлены ростом концентрации β -адренорецепторов в сердце и гиперсенсибилизацией органа к адренергическим влияниям. Кроме того, происходит распад тиреоидных гормонов с образованием так называемых псевдокатехоламинов. Кардиотропное действие тиреоидных гормонов включает сумму положительных кардиотропных эффектов и метаболических эффектов в миокарде – усиление процессов

окисления, разобщение окисления и фосфорилирования, истощение резервов гликогена и креатинфосфата, увеличение содержания лактата. В результате появляется гиперфункция сердца – тахикардия, рост возбудимости, предсердная фибрилляция, гипертрофия миокарда. Последняя, в сочетании с метаболическими нарушениями, приводит к дегенерации миокардиоцитов (миокардиодистрофия) и кардиогенной недостаточности кровообращения.

При гипертиреоидизме возрастает также и тонус артериол с артериальной гипертензией.

Главными клиническими признаками гипертиреоидизма являются диффузный однородный зоб с вовлечением обеих долей щитовидной железы, быстрое похудание, одновременно с сохраненным или даже повышенным аппетитом (булиния, «обжорство»). Наблюдается также мышечная астения, преимущественно проксимальных мышц (например, m.quadriceps с «симптомом табуретки» - человек, посаженный на стул, не может встать на ноги). Характерными являются тахикардия с синусовым ритмом (100-130 ударов в минуту), которая резко возрастает при физической нагрузке, одышка, глазные симптомы – блестящие глаза, отставание верхнего века с образованием лимба вверху радужки, асинергия глазных яблок и век при направлении взгляда вниз, редкие мигания. Эзофтальм наблюдается в 85% случаев, но не является специфическим симптомом для болезни Базеда, так как и при тиреоидите Хашимото встречается в 10% случаев). Эзофтальм развивается из-за отека ретробульбарных мышц, которые выталкивают наружу глазное яблоко, вызывая появление лимба сверху и снизу радужки.

К другим симптомам относится раздражительность, изменчивое настроение, трепет, неуклюжие жесты, олиго-гипоменорея, остеопороз, особенно в менопаузу, сексуальная астения, импотенция и гинекомастия у мужчин, термофобия, жажда. Характерен перитибиальный слизистый отек голеней.

30.3.2. Гипотиреоидизм.

Гипотиреоидизм – это состояние, характеризующееся недостатком в организме и/или уменьшением эффектов тиреоидных гормонов.

Гипотиреоидизм может быть в трех формах:

-первичный - врожденные дефекты синтеза гормонов, первичные поражения щитовидной железы, воспалительные, аутоиммунные процессы, тиреоидэктомия, радиотерапия, дефицит йода);

-вторичный - поражение гипофиза с недостатком тиреотропина;

-третичный - поражение гипоталамуса с недостатком тиреолиберина (TRH).

Гипотиреоидизм у детей приводит к тиреоидному кретинизму, а у взрослых - к микседеме.

Гипотиреоидизм проявляется многочисленными метаболическими нарушениями: расстройствами энергетического обмена (уменьшение окислительных процессов, основного обмена), углеводного метabolизма (снижение активности фосфорилазы и накопление гликогена в печени, снижение активности гексогеназы с нарушением всасывания углеводов в кишечнике, снижение окисления углеводов с дефицитом оксалацетата, угнетение пентозофосфатного цикла с дефицитом NADPH, активацией кетогенеза с гиперкетонемией, кетонурией, метаболическим ацидозом), белкового (снижение анаболических процессов с одновременным усилением катаболизма).

Врожденная микседема является спорадической и имеет в качестве прямой причины гипо- или аплазию щитовидной железы и проявляется физическим и психическим недоразвитием – тиреопривный кретинизм, идиотизм.

Эндемический кретинизм связан с недостатком йода в почве и воде в определенных географических регионах. Одновременно с дефицитом йода в патогенезе эндемического кретинизма имеют значение некоторые экзогенные вещества – тиреостатики – это экскременты домашних животных, которые содержат тиреостатические вещества, синтетические вещества – тиомочевина, тиоурацил, сульфаниламиды. Низкая концентрация тиреоидных гормонов в крови приводит к гиперсекреции TSH с гиперплазией щитовидной железы (зоб).

Гипотиреоидизм у взрослых. Недостаточность щитовидной железы у взрослых может быть вследствие ее деструкции, тиреоидэктомии, применения лекарственных средств, которые подавляют функцию и пролиферацию щитовидной железы, поступления в организм

радиоактивного йода, аутоиммунного тиреоидита, старческого склероза щитовидной железы, врожденного нарушения гормоногенеза, применения антитиреоидных средств, поражения гипофиза с недостатком ТСГ, поражения гипоталамуса с недостатком TRH. Уменьшение содержания тиреоидных гормонов в крови может встречаться при нарушении питания, врожденном дефиците тироксинглобулина (TBG), при выработке антигормональных антител.

Первичный гипотиреоидизм чаще бывает при врожденных или приобретенных органических дефектах: ятрогеническом (назначение радиоактивного йода, тиреостатиков, лития, йода, тиреоидэктомия, радиотерапия), аутоиммунных процессах (тиреоидит Хашимото).

Клинические проявления тиреоидизма сводятся к эффектам дефицита тиреоидных гормонов. Внешние проявления гипотиреоидизма - это слизистая инфильтрация кожи, слизистый отек - микседема, сухая, холодная кожа, особенно в области конечностей, холодные пальцы, лицо округлое, одутловатое, отечное, белые отечные веки, фиолетовые губы с пожелтевшей кожей, большой язык, ломкие ногти, редкие волосы, облысение, выпадение подмышечных и лобковых волос, ощущение холода и гипотермия.

Со стороны сердечно-сосудистой системы выражены брадикардия, глухие сердечные тоны, цианоз губ, перикардит, мегалокардия, коронарный атероматоз, на ЭЭГ - микровольтаж и нарушение реполяризации миоцитов.

Со стороны дыхательной системы наблюдается одышка, альвеолярная гиповентиляция.

Нервно-психические нарушения проявляются в виде снижения интеллекта, инертностью реакций, потерей памяти, сонливостью. Движения замедлены, поза сидячая, апатия, пассивность, галлюцинационные психозы, снижение полового влечения, парестезии.

Из других проявлений регистрируются мышечные подергивания, гипертрофическая миопатия (отечность мышц), запоры, вздутие живота, паралитический илеус, асцит, менорагии, гиперпролактинемия и галакторея, расширение турецкого седла из-за гиперплазии тиреотропных клеток.

В крови устанавливается гиперхолестерolemия, микроцитарная, нормоцитарная и, часто, макроцитарная анемия. В случае периферического (первичного) гипотиреоидизма, увеличивается концентрация в плазме тиреотропина, уменьшается T₄ и отношение T₄/T₃. При центральном (вторичном) гипотиреоидизме одновременно уменьшается и T₄ и тиреотропин. Тест с тиреолиберином позволяет дифференцировать гипофизарный гипотиреоидизм от надгипофизарного, гипоталамического. Увеличение секреции тиреотропина при назначении тиреолиберина указывает на гипоталамический (третичный) гипотиреоидизм, а при отсутствии реакции на введение тиролиберина – на гипофизарный (вторичный) гипотиреоидизм.

Простой зоб представляет собой увеличение в объеме тела щитовидной железы без воспалительных и дегенеративных изменений и без нарушения секреции. По этиологии зоб классифицируется на врожденный, эндемический, спорадический и экспериментальный.

Врожденный зоб обусловлен нарушением гормоногенеза из-за дефицита поступления в организм йода, нарушения включения йода в органические соединения, отсутствия дегалогеназы, аномалией тироглобулина.

Диагноз «эндемический зоб» устанавливается в тех случаях, когда он встречается как минимум у 10% населения в зонах с недостатком йода. К этим географическим областям относятся не только горные регионы. Этиологические факторы эндемического зоба многочисленны: ежедневное потребление йода в количестве менее 50 мкг, природные гойгрогены (струмогены, способствующие образованию зоба) – маниока, недоедание, отягощенная наследственность, радиация.

«Экспериментальный» зоб наступает при частичной тиреоидэктомии, при приеме синтетических антитиреоидных средств, препаратов йода, лития, при потере с мочой белков, которые связывают тиреоидные гормоны (нефротический синдром). Зоб, вызванный отсутствием йода или применением синтетических антитиреоидных средств, представляет собой ответ гипофиза на дефицит тиреоидных гормонов – стимуляция секреции тиреотропного гормона посредством отрицательной обратной связи. Это является компенсаторным механизмом и проявляется гиперплазией щитовидной железы под действием

тиреотропина, что позволяет поддерживать нормальную концентрацию тиреоидных гормонов в крови - эутиреоидизм.

Нарушение секреции тиреокальцитонина. Тиреокальцитонин секретируется парафолликулярными клетками, которые входят в состав диффузной эндокринной системы (системы АПУД). Кальцитонин – антагонист паратгормона – подавляет остеокласты, способствует их трансформации в остеобlastы, тормозит рассасывание костей, имеет кальцийуретический эффект, усиливает формирование 1,25-дигидроксивитамина D и всасывания кальция в кишечнике.

30.4. Патофизиология половых желез.

30.4.1. Патофизиология яичек.

У большинства биологических видов все репродуктивные процессы регулируются гормонами, секreтируемыми яичниками или яичками. Эти процессы включают: формирование полового генотипа в эмбриогенезе, формирование полового фенотипа в постнатальном периоде, который включает половое созревание (пубертация), формирование стереотипов полового поведения, характерных для каждого пола, полового влечения и потенцию. Половое поведение человека включает также и осознание принадлежности к определенному полу, мужского и женского «Я», поведенческий стереотип (социальный пол или идентичность), различные процессы, демонстрирующие свое половое «Я» другим индивидам. Считается, что половое поведение у человека сложнее, чем у других видов, а осознание половой принадлежности определяется генетическими, психологическими и социальными факторами.

Половое развитие в онтогенезе. Эмбрионы обоих полов развиваются одинаково до 7-ой недели беременности, после чего анатомическое и психологическое развитие расходится у обоих полов. Нормальное половое развитие эмбриона зависит от трех последовательных процессов. Первый процесс включает формирование генетического пола в момент зачатия (XX или XY хромосомы). Второй процесс включает формирование под действием информации, закодированной в половых хромосомах, гонадного пола – дифференциация первоначально индифферентных эмбриональных половых желез в яичники или яички. Конечный процесс составляет трансляцию гонадного пола в фенотипический пол, путем феминизации или маскулинизации. Феминизация полового тракта происходит независимо от яичников, но обязательно в отсутствии функционирующих мужских гонад. В этих условиях Мюллеров проток – зачаток женского полового тракта, развивается и дает начало женским инутренним половым органам, а Вольфов проток – зачаток мужского полового тракта, атрофируется. В конечном итоге, формируется женский половой фенотип. Маскулинизация мочеполового тракта и наружных половых органов мужчин возможна при функционировании яичек и секреции ими трех гормонов с тремя последовательными действиями: антимюллерова гормона, тестостерона и дегидротестостерона (метаболит тестостерона редуцированный в 5 положении). Антимюллеров гормон, действуя местно, подавляет развитие и приводит к атрофии Мюллерова протока и, таким образом, предотвращает развитие матки и маточных труб у мужчин. Тестостерон, синтезируемый в яичках и циркулирующий в крови, трансформирует Вольфов проток в придаток яичка, семявыносящий канал и семенные пузырьки. Дегидротестостерон, образованный в клетках-мишениях из тестостерона, способствует образованию мужской уретры, простаты и наружных половых органов.

Нарушение любого из этих трех процессов может быть причиной аномального полового развития и вызывает нарушения хромосомного, гонадного или фенотипического полобразования.

Роль половых гормонов в детерминации полового влечения и потенции у человека.

С биологической точки зрения, стероиды вызывают два типа поведенческих эффектов: организующие и активирующие.

Организующие эффекты вызываются гормонами еще в антенатальном периоде, на стадии органогенеза и состоят в направлении анатомического развития мозга соответственно биологическому виду и полу, запечатлевая необратимо определенные стереотипные модели

полового поведения. Эти модели, будучи запечетленными в структурах мозга, сохраняются на всю жизнь и в отсутствии половых гормонов. К моделям полового поведения относятся гетеросексуальное влечение, стереотип брачного поведения у животных, последовательность процессов копулятивного акта и др.

Активирующие эффекты состоят в том, что половые гормоны запускают в действие модели-программы полового поведения (например, половое возбуждение, эрекцию у мужчин). Таким образом, для для проявления этих поведенческих половых актов требуется присутствие стероидов. Другими словами, организующие эффекты – это латентные программы, сформированные в онтогенезе под влиянием половых гормонов, но приводимые в действие лишь сексуальными стимулами в присутствии половых гормонов.

Понятие либидо, или половое желание определяется как биологическая потребность в сексуальной активности и представляет собой инстинктивное половое влечение, выражающееся типично «половым поиском» («сексуальная охота»). Интенсивность либидо варьирует у различных индивидов и даже у одного и того же индивида в разное время. Психологическая основа либидо недостаточно изучена. Определяющими факторами либидо являются половые гормоны, дофаминергические рецепторы головного и спинного мозга, сексуальная активность в прошлом и настоящем («сексуальный опыт»), психосоциальное окружение.

Потенция - это способность осуществить полный половой акт. У мужчин она включает специфическую реакцию на эрогенные раздражения, проявляющуюся эрекцией пениса, достаточной для введения во влагалище, фрикциями оптимальной продолжительности и эякуляцией. Эти функции зависят от половых гормонов. Кастрация мужчин до полового созревания, т.е., еще до пубертатной секреции андрогенов, делает невозможным развитие полового желания, в то время как кастрация взрослых мужчин вызывает постепенный закат половой активности. Иногда, в очень редких случаях, кастрированный мужчина способен осуществить половой акт еще около двух лет после кастрации. Заместительная терапия андрогенами у таких мужчин быстро восстанавливает половое влечение. При назначении ингибиторов ароматазы кастрированным самцам обезьян снижается половое влечение, что демонстрирует решающую роль в половом влечении именно эстрогенных метаболитов тестостерона, а не собственно тестостерона.

Либидо зависит от концентрации тестостерона в сыворотке крови, но дозозависимая роль андрогенов в регуляции полового поведения более выражена у пожилых, чем у молодых людей. Высокий уровень тестостерона укорачивает латентный период эрекции, вызванной эрогенными факторами (период времени от начала действия эрогенных стимулов и до наступления эрекции), а также и рефрактерный период (период времени необходимый для наступления новой эрекции после предыдущей эякуляции). Нормализация уровня тестостерона у мужчин с недостаточной функцией половых желез (напр., заместительной терапией тестостероном), восстанавливает половой интерес, укорачивает постэякуляторный рефрактерный период, увеличивает частоту и интенсивность ночных эрекций. Наоборот, отмена заместительной гормональной терапии у таких мужчин приводит к снижению либидо в течении 3-4 недель, одновременно с урежением спонтанных эрекций.

У женщин отсутствие овариальной секреции эстрогенов при овариэктомии или в период менопаузы не оказывает существенного влияния на половую активность. Объясняется это тем, что паттерн полового поведения женщины, сформированный в онтогенезе, является гормонально независимым. Возможно, половое поведение женщины, так же, как у мужчин, зависит от андрогенов. Так как овариэктомия не влияет на секрецию надпочечниковых андрогенов, то она не влияет и на половое влечение. Наоборот, гипофизэктомия или адреналоэктомия у кастрированных женщин, лишает их андрогенов и уменьшает половое желание. Считается, что адреналовые андрогены имеют прямое действие на сексуальное желание или действуют как гормоны для синтеза в тканях других стероидных гормонов, которые могут поддерживать половое влечение в отсутствии яичниковых гормонов.

У кастрированных мужчин из адреналовых андрогенов в тканях образуется значительное количество эстрогенов, но очень мало тестостерона, которое лишь у некоторых кастрированных мужчин может быть достаточным для поддержания либидо и потенции.

Таким образом, гонадные стероиды играют важную роль в половом влечении у самцов всех видов и контролируют половое влечение у самок животных и, возможно, у женщин.

Роль половых гормонов в эрекции пениса.

Эрекция - это конечный ответ на множество эрогенных, психогенных и чувственных стимулов. Эрогенные стимулы могут происходить из виртуальных источников (литература, аудио-видеоисточники), из собственного воображения и воспоминаний (фантазии), либо из реальных ощущений, вызванных женщиной (у гетеросексуалов) и поступающих в реальном времени по всем каналам восприятия – зрение, слух, осязание, обоняние, вкус. Эти стимулы вызывают каскад нейро-сосудистых феноменов, приводящих к затвердению и ригидности пениса.

Эрекция сопровождается важными физиологическими и психическими изменениями - половое «пробуждение», набухание яичек, расширение луковицы уретры, увеличение головки и толщины полового члена, гиперемия кожи выше эпигастральной области, груди, ягодиц, «эрекция» сосков. Вегетативные изменения сводятся к тахикардии, повышению артериального давления, гипервентиляции, генерализованному миотонусу. Местные изменения полового члена возникают вследствие парасимпатической вазодиллятации под действием импульсов из ЦНС или возникающей рефлекторно, как ответ на местную афферентную стимуляцию крестцовых парасимпатических ядер. Считается, что андрогены изменяют реактивность нервных центров на действие эрогенных стимулов. Современные данные показывают участие андрогенов в модуляции эрекции полового члена посредством местного влияния на секрецию NO (монооксида азота, фактора расслабляющего гладкую мускулатуру кровеносных сосудов, что приводит к артериальной гиперемии). Опыты показывают снижение активности NO-синтетазы в тканях полового члена при кастрации и восстановление резервов фермента при заместительной терапии андрогенами. Это опровергло старое представление о том, что андрогены действуют лишь центрально, на нервную систему, модулируя либидо.

Данные о влиянии андрогенов на частоту рефлекторных эрекций («неэротические эрекции») также подтверждают представление о роли периферического действия андрогенов у человека. Исследования на крысах показали влияние дегидротестостерона (но не тестостерона), на биохимическую цепь NO - цГМФ. Тот факт, что андрогены стимулируют спонтанныеочные эрекции, а не эрекции в ответ на эротические стимулы, говорит о наличии центральных андрогеночувствительных и андрогеннечувствительных путей контроля эрекции.

Эрекция полового члена связана со снижением сопротивления сосудистого ложа пениса и, в последующем, с увеличением притока артериальной крови, приводящего к перенаполнению кавернозных тел кровью. Приток артериальной крови, увеличивающийся в 25-60 раз, приводит к набуханию и затвердению полового члена. Так, давление крови в кавернозных телях пениса в «мягком» состоянии составляет 10-15 мм рт. ст., в начальной фазе полового цикла давление растет умеренно, оставаясь на этом уровне до достижения максимальной окружности и объема пениса. Как только половой член становится эрегированным, давление в кавернозных телях растет до 90 мм рт. ст. Более того, сокращение промежностных мышц вызывает дальнейший рост давления выше 120 мм рт. ст. (супрасистолическое давление), что приводит к полной ригидности и поднятию полового члена выше 90° относительно нижних конечностей. После эякуляции и оргазма давление внутри пениса резко падает, половой член становится мягким.

Сывороточные андрогены могут играть роль и в регуляции ночного набухания пениса (*nocturnal penile tumescence, NPT*), которая представляет собой спонтанную эрекцию (с достижением примерно 70% максимальной ригидности), которая появляется в парадоксальной фазе сна. Феномен повторяется 4-5 раз за ночь с интервалом около 90 минут, а каждый эпизод длится около 30-45 минут с общей длительностью ок. 90-180 минут за ночь (20-25% от общей продолжительности сна). Количество и длительность эпизодов падает с возрастом от 6,8 - 4 в 13 лет до 3,5 - 1,7 эпизодов в 70 лет, а общее время набухания падает до 25% от времени в возрасте 13 лет. Большинство снов совпадающих во времени с эпизодами набухания полового члена имеют эротическое содержание. Эрекция при пробуждении является последним эпизодом ночного набухания полового члена, а не связана с наполнением мочевого пузыря.

Заместительная терапия андрогенами восстанавливает NPT у мужчин с недостаточной функцией половых желез и у пожилых мужчин. Антидепрессанты и антигипертензивные средства влияют на NPT. Тразодон, антидепрессант со сложным действием, кроме того, что подавляет обратный захват серотонина, удлиняет NPT, а амитриптилин (трициклический антидепрессант) и миансерин (агонист серотонина) уменьшают интенсивность и длительность NPT.

Осуществление копуляции (полового акта) также происходит с участием тестостерона, возможно, через высвобождениеmonoоксида азота и дофамина в медиальном преоптическом поле гипоталамуса. Роль дофаминэргической активации в стимуляции полового поведения у человека поддерживается следующими данными: применение апоморфина, бромокриптина (агонисты дофамина) провоцирует спонтанную эрекцию. Применение предшественника дофамина леводопа ассоциируется с ростом либидо. Так, у 20-30% пациентов с болезнью Паркинсона,леченные этими лекарственными средствами появляются спонтанные эрекции. Применение антидофаминэргических средств провоцирует падение либидо и эректильные дисфункции в 50% случаев.

Эякуляция контролируется симпатической иннервацией половых органов и наступает в результате активации спинальной рефлекторной дуги. Эякуляция происходит в два последовательных этапа: этап эмиссии и собственно эякуляция. Эмиссия состоит в выведении семенной жидкости в заднюю часть уретры в результате одновременного сокращения ампулы *vas deferens*, семенных пузырьков и гладкой мускулатуры простаты. Собственно эякуляция - это проталкивание семенной жидкости из задней части уретры и её выброс через наружное отверстие уретры.

Влияние андрогенов на акт эякуляции заключается в усилении сперматогенеза, секреции семенной и простатической жидкости, что влияет на объем и состав эякулята.

Оргазм. В генезе оргазма участвуют физиологические и психогенные элементы. Афферентные стимулы, генерируемые в половых органах при половом акте, передаются через срамной нерв и вызывают физиологическую компоненту оргазма: сокращение гладкой мускулатуры половых органов, ощущение неизбежной эякуляции, подъем давления в задней уретре, сокращение луковицы уретры и промежности, ритмические сокращения мышц тазового дна, эмиссия спермы и эякуляция. За щагазмом следует обратное развитие и спад полового напряжения и возбуждения и затухание физиологических явлений, сопровождающих оргазм. Чувствительные нейроны коры воспринимают эти явления как удовольствие. Оргастическое удовольствие зависит от степени предшествующего полового возбуждения, от новизны ощущений, от психосексуального воображения.

Детумесценция. В эту фазу половой член возвращается в состояние размягчения, покоя. Констрикция артериол и расслабление венул кавернозных тел уменьшает приток и обеспечивает венозный отток крови. Активация местных адренергических рецепторов является самым важным нейромеханизмом детумесценции. Блокада альфа-рецепторов может привести к приапизму (продолжительная эрекция до 12-24 часов и более).

Рефрактерный период – период после эякуляции, в течение которого эрогенные стимулы не могут вызвать половое возбуждение и эрекцию. Длительность рефрактерного периода зависит от возраста, физического состояния, психологического окружения. Некоторые мужчины являются мультиоргастичными – имеют повторные оргазмы без детумесценции и рефрактерного периода.

Секреция андрогенов, половая функция и возраст мужчин.

С возрастом половая активность у мужчин снижается, что проявляется удлинением латентного времени, необходимого для наступления эрекции под действием эрогенных стимуляций. Фаза плато – стойкое половое возбуждение, также удлиняется, но для его поддержания требуется непрерывная эрогенная стимуляция. Оргазм и ощущение неотвратимости эякуляции несколько стирается. Детумесценция наступает быстрее, а рефрактерный период удлиняется. Объем эякулята снижается. Параллельно с возрастом в сосудах полового члена сокращается число нервных окончаний, которые содержат NOS (NO-синтетазу), ослабевает ответ в виде эрекции на стимуляцию апоморфином, падает максимальное внутрикавернозное давление.

По мере старения уменьшается и концентрация биодоступного тестостерона в сыворотке, что уменьшает соотношение тестостерона и эстрадиола (снижается уровень андрогенов и растет уровень эстрогенов), увеличивается концентрация глобулинов, которые связывают половые гормоны, что снижает концентрацию его свободной фракции. С 40 до 70 лет концентрация тестостерона ежегодно падает на 1%. Лица с гипогонадизмом теряют половой интерес со снижением половой активности, у них урежаются ночные эрекции и уменьшается объем эякулята, теряется жизненная энергия и чувство благосостояния. Заместительная терапия тестостероном приводит к усилению либидо, половой потенции, указывая на то, что недостаточность тестостерона - это главная причина половых дисфункций, в том числе и эректильных расстройств, в случае гипогонадизма.

Гипогонадизм представляет собой снижение функций половых желез и носит специфический характер в зависимости от пола. Общие причины гипогонадизма (мужского и женского) могут быть как врожденными (хромосомные аномалии, агенезия, дисгенезия половых желез), так и приобретенными (патологические процессы в гипоталамусе, гипофизе, яичках).

Мужской гипогонадизм включает гипофункцию герминативного эпителия, приводящую к мужской стерильности и гипосекрецию клеток Лейдига, что, в свою очередь, приводит к гипоандрогенению.

Препубертантный гипогонадизм проявляется задержкой полового развития (недоразвитие половых органов, вторичных половых признаков) и изменением полового поведения (снижение или отсутствие либидо, эрекции). Совокупность проявлений составляют синдром евнуходизма, характеризующийся избыточным ростом длинных трубчатых костей, задержкой оссификации хрящей, микрогенитализмом, скучным оволосением специфических мужских зон, недоразвитием скелетных мышц, отложением подкожного жира по женскому типу.

Постпубертантный гипогонадизм приводит к инволюции первичных и вторичных половых признаков с прогрессивным ослаблением мужского полового поведения.

Женский гипогонадизм характеризуется нарушением созревания фолликулов в яичнике и/или нарушением овуляции и секреции эстрогенов и прогестинов.

Гипоэстрогения характеризуется задержкой полового созревания, недоразвитием или инволюцией наружных и внутренних половых органов, атрофией эндометрия, влагалищного эпителия, гипосекрецией половых желез, отсутствием циклических гормональных процессов и изменений в половых органах, избыточным ростом костей конечностей, стерильностью. Отсутствуют также вторичные половые признаки, молочные железы недоразвиты.

Препубертантный гипергонадизм проявляется ранним половым созреванием, как у мальчиков, так и у девочек, со всеми специфическими проявлениями.

30.5. Нарушения секреции инсулина

30.5.1. Инсулиновая недостаточность.

Недостаток инсулина составляет главное патогенетическое звено инсулинзависимого сахарного диабета или диабета I типа (СД I).

Сахарный диабет I типа связан с дефицитом инсулина вследствие сокращения популяции β -клеток поджелудочной железы. Одной из его причин является воспаление с аутоиммунным повреждением островков Лангерганса (инсулит); при этом воспаление охватывает лишь β -клетки, без вовлечения α -клеток, которые секретируют глюкагон.

Дефицит инсулина вызывает множество метаболических нарушений с тяжелыми повреждениями структур организма.

В первую очередь нарушаются синтез гликогена и липидов в связи со снижением соотношения инсулин/глюкагон. Следствием этого является неспособность печени и мышц синтезировать гликоген и адипоцитов синтезировать липиды из глюкозы. При дефиците инсулина эти органы функционируют в режиме голода, с подавлением анаболических процессов (гликогеногенеза, липогенеза) и с преобладанием катаболических процессов (гликогенолиза, липолиза). Одновременно усиливается протеолиз и глюконеогенез.

Снижение толерантности к глюкозе, гипергликемия, интенсификация белкового катаболизма, гиперлипидемия, ангиопатии и почечный синдром являются кардинальными клиническими симптомами СД I типа.

Патогенез гипергликемии заключается в том, что в отсутствии инсулина инсулинзависимые рецепторы IV типа для глюкозы в миоцитах и адipoцитах не выставляются на поверхность клеточной мембраны, а заключены в цитоплазме, из-за чего глюкоза не может захватываться этими клетками и включаться в синтез гликогена и липидов. Невозможность утилизации глюкозы объясняется тем, что в отсутствии инсулина гликогенсинтетаза печени остается в фосфорилированном, неактивном состоянии, к тому же повышенная концентрация глюкагона стимулирует гликогенолиз. Из-за неактивности гликокарбоновых ферментов и пируватдегидрогеназы блокирован распад глюкозы до ацетилКоА, а, следовательно, и синтез жирных кислот (липогенез). При малых концентрациях инсулина активируется глюконеогенез из аминокислот и глицерола.

Глюкагон усиливает протеолиз, вызывая гипераминоацидемию, аминоацидурию, увеличение концентрации мочевины и аммония в крови.

Патогенез гиперлипидемии (с преобладанием липопротеинов очень низкой плотности и неэстерифицированных жирных кислот) объясняется тем, что в отсутствие инсулина липопротеинлипаза адipoцитов остается фосфорилированной, неактивной и алиментарные липиды не могут поступить в адipoциты. Неиспользованные жирные кислоты трансформируются в печени в липопротеины очень низкой плотности. Повышение концентрации в крови неэстерифицированных жирных кислот (транспортная гиперлипидемия) возникает вследствие мобилизации липидов из жировой ткани.

Гиперкетонемия и кетонурия возникают вследствие высокого уровня в крови жирных кислот с усилением β -окисления и избыточной продукции АцетилКоА, который, в отсутствие инсулина, не утилизируется для ресинтеза липидов, а используется для синтеза кетоновых тел – ацетона, гидроксимаслянной и ацетоуксусной кислот.

Ренальный синдром при гипоинсулинизме включает глюкозурию из-за высокой гипергликемии и высокой концентрации глюкозы в клубочковом фильтрате, который превышает каталитические возможности глюкокиназы эпителия канальцев (почечный порог для глюкозы составляет 180 мг%). Глюкозурия вызывает полиурию (осмотический диурез), а полиурия приводит к обезвоживанию и полидипсии. Развитие микроангиопатии с диабетической нефропатией приводит к прогрессирующему уменьшению клубочковой фильтрации, росту проницаемости почечного фильтра с альбуминурией. Кетонурия является следствием гиперкетонемии.

Диабетическая ангиопатия свойственная СД I типа имеет в основе патогенеза гликозилирование белков, которое заключаются в неферментативном присоединении глюкозы к аминогруппам аминокислот в составе белков с формированием в сосудистой стенке комплексов из глюкозы и белков (кетоаминпротеины). Гликозилирование изменяет конформацию молекулы белка, их функцию, блокирует активный центр. Диабетическая ангиопатия поражает как сосуды мелкого, так и крупного калибра.

Макроангиопатия в форме атеросклероза поражает преимущественно сосуды сердца, мозга, ног. Патогенез включает гликозилирование белков, повреждение базальных мембран, высвобождение цитокинов, активацию эндотелиоцитов, миоцитов сосудов, фибробластов, макрофагов, инфильтрацию стенки сосудов липопротеинами, формирование атероматозных бляшек. Другой патогенетический механизм состоит в гликозилировании и повреждении коллагена и эластина сосудистой стенки, что изменяет механические свойства сосудов.

Микроангиопатии встречаются примерно у 1/3 пациентов с сахарным диабетом. При этом поражаются клубковые капилляры с исходом в гломерулосклероз. Основной компонент капиллярной стенки почечного клубочка составляет базальная мембрана, с одной стороны которой находятся эндотелиоциты, а с другой – подоциты. Капилляры клубочка поддерживаются древовидным мезангием, состоящего из мезангимальных клеток и матрицы. При диабете происходит гликозилирование белков, что приводит к утолщению базальной мембраны иужению просвета сосудов, уменьшению перфузии клубочка и снижению скорости фильтрации, увеличению проницаемости клубковых капилляров с альбуминурией.

Происходит гипертрофия матрицы мезангия, приводя к полной обтурации сосудов, и их склерозированию – процесс заканчивается гломерулосклерозом. В области канальцев почек развивается канальцево-интерстициальный фиброз. Следует отметить, что диабетические ангиопатии расцениваются как нарушение reparatивных процессов, направленных на восстановление повреждений базальных мембран и мезангия, вызванных патогенными факторами сахарного диабета.

Другой формой микроангиопатии является ретинопатия.

Сахарный диабет может привести к коме - кетоацидотической при абсолютной недостаточности инсулина, гиперосмолярной при умеренной недостаточности инсулина и лактоацидотической коме, возникающей из-за неспособности печени синтезировать гликоген из молочной кислоты, образованной в различных органах.. Передозировка инсулина может привести к гипогликемической коме.

Главная причина кетоацидотической комы является абсолютная недостаточность инсулина (в крови не определяется ни инсулин, ни С-белок). Проявляется гипергликемией (20-30 ммоль/л), глюкозурией, декомпенсированным метаболическим ацидозом с накоплением в крови кетоновых тел (концентрация может увеличиваться в 200 раз до 2 ммоль/100 мл), лактата, пирувата, pH падает ниже 7,0. Возникает дегидратация с общим дефицитом воды до 10% от общего объема и уменьшением внутрисосудистой жидкости на 25-30%, гемоконцентрация, полицитемия, артериальная гипотензия, недостаточность кровообращения.

Нарушения кровообращения приводят к гипонутриции и гипоксии миокарда с сердечной недостаточностью. Изменения реологических свойств крови приводят к гиперкоагуляции.

Патогенетическая коррекция гомеостаза при кетоацидотической коме включает ликвидацию недостаточности инсулина, восстановление водно-электролитного баланса, кислотно-основного равновесия, запасов гликогена.

30.5.2. Инсулинерезистентность.

Сахарный диабет II типа характеризуется дисфункцией β -клеток поджелудочной железы и устойчивостью к инсулину большинства периферических тканей-мишеней: скелетных мышц, жировой ткани, печени, почек. Генетические исследования установили, что у детей, рожденных от родителей с сахарным диабетом II типа возможны как устойчивость к инсулину, так и дисфункция β -клеток.

Часто инсулинерезистентность отождествляется с неспособностью накопления глюкозы при стимуляции инсулином, измеренным посредством теста «гиперинсулинемия - эугликемия» (из-за инсулинерезистентности повышается толерантность к инсулину, вследствие чего необходимо увеличить дозу инсулина для поддержания эугликемии). В дальнейшем внимание исследователей было направлено на инсулинерезистентность органов, ответственных за захват глюкозы (мышцы, жировая ткань). Помимо этого изучается и липолиз, и продукция глюкозы через гликогенолиз – процессы, которые ингибируются инсулином. В итоге установлено, что при инсулинерезистентности захват глюкозы тканями подавлен, а липолиз и эндогенная продукция глюкозы выходит из-под контроля инсулина.

Кроме мышц и печени, жировая ткань является третьим полем метаболической активности инсулина. Существенным вкладом инсулина в углеводный обмен является регуляция липогенеза/липолиза и высвобождение в кровь глицерола и свободных жирных кислот. Глицерол представляет собой источник для синтеза эндогенной глюкозы, а увеличенная концентрация свободных жирных кислот способствует развитию инсулинерезистентности мышц. Таким образом, из-за резистентности жировой ткани к липогенетическому (антилиполитическому) действию инсулина происходит высвобождение в кровь избытка свободных жирных кислот и глицерола, что неблагоприятно влияет на гомеостаз глюкозы.

При инсулинерезистентности (у лиц с сахарным диабетом II типа) значительно растет доза экзогенного инсулина, который стимулирует захват глюкозы тканями и подавляет продукцию эндогенной глюкозы.

Липолиз – это самый чувствительный к инсулину процесс. У лиц с сахарным диабетом II типа дозы инсулина, подавляющие липолиз, в 2-3 раза больше, чем у здоровых лиц. Это указывает на то, что жировая ткань также чувствительна к инсулину, как мышцы и печень.

Патогенез инсулинерезистентности.

Инсулинерезистентность представляет собой дефект действия инсулина преимущественно в скелетных мышцах и печени.

Главными причинами инсулинерезистентности являются: генетическая предрасположенность, ожирение и гиподинамия.

При диабете II типа выявляются нарушения в информационной (сигнальной) цепи действия инсулина. Сигнальная цепь начинается с фиксации инсулина к специфическим клеточным рецепторам, что стимулирует аутофосфорилирование внутриклеточной субъединицы рецептора. У пациентов с сахарным диабетом II типа было обнаружено снижение аутоактивации инсулиновых рецепторов на миоцитах и адipoцитах. Было показано, что ожирение – это главный фактор, снижающий активность инсулиновых рецепторов. Из этого вытекает, что снижение киназной активности рецепторов является вторичным явлением, будучи следствием ожирения, гиперинсулинемии и гипергликемии.

Существуют убедительные данные о наследственном характере диабета II типа. Генами-кандидатами на эту роль – это гены, которые клонируют инсулиновые рецепторы, внутриклеточные субъединицы, протеинкиназы, печеночную глюкокиназу, гликогенсинтазу, протеинфосфатазу.

Ожирение и гиподинамия являются важными факторами в развитии инсулинерезистентности. Установлено, что физические упражнения увеличивают чувствительность к инсулину, независимо от снижения массы тела и изменения состава тела. У детей от родителей с диабетом II типа физическая нагрузка в течение 6 недель активирует захват глюкозы и синтез гликогена вследствие увеличения чувствительности к инсулину.

Неэстерифицированные жирные кислоты, освобожденные из адipoцитов, вовлекаются в патогенез инсулинерезистентности. При инсулинерезистентности падает антилиполитический эффект инсулина, что, одновременно с активацией симпатической системы, стимулирует высвобождение свободных жирных кислот в кровь. Последние противостоят эффектам инсулина путем подавления захвата и окисления глюкозы в скелетных мышцах и способствуя повышению количества ацетилКоА.

В патогенезе инсулинерезистентности играет роль и лептин-гормон производный из адipoцитов. Он снижает массу тела действуя на специфические рецепторы в гипоталамусе, которые регулируют энергетические затраты организма и чувство насыщения. Секреция лептина зависит от массы жировой ткани. Дефицит лептина или дефект рецепторов вызывает ожирение, гиперинсулинемию и гипергликемию. У человека мутации в системе лептин-рецептор наблюдается очень редко.

31. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

31.1. Изменения общего объема крови

31.2. Типические патологические процессы и реактивные изменения в системе эритроцитов

31.3. Типические патологические процессы и реактивные изменения в системе лейкоцитов

Система крови, состоящая из органов кроветворения, циркулирующей крови и органов физиологического гемолиза, обеспечивает основные физиологические процессы в организме - метаболизм, дыхание, секрецию и экскрецию.

Циркулирующая кровь - это жидккая ткань, состоящая из форменных элементов (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты) и жидкой части (плазмы), с растворенными органическими и неорганическими веществами.

Благодаря наличию лейкоцитов, участвующих в процессе фагоцитоза, антител, антитоксинов, пластических и энергетических материалов, гормонов, биологически активных веществ, кровь выполняет также функции защиты и интеграции организма. Кровь, выполняя множество функций, обеспечивает постоянство внутренней среды организма (гомеостаз).

Таким образом, знание типических форм патологии и реактивных изменений (качественных и количественных) в гематопоэтических органах и периферической крови, а также изучение патогенеза этих процессов, могут способствовать установлению правильного диагноза и назначению рационального лечения не только гематологических но и иных болезней.

31.1. Изменения общего объёма крови

31.1. 1. Нормоволемии

31.1. 2. Гиперволемии

31.1. 3. Гиповолемии

Общий объем крови взрослого человека составляет у мужчин 5 – 5,5 л, а у женщин – 4 л. (около 7 - 8% массы тела). Большая часть - 3,5 – 4 л, находится в циркуляции (объем циркулирующей крови - ОЦК) и около 1,5 л крови - в депонированном состоянии в печени, легких, сосудах органов брюшной полости. При различных патологических состояниях ОЦК может быть нормальным, увеличенным и уменьшенным.

Соотношение объема форменных элементов к объему плазмы называется *гематокрит*, который у мужчин составляет ок. 48%, а у женщин – ок. 42%. Увеличение или уменьшение общего объема крови принято называть соответственно *гипер-* или *гиповолемией*. В зависимости от гематокрита различают следующие виды волемий:

- а) увеличение или уменьшение ОЦК происходит за счет одновременного изменения количества форменных элементов и объема плазмы - простая *гипер-* или *гиповолемия*;
- б) увеличение или уменьшение ОЦК происходит только за счет форменных элементов - *полицитемическая гиперволемия* или *олигоцитемическая гиповолемия*;
- в) увеличение или уменьшение ОЦК происходит только за счет объема плазмы - *олигоцитемическая гиперволемия* или *полицитемическая гиповолемия*.

Встречаются состояния, при которых ОЦК не меняется но при этом имеет место относительное увеличение или уменьшение количества форменных элементов – *полицитемическая* или *олигоцитемическая нормоволемия*.

31.1.1. Нормоволемии

Нормоволемия олигоцитемическая – состояние характеризующееся нормальным ОЦК при уменьшении количества форменных элементов крови, главным образом эритроцитов, что приводит к падению величины гематокрита ниже 36%.

Причины олигоцитемической нормоволемии: угнетение эритропоэза, выраженный гемолиз, осткая кровопотеря.

Проявления олигоцитемической нормоволемии зависят от действия патогенного фактора, вызвавшего уменьшение числа эритроцитов. Например, олигоцитемическая нормоволемия может возникнуть при кровопотере в фазе гидротической компенсации, когда ОЦК быстро нормализуется за счет перехода жидкости из тканей в сосудистое русло, а число форменных элементов крови остается еще сниженным, что, в свою очередь, приводит к уменьшению вязкости крови. При этом, уменьшение числа лейкоцитов приводит к уменьшению резистентности организма, а уменьшение числа тромбоцитов – к уменьшению свертываемости крови с возникновением геморрагического синдрома.

Нормоволемия полицитемическая – состояние, характеризующееся нормальными величинами ОЦК с одновременным увеличением количества форменных элементов крови, что приводит к увеличению величины гематокрита выше 48%.

Причины полицитемической нормоволемии, как правило, это переливание эритроцитарной, лейкоцитарной или тромбоцитарной массы.

Проявления. Полицитемическая нормоволемия характеризуется повышением вязкости крови. Это, в свою очередь, приводит к уменьшению скорости кровотока, особенно, в микроциркуляторном русле, что обуславливает снижение транскапиллярного обмена.

31.1.2. Гиперволемии

Гиперволемия нормоцитемическая (простая) – состояние, характеризующееся одинаковым увеличением как объёма форменных элементов, так и жидкой части циркулирующей крови, в связи с чем величины гематокрита остаются в рамках нормального диапазона.

Причины. Нормоцитемическая гиперволемия может возникнуть в результате переливания необоснованно большого объёма донорской крови. Иногда, она может возникнуть кратковременно, как компенсаторная реакция при острый гипоксических состояниях, при длительной физической нагрузке. При этом происходит выброс той фракции крови, которая депонирована в органах и тканях.

Проявления. В эксперименте было показано, что увеличение ОЦК на 50 –70% легко переносятся животными, но если гиперволемия превосходит 150 - 200%, она может привести к различным осложнениям: декомпенсация системного крово обращения, изменения реологических свойств крови, особенно в микроциркуляторном русле, повышение свертываемости крови, образование микротромбов и др.

Гиперволемия олигоцитемическая (гидремия) - состояние, характеризующееся увеличением ОЦК за счет объёма плазмы, величины гематокрита при этом ниже нормы.

Причины. Олигоцитемическая гиперволемия (гидремия) возникает в результате избыточного поступления жидкости в организм (например, необоснованное введение большого количества плазмы крови или плазмозаменителей). Иногда причиной гидремии является снижение выведения жидкости из организма (например, уменьшение экскреторной функции почек, гиперпродукция антидиуретического гормона, нарушение водного обмена).

Проявления. В эксперименте воспроизведение искусственной гидремии показало, что быстрое внутривенное введение изотонического раствора NaCl может сопровождаться различными общими нарушениями в системе крово обращения: стазом в малом круге крово обращения, кровоизлияниями в различные органы и др.

Необходимо отличить олигоцитемическую гиперволемию от других форм гидремий, связанных только с нарушениями водно-солевого обмена без увеличения ОЦК.

Гиперволемия полицитемическая - состояние, характеризующееся увеличением ОЦК, главным образом за счет количества форменных элементов крови, что приводит к увеличению гематокрита выше 48%.

Причины. Полицитемическая гиперволемия может возникнуть как компенсаторная реакция при хронической гипоксии. При этом гиперволемия отражает усиленную регенерацию костного мозга, с увеличением продукции, главным образом, эритроцитов и с их выходом в сосудистое русло. Полицитемическая гиперволемия встречается и при хронической недостаточности крово обращения, внешнего дыхания, при пороках сердца, экзогенной гипоксии и др.

Гиперволемия с повышенным гематокритом наблюдается также при эритремии (болезни Вакеза). Гиперволемия при эритремии является первичной и вызвана гиперплазией, главным образом, эритроидного ряда, но с выраженной пролиферацией всех форменных элементов созревание которых происходит в красном костном мозге. Поэтому в периферической крови увеличено количество эритроцитов, тромбоцитов и зернистых лейкоцитов.

Проявления. Для полицитемической гиперволемии характерна гиперфункция сердца, увеличение вязкости крови, агрегация и агглютинация эритроцитов, диффузное тромбообразование, что нарушает микрогемоциркуляцию и может привести к ДВС-синдрому. См. и Эритремию.

31.1.3. Гиповолемии

Гиповолемия нормоцитемическая (простая) - состояние характеризующееся пропорциональным уменьшением как объёма форменных элементов, так и жидкой части циркулирующей крови, в связи с чем величины гематокрита остаются в рамках нормального диапазона (36 – 48%).

Причины. Простая гиповолемия возникает в первые часы после острой кровопотери. Иногда простая гиповолемия является результатом депонирования большого объёма крови в ёмкостных сосудах печени, селезенки что, в конечном итоге, ведет к уменьшению ОЦК без изменений гематокрита (например, при травматическом шоке, коллапсе и др.).

Проявления зависят от характера причин, вызвавших острую кровопотерю и компенсаторных механизмов направленных на устранение гипоксии.

Гиповолемия олигоцитемическая – состояние, характеризующееся уменьшением ОЦК, главным образом за счет количества форменных элементов крови, что приводит к уменьшению гематокрита ниже 36%.

Причины. Олигоцитемическая гиповолемия возникает при острой кровопотери, главным образом, в тех её стадиях, когда механизмы компенсации ещё недостаточно развиты. Это объясняется тем, что в таких условиях ОЦК ещё не может быть восстановлен ни за счет выброса крови из депо, ни за счет тканевой жидкости. Иногда олигоцитемическая гиповолемия может возникнуть и в результате угнетения эритропоэза (например, при гипо- и арегенераторных анемиях или в результате выраженного патологического гемолиза).

Гиповолемия полицитемическая – состояние, характеризующееся уменьшением ОЦК, главным образом, за счет уменьшения объёма плазмы крови. При этом имеет место относительное увеличение количества форменных элементов в 1 мкл крови, что приводит к её сгущению и увеличению вязкости крови и гематокрита.

Причины. Гиповолемия полицитемическая, как правило, развивается при всех состояниях сопровождающиеся обезвоживанием организма (например, при дизентерии, холере, плазморрее, профузных поносах, неукротимой рвоте у беременных и др.).

31.2. Типические патологические процессы и реактивные изменения в эритроцитарной системе.

31.2.1. Нарушения процессов дифференциации и пролиферации эритробластного ряда

Постоянное эритроцитарное равновесие поддерживается двумя антагонистическими процессами: **эритропоэзом**, регулируемым эритропоэтином и **эритродиэрезом**.

Гематопоэз - процесс образования и созревания форменных элементов крови.

Гематопоэз происходит в гематологических органах: красном костном мозге, селезёнке, тимусе, лимфатических узлах. В костном мозге стволовая плорипотентная клетка (клетка «stem» - CSP) дифференцируется в двух направлениях: колониеобразующие клетки миелопоэза (CFC GEMM) и колониеобразующие клетки лимфопоэза (CFC - Li B и T).

Плорипотентные клетки миелопоэза (CFC - GEMM) в результате клеточных делений образуют колонии клеток – предшественниц гранулоцитов и моноцитов (CFC – GM), гранулоцитарные (CFC - G), моноцитарные (CFC - M), мегакариоцитарные (CFC – Meg) колонии, а также гематопоэтические клетки, образующие колонии «burst» эритроцитов (CFC EB «burst»), из которых образуются колонии эритропоэтин – чувствительных эритроцитов (CFC - Epo).

Эритроцитопоэз – процесс образования и созревания эритроцитов.

Различают следующие последовательные процессы и этапы эритроцитопоэза.

Дифференциация - гематопоэтический процесс, характеризующийся морфофункциональными этапами превращения недифференцированной клетки костного мозга в эритропоэтический элемент.

Этапы дифференциации эритроцитов следующие : клетка «stem» - плюрипотентная клетка (CSP) ----> плюрипотентная клетка миелопоэза (CFC - GEMM) ----> “burst” клетка – образующая эритроцитарные колонии (CFC EB “burst”) ----> унипотентная эритропоэтин-чувствительная клетка костного мозга (CFC - Epo) ----> проэритробласт.

Размножение (пролиферация) - гематопоэтический процесс, митоз с увеличением количества гематопоэтических элементов.

Этапы пролиферации: проэритробласт (1 митотический цикл) -----> базофильный эритробласт (2 митотических цикла)-----> полихроматофильный эритробласт (1 митотический цикл).

Созревание - совокупность морфологических, функциональных и биохимических процессов, которые претерпевает эритробласт при превращении его в зрелый эритроцит.

Этапы созревания: базофильный эритробласт---> полихроматофильный эритробласт---> окси菲尔ный эритробласт ---> ретикулоцит костного мозга ---> ретикулоцит крови ---> эритроцит.

Высвобождение (диабаза) - гематопоэтический физиологический процесс, характеризующийся высвобождением ретикулоцитов из костного мозга в кровоток.

Важность этих 4 процессов не одинакова на протяжении эритроцитопоэза. На начальных этапах преобладают процессы дифференцировки. Пролиферация останавливается на этапе, названном условно полихроматофильным эритробластом. Созревание начинается в проэритробласте, а продолжается в ретикулоцитах ещё два дня после диабазы.

Регуляция эритроцитопоэза. Эритроцитопоэз регулируется двойным механизмом обратной связи (*feed – back*), а также различными механизмами, мало изученными в настоящее время.

Установлено, что эритропоэз может быть стимулирован или ингибиран в зависимости от потребности тканей в кислороде. Эта регуляция осуществляется, с одной стороны, действием эритропоэтина, а с другой - рядом стимулирующих и ингибирующих факторов и большим разнообразием их специфических рецепторов мембранных клеток. Например: регуляторными факторами являются цитокины, которые действуют своей специфической структурой, а иногда – путём кооперации с другими факторами.

Регуляторные факторы действуют путём связывания со специфическими рецепторами через множество биохимических реакций, которые завершаются активированием внутриклеточного регулятора - протеин-киназы С. Последняя активирует гены, которые экспрессируют РНК и необходимые белки инициации S фазы клеточного цикла, клеточной дифференциации или любого другого процесса, контролируемого регуляторным фактором. Количество этих регуляторных факторов огромно и оно постоянно увеличивается. Среди этих факторов выделяются: эритропоэтин, стимулирующий фактор «stem»-клетки, стимулирующий фактор грануломеноцитарных колоний, стимулирующий фактор гранулоцитарных, моноцитарных колоний и др.

Выработка эритропоэтина вызывается гипоксией клеток почек (юкстагломерулярного аппарата), печени и селезёнки. Некоторые авторы допускают, что гипоксия активирует тканевой протеолитический фермент, который, в свою очередь, действует на плазматический эритропоэтиноген, обуславливая образование активного эритропоэтина.

Другая гипотеза предполагает, что гипоксия может препятствовать образованию эритропоэтин-ингибиторного фактора, при отсутствии которого эритропоэтин остаётся активным.

Секреция эритропоэтина зависит как от парциального давления кислорода в тканях, так и от отношения между доставкой и потреблением кислорода на этом уровне. Доставка определяется активной эритроцитарной массой, а эритроцитарная масса, в свою очередь, определяет равновесие между процессами образования (эритроцитопоэзом) и разрушения эритроцитов (эритродиэрзом).

Процессы эритроцитопоэза в красном костном мозге (дифференциация, пролиферация, созревание и высвобождение кровяных клеток из костного мозга в периферическую кровь) разделены лишь в дидактических целях, в действительности же они разворачиваются одновременно и взаимно дополняют друг друга. Очень трудно определить, действует ли патогенный агент на процесс дифференциации или на размножения форменных элементов. В обоих случаях результат один – возникает **гиперплазия** или **гипоплазия** клеток в костном мозге.

Гиперплазия представляет собой ускорение клеточных делений с увеличением количества клеток в соответствующей ткани. Гиперплазия в красном костном мозге может проявляться как первичными, так и вторичными гиперпролиферативными процессами

1. Первичные гиперпролиферативные процессы возникают в результате первичных повреждений на уровне клетки миелопоэза и характеризуются интенсивным клеточным делением с увеличением числа недифференцированных клеток эритробластного и миелобластного рядов. Как правило, первичные гиперпролиферативные процессы, появившиеся на уровне эритробластного ряда, составляют главное патогенетическое звено истинной полигемии.

2. Вторичные гиперпролиферативные процессы чаще всего возникают как результат гиперсекреции эритропоэтина.

Гиперсекреция эритропоэтина с усиливанием эритропоэза и установлением абсолютного вторичного эритроцитоза имеет в своей основе следующие механизмы:

а) уменьшенная доставка кислорода к органам (например, при хронической недостаточности дыхания, фиброзе и эмфиземе лёгких, билатеральном плеврите и др.) с усилием эритроцитопоэза с развитием абсолютного вторичного эритроцитоза;

б) нарушение транспорта кислорода от лёгких к тканям (например, при сердечной недостаточности, при уменьшении количества гемоглобина в крови и др.);

в) нарушения использования кислорода тканями (например, при интоксикациях солями кобальта,avitaminозах и др.).

Из вышеизложенного следует, что гиперпролиферативный процесс может быть как первичным (например, при эритромиелозах, эритремиях), так и вторичным гиперпролиферативным процессом (например, при синдромах, обусловленных гиперсекрецией эритропоэтина).

Гипоплазия костного мозга представляет собой сокращение клеточной популяции и пролиферативной функции, уменьшение способности дифференциации клеток костного мозга. Гипоплазия может появиться на фоне некоторых повреждений костного мозга посредством следующих механизмов:

1. Замещением нормальной ткани костного мозга:

- а) опухолевой тканью*, например, метастазы при остром лейкозе, при злокачественных лимфомах, метастазы костных опухолей;
- б) жировой тканью* (например, при старческой панмиелиопатии);
- в) фиброзной соединительной тканью* (например, при лимфоидном миелосклерозе, миелоидной метаплазии с миелосклерозом и др.).

2. Некрозом костного мозга, который может быть вызван:

- а) прямым токсическим действием* ароматических углеводородов – бензола, толуола, ксиола, а также золота и др.;
- б) аллергическим механизмом* (например, образование антител против «stem»-клеток или регуляторных антифакторов гематопоэза, образование антиэритроцитарных и антилейкоцитарных антител и др.).

3. Селективным повреждением эритроидного ряда при истинной aplастической анемии, билатеральной нефрэктомии, хронических нефропатиях и др.

Следует подчеркнуть, что как гиперпролиферативные, так и гипопролиферативные процессы эритробластного ряда характеризуются качественными и количественными изменениями эритроцитов.

31. 2. 1. Качественные изменения в эритроцитарной системе

Качественные изменения эритроцитов характеризуются отклонениями их от нормальной морфологии. Различают 4 патологических отклонений морфологии эритроцитов:

- а) патологические изменения размера эритроцитов;*
- б) патологические изменения формы эритроцитов;*
- в) патологические изменения тинкториальных свойств (окрашиваемости) эритроцитов;*
- г) присутствие в эритроцитах различных включений.*

a) Патологические изменения размера эритроцитов.

Присутствие в мазке крови эритроцитов различных размеров носит название *анизоцитоз*.

Макроциты - это эритроциты с диаметром более 9 нм. Физиологический макроцитоз наблюдается у новорожденного в первые две недели жизни. Патологический макроцитоз появляется во всех случаях, сопровождающихся значительными увеличениями количества ретикулоцитов. Например, макроциты могут обнаруживаться при врождённых гемолитических анемиях, aplастических анемиях, токсических анемиях (интоксикации бензолом, золотом, свинцом, мышьяком), при хронических нефропатиях, при раке желудка и поджелудочной железы, при гемохроматозе, после иrrадиации, при продолжительном лечении цитостатиками и противовирусными средствами.

Микроциты – эритроциты с размерами, меньшими нормальных значений. Микроцитоз может считаться физиологическим в случае, если количество микроцитов не превышает 20% от всех эритроцитов, а их размеры не меньше 1-1,5 нм. При патологическом микроцитозе более 1/4 всего количества эритроцитов имеют диаметр меньше 6 нм и площадь мембранны 100 нм^2 ($N = 120/135 \text{ нм}^2$). Содержание Hb снижено не только по причине уменьшенного объёма эритроцитов, но и из-за недостаточного их наполнения этим пигментом. Микроцит, наблюдаемый в мазке крови, как правило, имеет более светлую зону в центре и называется гипохромным эритроцитом или *анулоцитом*. Микроцитоз встречается при гипохромных анемиях, при некоторых талассемиях и гемолитических анемиях.

Мегалоцит - это эритроцит с размерами, намного превышающими нормальное значение (диаметр 12 - 15 нм), а появление его в периферической крови указывает на патологию системы эритроцитов. Мегалоциты являются клетками эмбрионального эритроцитопоэза – клетки, которые у здоровых людей не обнаруживаются в периферической крови.

Появление мегалобластов и мегалоцитов в периферической крови означает нарушение процесса созревания клеток эритроцитарного ряда костного мозга. В мазке крови мегалоциты лишены центральной зоны, поскольку они имеют эллиптическую форму, окрашены гомогенно и более интенсивно, чем нормальные эритроциты.

Следует напомнить, что наполнение мегалоцитов гемоглобином составляет лишь 1/3 объёма эритроцита, гиперхромия является только кажущейся. Мегалоциты обнаруживаются при эритремии, при мегалобластической анемии, как результат атипического митоза с глубокими нарушениями процесса пролиферации, дифференциации и созревания эритроцитов.

Шизоциты - это фрагменты эритроцита окружной или нерегулярной формы диаметром 2 - 4 нм. Как правило, шизоциты могут образовываться при механическом фрагментировании или в результате частичного фагоцитирования эритроцитов. Обнаруживаются при травматических, микроангиопатических гемолизах, при железодефицитной и мегалобластической анемиях.

б) Патологические изменения формы эритроцитов.

Сфeroциты – это эритроциты, продольный размер которых уменьшается в пользу поперечного, они менее 6 нм в диаметре, более интенсивно окрашены и лишены светлой центральной зоны.

Сфeroциты имеют меньшую площадь мембранны – 20-30% её нормальных значений. Сферичность определяется различными структурными изменениями мембранны эритроцита (например, сфeroциты образуются тогда, когда эритроциты с аномальными структурными белками мембранны (спектрина и анкерина) проходят через селезенку, теряя при этом часть клеточной мембранны). В результате такие эритроциты утрачивают свою двояковогнутую форму, уменьшается способность их мембранны к деформации. Это ведёт к неспособности эритроцитов конформироваться, они приобретают сферическую форму с уменьшенной пластичностью и эластичностью. В гипотонических растворах такие эритроциты гемолизируются быстрее, чем нормальные. Большое количество сфeroцитов в периферической крови характерно для болезни Minkowski - Chauffard. См. «Мембранопатии».

Дрепаноциты - это эритроциты в форме серпа или косы, встречающиеся при S-талассемии. Форма серпа или косы обусловлена полимеризацией HbS с осаждением молекул патологического гемоглобина в форме палочек. Эти эритроциты ригидны, не способны проходить узкие капилляры селезёнки, вследствие чего задерживаются на этом уровне и разрушаются.

Акантоциты похожи на листья аканта. Форма обусловлена генетическим дефектом в структуре фосфолипидов мембранны эритроцита.

Овалоциты или эллиптоциты - это эритроциты овальной формы, различие между их двумя диаметрами изменчиво, но их соотношение постоянно. Овальная форма обусловлена изменением конформационной структуры мембранных белков. Овалоцит может обнаруживаться при мегалобластической и тяжёлых дефицитных анемиях, при врождённом эллиптоцитозе.

Эритроциты в форме мишени (кодоциты) - это патологические эритроциты, в которых небольшое количество гемоглобина распределено по периферии клетки, а основная масса - в центре. Такие эритроциты появляются в мазке крови при тяжёлой талассемии.

Пойкилоциты - патологические эритроциты самых различных форм: в форме запятой, звёздочки, рога, груши, ракетки и др. Присутствие в мазке крови эритроцитов с различными формами носит название *пойкилоцитоз*. Обнаруживаются при тяжёлых гемолитических анемиях, серьёзных дефицитных анемиях, острых лейкозах и др.

в)Патологические изменения тинкториальных свойств (окрашиваемости эритроцитов).

Полихроматофильные и базофильные эритроциты являются молодыми эритроцитами, которые не дошли до полного созревания после потери ядра. Их цвет на окрашенном мазке розово-голубой, розово-сероватый или розово-фиолетовый и называются они полихроматофильными эритроцитами. Если эритроцит имеет цвет с голубым оттенком, то речь идёт о базофильных эритроцитах. Большое количество полихроматофилов в периферической крови означает либо интенсивную регенерацию, либо нарушение диабазы с выходом в периферическую кровь большого количества незрелых эритроцитов.

Гиперхромные эритроциты являются, как правило, мегалоцитами, обнаруживающиеся при мегалобластической анемии. Увеличение объёма эритроцита или его толщины делает ложным представление об его перенаполнении гемоглобином. Мегалоциты, имея эллиптическую форму, лишены отчётливой центральной зоны, будучи, таким образом, окрашенными гомогенно, более интенсивно, чем обычные эритроциты. Следует отметить, что гемоглобин заполняет мегалоцит не более, чем на 1/3 его объёма, а гиперхромия является лишь кажущейся.

Гипохромные эритроциты – в мазке крови это более бледные эритроциты по сравнению с нормальными. Гипохромия появляется при железодефицитных анемиях, хронических постгеморрагических анемиях, при талассемиях, при тяжёлых анемиях другого происхождения (например, при острых лейкозах или других новообразованиях). Гипохромные эритроциты называются *анулоцитами*, так как в них гемоглобин концентрируется на периферии, центр клетки обесцвечен а клетка похожа на кольцо.

Анизохромия представляет собой состояние, характеризующееся одновременным присутствием в мазке крови нормохромных и гипохромных эритроцитов.

2) Внутриклеточные включения в эритроцитах

Тельца Howell – Jolly представляют собой остатки ядерного хроматина в цитоплазме эритроцитов. Тельца Jolly в большом количестве обнаруживаются после спленэктомии, при атрофии или аплазии селезёнки, талассемии, при всех тяжёлых анемиях, особенно, при мегалобластической, составляя важный диагностический признак.

Кольца Кебома (Cabot) - филиформные (нитевидные) образования в форме круга, цифры «8», представляя собой остатки ядерной мембранны в цитоплазме эритроцитов. Кольца Cabot могут образоваться без белков митотического веретена, которые остались неабсорбированными после окончания телофазы. Встречаются во всех случаях интенсивной регенерации эритроцитов: при интоксикациях свинцом, при лейкозах, мегалобластических анемиях и злокачественных опухолях и др., представляя собой результат нарушения митоза и клеточного метаболизма эритроцита.

Тельца Гейнца представляют собой внутриэритроцитарные агрегаты денатурированного окисленного гемоглобина, неоднородно распределенного в форме гранул. Тельца Гейнца встречаются при гемоглобинопатиях с нестабильным гемоглобином, после применения некоторых лекарственных средств с окислительными свойствами, при энзимопатиях, особенно при недостатке глюкозо-б-фосфатдегидрогеназы, при котором тельца Гейнца, будучи, прикреплёнными к мемbrane эритроцита, благоприятствуют опсонизации клетки с последующим фагоцитозом и её повреждением.

Базофильные грануляции - это базофильные включения в форме гранул голубого цвета, располагающиеся по всей клетке. Базофильные грануляции состоят из рибосомальных агрегатов, богатых РНК. Обнаруживаются при отравлениях свинцом и при всех состояниях, когда нарушается синтез гемоглобина.

Сидероциты - это эритроциты, которые содержат гранулы с негемоглобиновым железом.

Следует отметить, что и *увеличенное количество ретикулоцитов в периферической крови – ретикулоцитоз* (более 20 - 25 ретикулоцитов на тысячу эритроцитов), также представляет качественное изменение в эритроцитарной системе, так как появление

ретикулоцитоза означает развитие качественно нового, гиперрегенеративного процесса в костном мозге.

Как правило, качественные изменения эритроцитов, обнаруживаемые в периферической крови являются свидетельством как регенеративного, так и дегенеративного процессов в эритроцитарной системе.

У здорового человека количество форменных элементов в периферической крови постоянно. Одни клетки умирают, другие образуются. Размножение гематопоэтических клеток требует адекватного количества ферментов, коферментов, аминокислот, фолиевой кислоты, витаминов В₁₂, В₆, кобальта, цинка, меди и др.

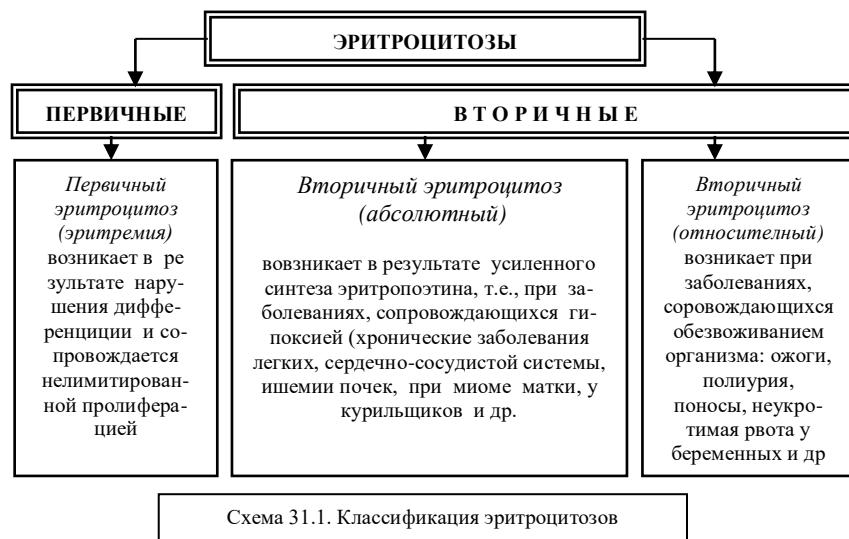
31. 2. 3. Качественные изменения в эритроцитарной системе.

Качественные изменения в эритроцитарной системе могут быть разделены на эритроцитозы, эритроцитопении и анемии.

31.2.3.1. Эритроцитозы.

Эритроцитоз представляет собой увеличение количества эритроцитов в единице объёма крови (в 1мкл). У женщин нормальное количество эритроцитов составляет $3,9 - 4,7 \times 10^{12}/\text{л}$, а у мужчин варьирует в диапазоне $4,0 - 5,5 \times 10^{12}/\text{л}$.

Различаем следующие виды эритроцитозов: а) первичные эритроцитозы и б) вторичные эритроцитозы (схема 31.1).



a). **Первичный эритроцитоз** обнаруживается при болезни Vaques - Osler (синонимы: - «истинная» полицитемия, «эритремия») – первичное поражение костного мозга (хронический лейкоз), характеризующееся общей гиперплазией эритроидного ряда с повреждением полипotentной клетки миелопоэза, образующей смешанные колонии (CFC - GEMM), с неограниченной патологической пролиферацией этой клетки, но которая сохранила способность дифференцироваться на все 4 ряда (гранулоцитарный, моноцитарный, мегакариоцитарный), но с преобладанием эритроцитарного. Характерен клеточный полиморфизм в периферической крови с увеличением количества эритроцитов и количества гемоглобина, зернистых лейкоцитов, тромбоцитов, моноцитов.

Этиология и патогенез. Причинами возникновения эритремии могут быть различные биологические, химические, физические и другие факторы, которые могут оказывать бластомгенное действие посредством подавления противомутационных защитных

механизмов с нарушением дифференциации полипotentной клетки миелопоэза костного мозга (схема 31.2).

Усиление миелопролиферативного процесса может быть обнаружено не только в костном мозге, но и в селезёнке, и в печени. Эти гематопоэтические органы заполнены клетками-предшественницами миелопоэза.

Проявления. Хотя в костном мозге увеличивается скорость утилизации железа, синтез гемоглобина запаздывает по сравнению со скоростью клеточной пролиферации, что объясняет гипохромию эритроцитов.

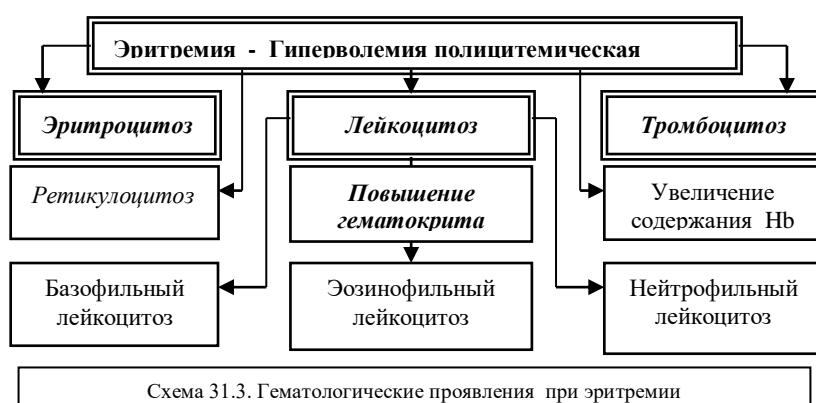
Усиленная пролиферация сопровождается и дефектной дифференциацией клеток эритроцитарного ряда с выработкой клеток с малой резистентностью, объясняя их выраженный лизис даже в стадии дифференциации эритробластов. В пунктах грудины обнаруживается увеличенное количество клеток эритроидного ряда с различной степенью зрелости. Проявления эритремии характеризуются миелоидной метаплазией селезёнки, умеренной гиперволемией, сплюнномегалией, гепатомегалией.



В периферической крови обнаруживается первичный эритроцитоз, гранулоцитоз (нейтрофилия, базофилия, эозинофилия), тромбоцитоз и моноцитоз, что свидетельствует о вовлечении в процесс гиперплазии и других серий костного мозга.(схема 31.3)

Длительность жизни эритроцитов может быть нормальной, но может быть и короткой в случае, если происходит их секвестрация в селезёнке.

Иногда в поздних стадиях эритремии может обнаруживаться процесс постэритремического миелофиброза, что ведёт к появлению анемии, сопровождающейся тромбоцитопенией.



При эритремии отмечается увеличение вязкости крови, уменьшение скорости кровотока, функциональные нарушения различных органов и систем, особенно сердечно-сосудистой. Артериальная гипертензия, появившаяся при эритремии, является с одной стороны, результатом полицитемической гиперволемии с увеличением систолического объёма, а с другой стороны – обуславливается увеличением периферического сопротивления сосудов как результат активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Активация этой системы может возникнуть из-за нарушений кровотока в почках.

б) Вторичные эритроцитозы представляют собой симптомы различных патологических состояний или некоторых болезней, и характеризуются увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови. При устранении причин, которые вызвали эти патологические состояния, количество эритроцитов возвращается к нормальным показателям. Вторичные эритроцитозы классифицируются на *абсолютные и относительные*.

Абсолютный вторичный эритроцитоз – состояние, характеризующееся увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови в результате усиления эритроцитопоэза с чрезмерным выходом кровяных клеток из костного мозга в периферическую кровь

Этиология и патогенез. Причина абсолютного вторичного эритроцитоза является усиление эритроцитопоэза, обусловленное увеличенным синтезом эритропоэтинов.

К увеличению синтеза эритропоэтинов ведёт:

а) уменьшение поступления кислорода в организм (например, при хронической недостаточности внешнего дыхания, фиброзе, эмфиземе, туберкулёзе лёгких, двустороннем плевrite, горной болезни) с вторичным гиперпролиферативным процессом в костном мозге и увеличением эритроцитопоэза;

б) недостаточность транспорта кислорода от лёгких к тканям (например, при сердечной недостаточности, при уменьшении количества циркулирующего гемоглобина и др.);

в) ишемия почек, селезёнки, печени;

г) бластоматозный рост в почках, печени и других органах - гипернефрома, гепатома, опухоль мозгового или коркового слоя надпочечников, рак матки и др.

Таким образом, абсолютный вторичный эритроцитоз, имеет адаптивный или компенсаторный характер, будучи названным также *симптоматическим компенсаторным эритроцитозом*.

В периферической крови отмечается увеличение количества эритроцитов, ретикулоцитов (более 12 ретикулоцитов на 1000 эритроцитов). В отличие от первичного эритроцитоза, при вторичных можно заметить только тенденцию к лейкоцитозу, умеренную полицитемическую гиперволемию с увеличением вязкости крови, нет тромбоцитоза.

Относительный вторичный эритроцитоз вследствие гемоконцентрации – состояние, характеризующееся увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови (без усиления эритроцитопоэза), вследствие уменьшения объёма плазмы. Как правило, представляет собой симптом при всех формах дегидратации организма с гемоконцентрацией (например, при дизентерии, холере, плазморрее, диарее, перегревании, неукротимой рвоте и др.).

Относительный вторичный эритроцитоз вследствие перераспределения эритроцитов – состояние, характеризующееся увеличением количества эритроцитов в единице объёма крови в результате перераспределения эритроцитов в различные области сосудистой сети без стимуляции пролиферации клеток эритрона. Такой эритроцитоз отмечается при гиперкатехоламинемии, стрессе, в первые часы развития острого кровотечения; он имеет компенсаторный характер и устанавливается после высвобождения эритроцитов в циркулирующую кровь из депо (печень, селезёнка, костный мозг), обуславливаемого действием адреналина и норадреналина.

Эритроцитопения - состояние, характеризующееся уменьшением количества эритроцитов в единице объёма крови (менее 3 500 000 эритроцитов в 1мкл крови).

Как правило, эритроцитопения одновременно сопровождается уменьшением и количества гемоглобина в периферической крови - это патологическое состояние называется *анемией*.

31.2.3.2. Анемии.

Анемии представляют собой симптом, патологическое состояние или болезнь, которые характеризуются снижением количества эритроцитов и/или содержания гемоглобина в единице объёма крови.

31.23.2.1. Классификация анемий.

По патогенезу анемии подразделяются на следующие формы:

- I. Анемии обусловленные нарушением клеточной дифференциации и пролиферации вследствие гипоплазии.
- II. Анемии вследствие нарушения процесса созревания эритроцитов.
- III. Анемии вследствие преобладания процесса гемолиза над эритропоэзом
- IV. Анемии вследствие кровопотери.

I. Анемии обусловленные нарушением клеточной дифференциации и пролиферации вследствие гипоплазии.

Гипо- и апластическая анемия представляет собой синдром, характеризующийся первичным повреждением плюрипотентных клеток миелопоэза (CFS - GEMM), что ведёт к выраженному угнетению гемопоэза, проявляющемуся нарушением дифференциации и пролиферации всех клеток костного мозга, особенно эритробластного ряда.

Апластическая анемия может быть *первичной и вторичной*.

Первичная апластическая анемия (наследственная). Описана Fanconi, представляет собой анемию, передающуюся аутосомально по рецессивному признаку и характеризующуюся селективной аплазией эритробластной серии с вовлечением в процесс грануло- и тромбоцитарного рядов. В основе наследственной апластической анемии лежит дисфункция внутриядерных reparативных процессов ДНК. Наследственный дефект, характеризующийся соматическими мутациями, легко фиксируемыми в клонах клеток костного мозга, может вызвать в них хромосомные aberrации, определяя тем самым подавление гематопоэза.

Вторичная гипопластическая анемия может возникнуть в результате действия различных факторов:

- а) физических - ионизирующее излучение;
- б) химических - радиоактивный фосфор и золото, анилиновые красители, различные лекарственные препараты - левомицетин, бутадион, аминазин, цитостатики и др.;
- в) биологических - вирусы инфекционного гепатита, инфекционного мононуклеоза и т.д.

Патогенез. В результате действия этиологических экзо- и эндогенных факторов происходит угнетение пролиферативной активности и подавление дифференциации клонов клеток – предшественников миелопоэза, особенно эритроцитопоэза.

Аплазия костного мозга может быть следствием энзиматических нарушений в метаболизме фолиевой кислоты, которая участвует в синтезе пуриновых и пиримидоновых оснований, ответственных за нормальную структуру нуклеиновых кислот. При таких обстоятельствах синтез нуклеиновых кислот также угнетён.

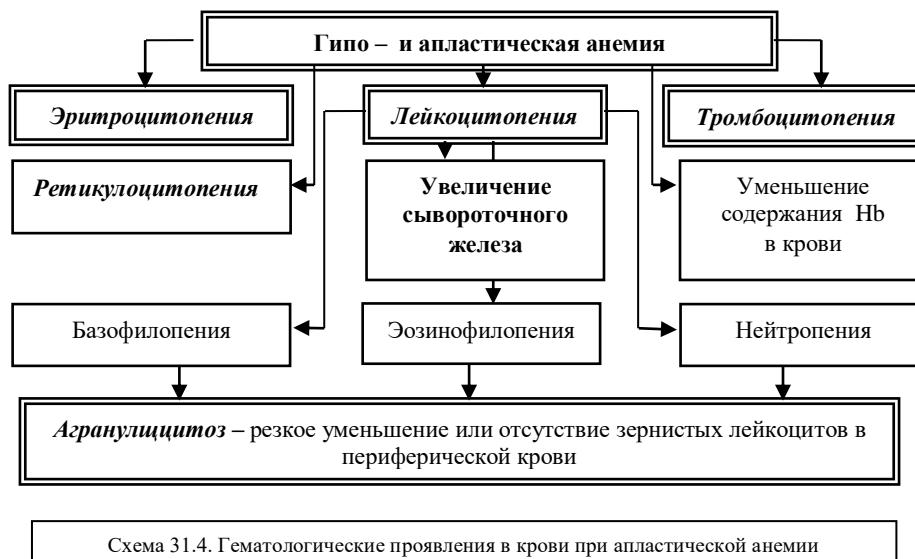
Таким образом, апластический процесс может распространяться до уровня стволовых клеток, снижая их пролиферативную активность. Выявлены следующие механизмы, посредством которых может возникнуть гипо- и апластическая анемия :

- снижение количества стволовых клеток или появление стволовых клеток со структурными дефектами;
- модификация гематопоэтической микросреды, в которой находятся стволовые клетки с последующим изменением функций костно-мозговых клеток;
- нарушение функций стволовых клеток иммунными механизмами и др.

Следует заметить, что определение «апластическая анемия» может быть использовано только в случае, когда в периферической крови кроме сниженного количества эритроцитов (*эритроцитопения*), определяется и одновременное снижение гранулоцитов (*агранулоцитоз*) и тромбоцитов (*тромбоцитопения*) (схема 31.4).

В костном мозге наблюдается снижение числа клеток эритробластного ряда. Более того, имеет место снижение процесса дифференциации и исчезновение мегакариоцитов.

В периферической крови констатируется оструя анемия, ретикулоцитопения, агранулоцитоз, тромбоцитопения с геморрагическим синдромом.



II. Анемии вследствие нарушения процесса созревания эритроцитов.

Процесс созревания (*матурация*) эритроцитов представляет собой совокупность биохимических процессов, которые происходят в проэритробласте, вследствие которых он становится зрелым эритроцитом – функциональноспециализированной клеткой. Следует отметить, что в процессе созревания эритроцит лишается клеточных органелл (ядра, эндоплазматического ретикулума, митохондрий), а также различных функциональных белков, связанных с этими структурами. Процесс созревания эритроцитов может быть нарушен различными механизмами.

- А. Наследственные дефекты структуры мембраны эритроцита (*мембранопатии*)
- Б. Наследственные дефекты структуры и активности эритроцитарных энзимов (*энзимопатии*).
- В. Наследственные дефекты структуры полипептидных цепей гемоглобина

(гемоглобинопатии).

Г. Нарушение синтеза нуклеиновых кислот (*дефицит кобаламина и фолиевой кислоты*).

Д. Нарушения синтеза гемоглобина вследствие дефицита необходимых элементов (например, *железа*).

Следует отметить, что при мембранопатиях, энзимопатиях, гемоглобинопатиях возникновение гемолитического синдрома связан не с нарушением, а с усилением процесса гемолиза. Лизис эритроцитов при этих синдромах происходит вторично как результат структурных изменений эритроцитарных компонентов вследствие нарушения процесса созревания.

С логической и дидактической точки зрения описание этих синдромов включено в раздел нарушения эритроцитопоэза, а не гемолиза.

А. Нарушение созревания эритроцитов при наследственных дефектах структуры эритроцитарной мембранны.

Мембранопатии - группа гемолитических анемий, в основе которых лежит генетический дефект в структуре эритроцитарной мембранны с изменением её формы и потерей эластичности.

Наследственный микросферацитоз (болезнь Минковского— Шаффара) – это гемолитическая анемия, обусловленная мутациями в генах кодирующих мембранные белки цитоскелета эритроцитов. Вследствие этого возникают дефекты спектрина и анкерина - устанавливается наследственный дефект в белковой структуре мембранны эритроцитов. Изменяется их форма и объём. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Этиология и патогенез. Двояковогнутая форма эритроцита определена достаточным количеством в них АТФ. В случае, если уровень АТФ в эритроцитах составляет 50% или более от нормы, эритроциты сохраняют дискообразную форму. Если же количество АТФ падает ниже 10% в сравнении с нормой, эритроциты теряют ионы калия, а ионы натрия из внеклеточного пространства поступают вместе с водой в эритроциты, что обуславливает их набухание и сферизацию.

Очень важным биохимическим нарушением является изменение первичной структуры *спектрина* – фибриллярного белка с сократительными способностями. При сферацитозе структура этого белка изменена. Этот структурный дефект мембранных белков ведёт к повышенной проницаемости эритроцитарной мембранны, с прохождением ионов натрия с водой в эритроциты. Как следствие, эритроциты приобретают сферическую форму – становятся микросферацитами, имеет место уменьшение их диаметра и поверхности. Измененные таким образом эритроциты теряют пластичность, становятся более мелкими, шероховатыми и легко повреждающимися.

Любые изменения мембранны, независимо от формы, которую приобретает эритроцит, определяет их задержку в селезёночных капиллярах, активацию макрофагальной системы и разрушение эритроцитов. Селезенка при данном заболевании повреждает измененные эритроциты, вызывая фрагментацию эритроцитарной мембранны и еще большую сферизацию.

Наследственный микросферацитоз протекает с преимущественным внутриклеточным гемолизом. В связи с этим у больных отмечается гемолитическая желтуха, спленомегалия, избыток свободного билирубина в периферической крови. Избыток свободного билирубина является результатом интенсивного распада гемоглобина в ретикулогистоцитарной системе.

Лабораторные исследования выявляют умеренную анемию, число эритроцитов составляет 2 000 000 - 3 000 000 в 1мкл крови, наблюдается ретикулоцитоз и полихроматофилия.

Овалоцитоз и эллиптоцитоз являются вариантами протеинзависимых мембранопатий, которые появляются вследствие генетического дефекта аутосомно-

доминантного типа и характеризуются изменением конформационной структуры мембранных белков (альфа- и бета-спектрина) с появлением в периферической крови эритроцитов *овальной* или *эллиптической* формы (*овалоцитоз*, *эллиптоцитоз*).

Стоматоцитоз – это аномалия, при которой в эритроцитах обнаруживается поперечная неокрашенная щель (*стома*), окруженная окрашенными боковыми участками, напоминающий рот - *стоматоциты*. Наблюдается подобное явление при нарушениях катионной проницаемости мембраны, алкоголизме, новообразованиях и др.

Акантоцитоз - липидозависимая мембранопатия, передающаяся аутосомно по рецессивному признаку и возникающая вследствие генетического дефекта в структуре липопротеидов плазмы и эритроцитарной мембраны. В частности, происходит инверсия нормального соотношения (3/2) лецитинов к сфингомиелинам, определяя различные морфологические модификации эритроцитов, придавая им зубчатую форму как акантовый лист (*акантоциты*).

Эти клетки находят у больных с заболеваниями печени (в терминальной стадии), у пациентов с удаленной селезенкой, у больных с врожденным отсутствием бета-липопротеина и др.

Б. Нарушения созревания эритроцитов при наследственных дефектах структуры и активности эритроцитарных энзимов.

Эритроцитарные энзимопатии определены генетическими дефектами структуры и недостаточной активностью ферментов, необходимых для осуществления энергетических процессов в эритроцитах.

Эритроциты являются наиболее простыми клетками организма с собственным метаболизмом, направленным на:

а) *образование макроэнергических соединений (АТФ)* – главного источника энергии, вырабатываемой в эритроците в процессе анаэробного гликолиза и необходимой для его деятельности; гликолиз осуществляется различными энзимами: пируваткиназой, гексокиназой, триозофосфатизомеразой и др.;

б) *поддержание антиоксидантной (защитной) активности* по отношению к кислороду, который содержится в оксигемоглобине; для обеспечения восстановительного потенциала необходимо образование в достаточном количестве глютатиона, что зависит от нормального осуществления гексозомонофосфатного пути. Эта метаболическая система включает глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназу, глютатионсинтетазу, глютатионредуктазу и др. Недостаточная активность этих энзимов ведёт к альтерации эритроцитов и сокращению срока их жизни.

Наиболее частыми являются энзимопатии с наследственными дефектами активности ферментов, которые участвуют в: а) *процессе гликолиза*; б) *пентозофосфатном цикле*; в) *в восстановительной системе*.

Энзимопатии с дефицитом образования АТФ. В основе этой энзимопатии лежит наследственный дефект пируваткиназы, который передается аутосомально по рецессивному признаку.

В эритроцитах единственным путём ресинтеза АТФ является гликолиз, а большая часть энергии используется эритроцитами для поддержания градиента концентрации ионов. Таким образом, дефицит энергии обусловливает нарушение трансмембранных транспорта ионов, с увеличенным их током в эритроциты. Это приводит к клеточной гипергидратации с образованием сфероцитов, а впоследствии – к их лизису. Появляется гемолитический синдром, сопровождающийся желтухой и спленомегалией. В крови иногда находят макроцитоз или умеренный сфероцитоз.

Наследственными аномалиями, связанными со снижением восстановительного потенциала и сопровождающимися лизисом эритроцитов, являются наследственный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и восстановленного глютатиона.

Энзимопатии с наследственным дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и восстановленного глютатиона.

Наследственный дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы ведёт к нарушению превращения глюкозо-6-фосфата в 6-фосфоглюконат, что, в свою очередь, обусловливает нарушение процесса восстановления НАДФ в НАДФН₂ со снижением образования восстановленного глютатиона – основного компонента антиоксидантной системы эритроцитов.

Снижение образования восстановленного глютатиона способствует перокисному окислению гемоглобина и липидов эритроцитарной мембраны, повышению её проницаемости, усиленному току ионов в эритроциты, снижению осмотического сопротивления эритроцитов и их внутрисосудистому гемолизу (схема 31.5.).



Предполагается, что контакт эритроцитов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы с веществами, обладающими окислительным действием (например, некоторые медикаменты – хинин, ацетилсалациловая кислота, фенацитин, антималярийные лекарственные вещества, витамин К и др.) или употребление в пищу *Vicia favum* – (фавизм) повышает как прямо, так и посредством пероксидов, окисление восстановленного глютатиона с образованием дисульфидных комплексов между глютатионом и гемоглобином, что ведёт к окислительной денатурации гемоглобина и метгемоглобина с преципитацией и образованием в эритроцитах телец Гейнца. Мембрана этих эритроцитов утолщена, шероховата, снижена её пластичность, что ведёт к их задержке и разрушению в селезёнке.

Дефицит восстановленного глютатиона может быть обусловлен наследственным дефектом глютатионсингтетазы, который передаётся аутосомально рецессивно.

Следует учитывать и возможность появления вторичного дефицита глюкозо-бифосфатдегидрогеназы при гепатитах, лейкозах и др.

В. Нарушение созревания эритроцитов при наследственных дефектах структуры полипептидных цепей гемоглобина.

Гемоглобинопатии (гемоглобинозы) – общее название наследственных заболеваний, обусловленных нарушением синтеза и структуры гемоглобина.

Качественные гемоглобинопатии – наследственные заболевания, характеризующиеся изменением структуры любой полипептидной цепи нормального гемоглобина.

Дрепаноцитоз, гемоглобиноз S или *сиклиния*, представляет собой качественную гемоглобинопатию, при которой главным патогенетическим звеном является наличие в эритроците HbS. Болезнь характеризуется наследственной гемолитической анемией, в основе которой лежит аномалия структурного гена, и, как следствие, замещение *глутаминовой кислоты на валин* в бета-цепях гемоглобина.

Этиология и патогенез. Дрепаноцитоз вызван мутацией на уровне генов, контролирующих синтез Hb и передаётся аутосомально независимо от пола.

Известно, что растворимость в воде окисленных форм HbA и HbS одинака. Однако, при переходе из окисленной формы в восстановленную, растворимость HbA падает лишь наполовину, а растворимость HbS снижается в 50 раз, обретая свойства полутвёрдого геля с образованием удлиненных кристаллов, волокон, названных «тахтоидами», которые изменяют форму эритроцита (эритроцит становится удлинённым, в форме серпа). Феномен называется *сиклизацией эритроцитов*, т.е. образование серповидных эритроцитов - дрепаноцитов.

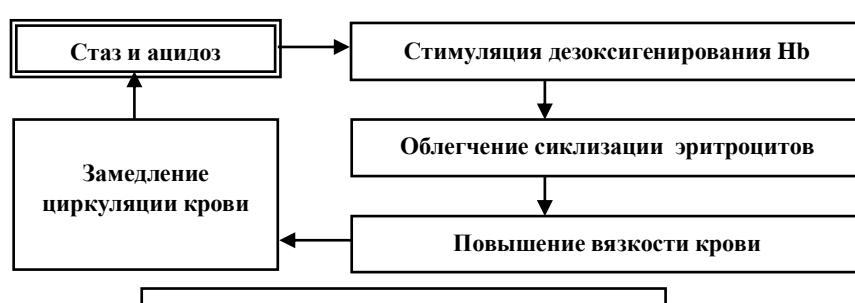
Образование тахтоидов зависит от концентрации HbS в эритроцитах и от парциального давления O₂ в крови. Например, если концентрация HbS в эритроцитах превышает 45%, то эти эритроциты имеют пониженное сродство к O₂, что благоприятствует их сиклизации уже при парциальном давлении O₂ равном 60 мм рт. ст.

Если количество HbS в эритроцитах меньше 45% от всего гемоглобина, то модификации эритроцитов не происходит, за исключением условий, когда парциальное давление O₂ в крови падает до 20 - 10 мм рт.ст.

Изменения структуры гемоглобина и особые физико-химические свойства HbS лежат в основе феномена сиклизации и двух синдромов характерных для дрепаноцитоза – *гемолиза и тромбоза*.

Сиклизированные эритроциты (*дрепаноциты*) имеют повышенную регидность, которая не позволяет им проходить через капилляры печени, вследствие чего они секвестрируются в этих органах и подвергаются гемолизу.

Сиклизация эритроцитов ведет к повышению вязкости крови, снижению скорости циркуляции с появлением стаза и ацидоза. Устанавливается порочный круг: стаз и ацидоз ----> стимуляция дезоксигенирования Hb---->сиклизирование эритроцитов----> повышение вязкости крови----> уменьшение скорости циркуляции----> стаз и ацидоз (схема 31.6.).



Более тяжёлым феноменом при дрепаноцитозе (особенно у детей) является аплазический криз, характеризующийся временным функциональным угнетением эритроцитопоэза. В некоторых случаях аплазические кризы могут сопровождаться эритроцитопоэзом мегалобластного типа.

Основными последствиями дрепаноцитоза являются: закупорка печеночных синусов дрепаноцитами, что, в свою очередь, ведёт к гипоксии в паренхиме печени с замещением гепатоцитов соединительной тканью и появлению цирроза печени. В условиях гипоксии или после тяжёлых стрессов могут возникать кризы сосудистых тромбозов с инфарктами в различных органах. В случае появления микротромбов в сосудах трубчатых костей может возникнуть асептическое воспаление костной ткани с деформацией костей.

Объём, локализация, продолжительность и степень сосудистых нарушений полностью объясняют разнообразие клинических проявлений при дрепаноцитозе.

Количественные гемоглобинопатии - представляют собой нарушения, при которых гемоглобин состоит из нормальных по структуре полипептидных цепей, но при этом полностью или частично блокирован синтез одной из глобиновых цепей - альфа (**α**) или бета (**β**). В таких случаях количество нормального гемоглобина (состоящего из двух альфа и двух бета-цепей) снижается и появляется гемоглобин, состоящий из четырех альфа либо четырех бета-цепей. Количественные гемоглобинопатии называют **талассемическими синдромами**.

В зависимости от типа блокированных глобиновых цепей - альфа(**α**) или бета(**β**), различают две группы талассемий: **α - талассемия и β - талассемия**.

Альфа-талассемия характеризуется полным или частичным отсутствием гена, ответственного за синтез глобиновой цепи альфа, которая присутствует во всех типах нормального гемоглобина. Недостаточный синтез альфа-цепей (**α**) ведёт к нарушению синтеза гемоглобинов **Gower - 2, F, A, A₂**. В эмбриональном периоде недостаточность синтеза **α** -цепей компенсируется синтезом гамма-цепей (**γ**), которые образуют тетramerы (**γ₄**) и, как результат, образуется так называемый **гемоглобин Bart,s**.

После рождения, недостаточность **α** -цепей компенсируется синтезом **β** -цепей, которые также образуют тетramerы (**β₄**).

Гемоглобин, который содержит 4 **β** -цепей называется **HbH**. Таким образом, гемоглобин **Bart,s** и **HbH** являются маркерами **α** -талассемии.

По степени снижения синтеза **α** -цепей и по тяжести клинических проявлений различают 4 формы **α** -талассемии.

1. **Тяжёлая талассемия** характеризуется полным отсутствием альфа-цепей в молекуле гемоглобина. В такой ситуации новорожденный погибает в перинатальном периоде.

2. **Средней тяжести талассемия**, называемая также **гемоглобинозом H**; при этой форме в постэмбриональном периоде наряду с **HbH** определяется и гемоглобин **Bart,s** - ок. 40%.

3. **Лёгкая талассемия** характеризуется умеренным дефицитом альфа-цепей, В эритроцитах детей, рождённых с такой талассемией, определяется только 5-6% гемоглобина **Bart,s**.

4. **Минимальная или «глухая» талассемия** характеризуется незначительным дефицитом альфа-цепей; эта форма талассемии не сопровождается анемией

Патогенез. Основным звеном в патогенезе альфа-талассемией является гипоксия, которая появляется как результат повышенного аффинитета гемоглобина **Bart,s** и **HbH** к **O₂**. Гемоглобин **H** легко окисляется и по мере старения эритроцитов легко подвергается процессу преципитации, что негативно влияет на пластичность эритроцитарной мембранны с секвестрацией этих эритроцитов в селезёнке.

Эритроциты с гемоглобином **H** имеют короткий срок жизни. Анемия обусловлена выраженным разрушением эритроцитов с развитием спленомегалии.

Бета-талассемия характеризуется нарушением синтеза **β**-цепей гемоглобина **A**.

Патогенез. В основе клинических проявлений при всех формах талассемии лежит гипоксия, которая возникает как результат анемии.

Анемичное состояние при β -талассемии обусловлено двумя патологическими процессами: неэффективным эритропоэзом и гипергемолизом.

Сниженный синтез β -цепей или их отсутствие, как правило, сопровождается выраженным накоплением α -цепей с образованием внутриклеточных преципитатов и деформацией мембранны эритроцитов. Повреждения эритроцитарной мембранны обнаруживаются на уровне селезёночной циркуляции, где задерживаются включения некоторых эритроцитов, а сами эритроциты возвращаются в общий кровоток с некоторыми дефектами мембранны, что объясняет сокращение их срока жизни и возникновение хронического гемолиза – постоянный патологический процесс при β -талассемиях.

Снижение числа эритроцитов в периферической крови ведёт к развитию гипоксии. Появляется целый ряд причинно-следственных отношений:

лизис эритроцитов и нарушение синтеза гемоглобина---> возникновение гипоксии ---> стимуляция эритропоэза;

дефицит β -цепей ----> компенсация с избыточным синтезом цепей гамма (γ) и сигма(δ) ----> повышение количества **HbF**, **HbA**.

Следует отметить, что в норме соотношение цепей α : ($\beta + \gamma + \delta$) равен 1.

При β -талассемии это соотношение всегда больше единицы: 2:1 или 3:1. Повышение компенсаторного синтеза гамма-цепей не равномерно во всех эритроцитах, что ведёт к неравномерному распределению в них HbF: некоторые эритроциты содержат больше **HbF**, другие только следы; есть эритроциты, в которых **HbF** отсутствует.

Благодаря высокому аффинитету HbF к O_2 , последний трудно отдается тканям, поэтому **HbF** даже в больших количествах не может устранить гипоксию, которая впоследствии ещё больше повышает синтез эритропоэтина.

Следует отметить, что при β -талассемии были обнаружены эритроциты малого размера (*микроциты*), с малым количеством HbF, со множеством клеточных включений и серьёзными морфологическими изменениями. Именно эта категория эритроцитов со сниженной способностью компенсировать образование HbF и серьёзными нарушениями, вызванными избытком α -цепей, разрушаются в костном мозге, что объясняет увеличение доли неэффективного эритропоэза и большое количество продуктов разрушения гема.

Например, избыток α -цепей ведёт к осаждению железа из этих цепей и к отложению его в эритроцитах в форме гемосидерина. Более того, имеет место значительное повышение концентрации железа в плазме и, как следствие, возникает гемосидероз внутренних органов с нарушением их функций. Гипергемолиз в селезёнке ведёт к увеличению её в объёме (*спленомегалия*). В периферической крови появляются *эритроциты в виде мицелии (кодоциты)* и остатки разрушенных эритроцитов (*шизоциты*).

Д. Нарушения созревания эритроцитов при недостаточности синтеза нуклеиновых кислот.

Как пролиферация, так и созревание эритроцитов возможны только в условиях нормального метаболизма, обеспеченного различными факторами, необходимыми для эритропоэза. Дефицит некоторых метаболических факторов определяет нарушение созревания эритроцитов и развитие анемий, иногда довольно тяжёлых. Наиболее изученными являются анемии, вызванные нарушением метаболизма цианокобаламина, железа и фолиевой кислоты.

Анемия, обусловленная дефицитом витамина B_{12} . В основе этой анемии лежит нарушение синтеза нуклеиновых кислот, обусловленное дефицитом вит. B_{12} и фолиевой кислоты. (схема 31.8.)



Схема 31.8. Патогенетические звенья при дефиците витамина B₁₂

Этиология. Общими причинами анемий при дефиците вит. B₁₂ и фолиевой кислоты являются:

- a) *дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты в пище;*
- б) *дефицит внутреннего фактора Castle* - мукопротеида, секретируемого париетальными клетками желудка (например, в случае повреждения слизистой желудка, резекции желудка, разрушения мукопротеида аутоантителами и др.);
- в) *мальабсорбция витамина B₁₂ и фолиевой кислоты в тонкой кишке* (например, при резекции тощей кишки, при энтеритах, дивертикулозе, алкоголизме и т.д.);
- г) *избыточное потребление витамина B₁₂ и фолиевой кислоты* (например, при беременности, дифилоботриозе и др.);
- е) *недостаточное запасание витамина B₁₂* (например, при диффузных поражениях печени, циррозе и др.).

Хотя была доказана несомненная важность витамина B₁₂ как антианемического фактора нельзя отрицать и роль внутреннего антианемического фактора. Так, у некоторых больных можно выявить как в сыворотке, так и в желудочном соке антитела против внутреннего фактора и антитела против париентальных клеток желудка. На основе этих данных пернициозная анемия или болезнь Addison – Biermer может считаться и как аутоиммунное заболевание. Изучены мегалобластные анемии и в случае нарушения синтеза протеинов плазмы с количественными и качественными модификациями, которые транспортируют витамин B₁₂. Иногда макроцитарные или мегалобластные анемии могут возникнуть при хронических гепатопатиях, особенно циррозе печени.

Патогенез. Известно, что нормальная структура нуклеиновых кислот ответственна за пролиферацию и созревание эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта, а также за нормобластный эритроцитопоэз.

Дефицит витамина B₁₂ и фолиевой кислоты ведёт к нарушению синтеза нуклеиновых кислот с появлением следующих симптомокомплексов:

- а) анемического синдрома;
- б) желудочно-кишечного синдрома;

в) неврологического синдрома.

Анемический синдром обусловлен, с одной стороны, нарушением нормобластного эритроцитопоэза, который становится мегалобластным вследствие дефицита витамина В₁₂ и фолиевой кислоты, а с другой стороны аутоиммунным механизмом с образованием аутоантител против внутреннего фактора и париентальных клеток желудка.

Медуллограмма выявляет характерные изменения. Костный мозг гиперплазирован, мегалобластного типа. Замещение нормобластного эритропоэза мегалобластным (эмбриональным) характеризуется изменением созревания эритроцитов, характеризующееся изменением нуклео/цитоплазматическим соотношением в пользу цитоплазмы и появлением мегалобластоза.

Следует отметить, что мегалобlastы и мегалоциты в В₁₂-дефицитарной анемии только по форме схожи с эмбриональными мегалоцитами, а с функциональной точки зрения они являются патологическими (худшего качества), с опаздывающим митотическим ритмом и выраженным их разрушением в костном мозге (с возникновением неэффективного эритроцитопоэза).

В медуллограмме выявляют базофильные мегалобlastы и, особенно, окси菲尔ные. В меньшем количестве находят эритробlastы с нормальным ядерным созреванием, из которых образуются нормальные эритроциты.

Исследование периферической крови выявляет очень выраженную анемию мегалобластного типа с количеством эритроцитов менее 1 000 000 в 1 мкл крови.

В периферической крови обнаруживают множество клеток патологической регенерации – *мегалоциты*, которые интенсивно окрашены (*гиперхромия*).

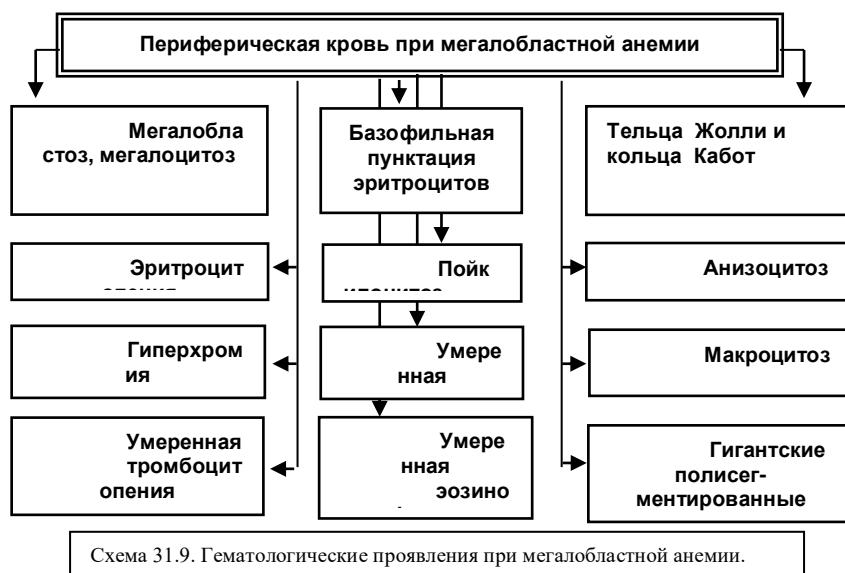
Цветовой показатель выше 1 (1,4-1,8), обусловлен присутствием в крови мегалобlastов и мегалоцитов – клеток с большим объемом, эллиптической формы, с отсутствием чёткой центральной зоны и прокрашенными гомогенно, более интенсивно, чем обычные эритроциты, с только кажущейся гиперхромией.

В кровяном русле обнаруживаются эритроциты с базофильной зернистостью, тельцами Жолли, кольцами Кабот, а также эритроциты с различной формы и величины – *пойкилоцитоз* и *анизоцитоз*. (Схема 31.9.)

Имеет место снижение числа молодых клеток эритроцитарного ряда- ретикулоцитов и полихроматофилов. Осмотическая резистентность эритроцитов снижена, продолжительность их жизни не превышает 40-50 дней.

Общее количество лейкоцитов умеренно снижено (3000-4000 в 1 мкл крови). В крови обнаруживают гигантские и полисегментированные нейтрофилы, умеренную эозинофилию, базофилию и относительный лимфоцитоз.

Тромбоциты достигают предела нижних значений их нормального содержания (10 000-12 0000 в 1мкл крови) без каких-либо значительных аномалий.



Следует заметить, что исследование периферической крови может только приблизительно аргументировать появление вышеупомянутых изменений, поэтому необходимо исследование пунктата костного мозга.

Желудочно-кишечный синдром. Витамин В₁₂ и фолиевая кислота участвуют в синтезе метилмалоновой кислоты – предшественника пуриновых и пиримидоновых оснований - тимина и пиримидина - необходимых составных компонентов РНК и ДНК.

Недостаток этих составных в структуре нуклеиновых кислот ведёт к атипичному митозу в клетках с быстрым ритмом мультиплексии, таких как эритробlastы, эпителиальные клетки желудочно-кишечного тракта, языка, слюнных желез и др., обуславливая, таким образом, возникновение желудочно-кишечного синдрома.

Этот синдром проявляется воспалительно-атрофическими очагами на слизистой языка с его депапилиацией, что составляет так называемый глоссит Hunter. Наблюдается атрофия слизистой ротовой полости, пищевода, желудка, тонкой кишки, сопровождающаяся нарушениями секреции и кишечной абсорбции, что, в конечном счёте, ведёт к усугублению дефицита витаминов (появляется порочный круг).

Неврологический синдром. Другой активной меболической формой витамина В₁₂ является 5-дезоксиаденозилкобаламин, который регулирует синтез жирных кислот, катализируя синтез янтарной кислоты из метилмалоновой.

Дефицит 5-дезоксиаденозилкобаламина ведёт к повышению концентрации метилмалоновой кислоты, что с одной стороны нарушает синтез миелина, а с другой – оказывает прямое повреждающее действие на аксоны.

Происходит демиелинизация периферических нервов, повреждение нейронов коры головного и спинного мозга, особенно задних и латеральных столбов, с развитием неврологического синдрома, проявляющегося изменениями чувствительности, атаксиями и признаками фуникулярного миелоза.

Фуникулярный миелоз, в свою очередь, характеризуется галлюцинациями, шаткой походкой, парестезиями, онемением, болезненными ощущениями, нарушениями слуха, зрения и моторики.

Анемии, вызванные недостатком фолиевой кислоты. Дефицит фолиевой кислоты возникает, как правило, вместе с дефицитом витамина В₁₂ и витамина С.

Этиология. Причинами анемии при дефиците фолиевой кислоты являются нарушения абсорбции, возникшие в случае хронических энтеропатий с синдромом мальабсорбции, стеноза тощей или подвздошной кишок, лямблиоза и др.

Установление дефицита фолиевой кислоты в организме может быть следствием повышенной потребности в этой кислоте для клеточного метаболизма, снижения её резервов в печени, а также угнетения процесса синтеза фолиевой кислоты. Даже если энтероциты поддерживают функцию абсорбции, дефицит фолиевой кислоты может возникнуть как результат конкурентного потребления патогенной микробной флорой.

Дефицит фолиевой кислоты может установиться и при беременности, когда высокая потребность в ней сопровождается снижением печеночных резервов. Наряду с нарушением функции абсорбции энтероцитов, при фолиеводефицитной анемии нарушается и высвобождение фолиевой кислоты из пищевых органических соединений, нарушения превращения фолиевой кислоты в активные производные (фолеиновую кислоту, тетрагидрофолиевую кислоту).

Морфологически изменения, возникшие в результате нарушения метаболизма фолиевой кислоты, в общем, схожи с таковыми при В₁₂ – дефицитных анемиях с некоторыми вариациями, обусловленными этиологическими и патогенетическими факторами.

Например, при дефиците фолиевой кислоты не наблюдается атрофическая гастропатия и неврологический синдром. Напротив, наиболее выражены гастрофарингеальные и пищеводные поражения.

Изменения периферической крови при мегалобластных анемиях с дефицитом фолиевой кислоты, сходны или даже идентичны с таковыми при пернициозной анемии -

устанавливается макроцитоз, гиперхромная анемия, аизоцитоз, снижается число ретикулоцитов, тромбоцитопения и лейкоцитопения. В костном мозге обнаруживается мегалобластоз.

Более специфичным признаком является выявление в периферической крови окси菲尔льных эритробластов – ситуация необычная для В₁₂-дефицитной анемии.

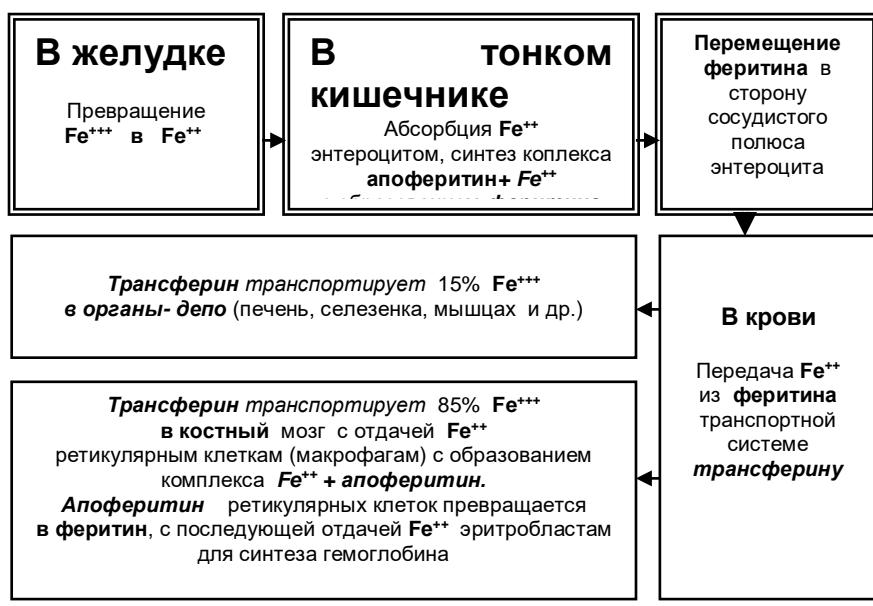
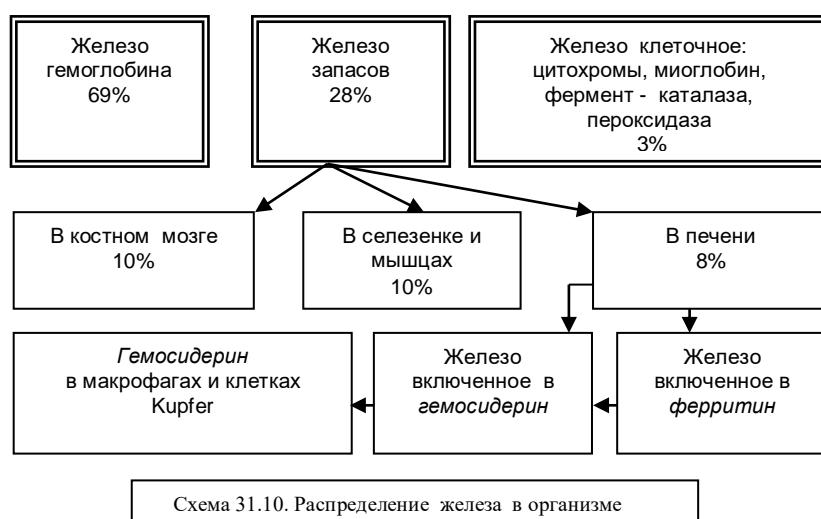
Дефицита фолиевой кислоты следует ожидать при всех тяжёлых формах анемий, встречающихся у беременных, у больных с синдромом мальабсорбции или с хроническими гепатопатиями, у больных с гастроэнтероколитным синдромом, или с выраженным глюкофариниальным и эзофагальными изменениями.

E. Нарушение созревания эритроцитов вследствие дефицита элементов, необходимых для биосинтеза гемоглобина.

Анемии вследствие дефицита железа обусловлены недостатком железа – необходимым элементом для биосинтеза гемоглобина и эритроцитопоэза.

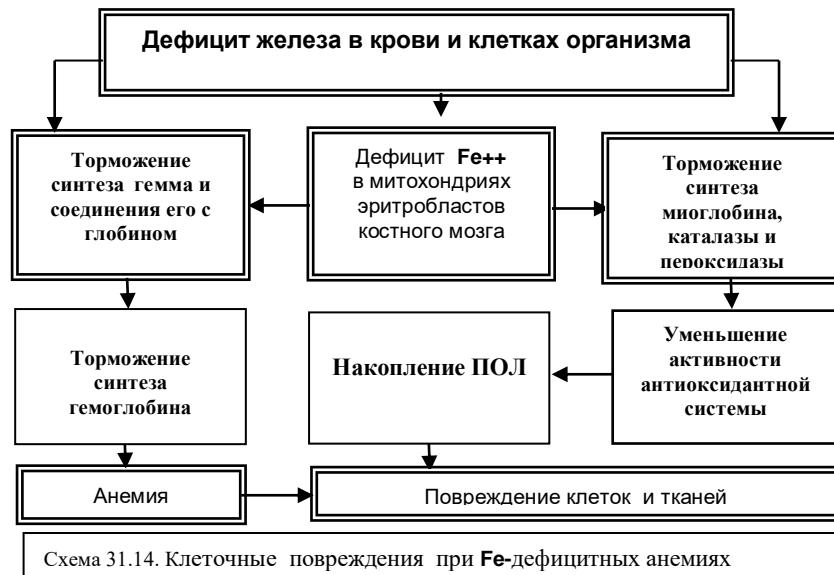
Этиология. Причины, вызывающие железодефицитные анемии могут быть различными:

1. Сниженное потребление железа с пищей;
2. Потери железа (например, хронические повторяющиеся кровотечения, язва, рак желудка, геморрой и т.д.);
3. Нарушенная абсорбция бивалентного железа в желудочно-кишечном тракте; нарушение этого процесса выявляют при хронических гастритах, хронических энтероколитах, резекции желудка и двенадцатиперстной кишки и т.д.



4. Повышенная потребность организма в железе с его излишним потреблением (например, у недоношенных, грудных детей, подростков, при беременности, лактации);
5. Снижение синтеза трансферазы (при хронических гепатитах) с отложением железа в тканях, что ведёт к недостаточному его транспорту в костный мозг;
6. Нарушения запасания железа (при гепатитах, циррозе печени);
7. Нарушения использования железа из резервов (при хронических воспалительных и инфекционных заболеваниях, в случае захватывания железа клетками макрофагальной системы);
8. Нарушение включения железа в молекулу гемоглобина, что возникает как результат недостаточности гемсинтетазы, нарушая соединение железа с протопорфирином в синтезе гема. Анемии, возникшие в таких условиях, называются сидерокрестическими и, как правило, наблюдаются при интоксикациях свинцом, оксидом углерода, цианидами, фтором, дефиците пиридоксина и в других ситуациях, в которых происходит ингибирование активности гемсинтетазы.

Патогенез. Дефицит железа в плазме и клетках организма ведёт к снижению количества его в митохондриях эритрокариоцитов костного мозга. Это, в свою очередь, ингибирует синтез гема, а также его соединение с глобином, что приводит к снижению синтеза гемоглобина. Более того, дефицит железа нарушает синтез некоторых ферментов: каталазы, глутатионпероксидазы эритроцитов, а также синтез цитохромов и миоглобина клеток паренхиматозных органов (схема 31.14).



Недостаток этих энзимов, особенно в эритроцитах, ведёт к появлению гемической и клеточной гипоксии, приводящие к дистрофическим процессам, атрофии эпителиальных клеток пищеварительного тракта. При железодефицитных анемиях констатируются и другие симптомы: извращение вкуса, бледность, мышечная слабость, сухость волос, ломкость ногтей, трещины углов рта, боль и жжение в горле.

Недостаточный синтез каталаз, пероксидаз, глутатионпероксидаз ведёт к снижению резистентности эритроцитов и сокращению продолжительности их жизни.

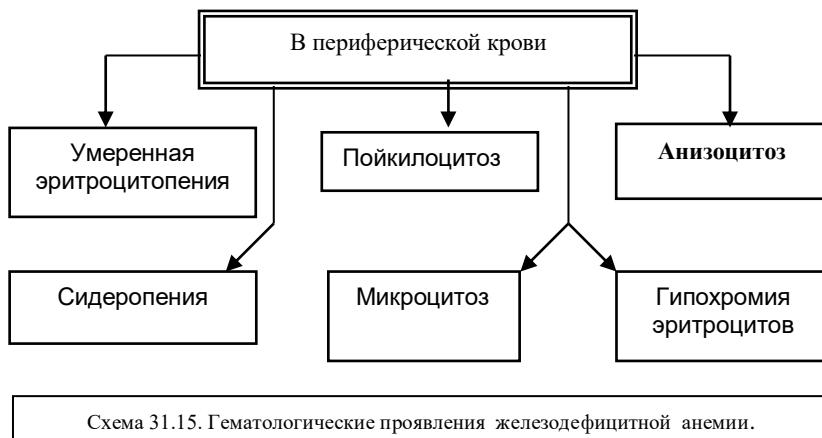
В красном костном мозге наблюдается умеренная эритробластная гиперплазия с преобладанием базофильных и полихроматофильных эритробластов. Характерным признаком в красном костном мозге при железодефицитных анемиях является снижение числа сидеробластов – эритрокариоцитов, в цитоплазме которых содержатся диффузно распределенные гранулы железа. В норме 20-40% сидеробластов содержат одиночные гранулы, но при железодефицитных анемиях эти гранулы практически не встречаются.

Гранулоцитарный ряд лейкоцитов иногда умеренно смешён влево.

Гемограмма. Общее количество эритроцитов всегда меньше 4 000 000 в 1мкл крови, чаще около 3 000 000 в 1мкл крови.

Уменьшение числа эритроцитов объясняется, с одной стороны, снижением пролиферативной активности костного мозга, а с другой - усилением неэффективного эритропоэза.

Следует напомнить, что первоначальным патогенетическим механизмом при железодефицитных анемиях является нарушение синтеза гемоглобина. Содержание гемоглобина падает более значительно (ниже 60 г/л) в сравнении со снижением числа эритроцитов, которые приобретают характерный кольцевидный аспект – («анулоциты»), что обусловлено расширением их центральной светлой зоны. Сниженный цветовой показатель (0,5-0,7) указывает на гипохромную анемию, а уменьшенный диаметр эритроцитов (5-6 микрон) – на микроцитарную анемию (схема 31.15).



Из-за микроцитоза гематокрит снижен, даже если количество эритроцитов близко к нормальным значениям (схема 31.15).

Содержание ретикулоцитов при железодефицитных анемиях может быть в пределах нормальных показателей (до 2%), а иногда увеличено (в случае специфического лечения больных препаратами железа). Повышение числа ретикулоцитов может быть постоянным при кровотечениях, когда такое повышение числа ретикулоцитов (ретикулоцитоз) считается компенсаторной реакцией.

III. Анемии вследствие преобладания процесса гемолиза над эритропоэзом

Гемолитические анемии. Общая характеристика

Физиологический гемолиз. Нормальное количество эритроцитов в периферической крови зависит от процесса их образования в костном мозге (эритропоэза) и от их физиологического разрушения (диереза, гемолиза). В нормальных условиях диерез, или так называемый физиологический внутриклеточный гемолиз идеально сбалансирован с процессом формирования эритроцитов (эритропоэзом), хотя костный мозг у взрослого организма может продуцировать эритроциты в 5 - 6 раз больше чем в норме.

Продолжительность жизни эритроцитов составляет около 120 дней. Эритроциты за это время почти 500 000 раз проходят через капилляры с диаметром намного меньше их собственного диаметра. По истечении этого времени у старых эритроцитов нарушается пластичность, эластичность, изменяется форма, они становятся жесткими, эритроцитарная мембрана не может выдерживать прохождение эритроцита через поры синусоидного эндотелия печени, костного мозга и, особенно, селезенки. Старые эритроциты «секвестрируются» органами с большим содержанием макрофагов и, в конечном итоге, пожираются ими. Этим путем осуществляется физиологический внутриклеточный гемолиз.

Кроме того, продолжительность жизни эритроцитов определяется также и тем, что, будучи безядерными клетками и лишенные органелл, эритроциты обладают ограниченным энзиматическим резервом, который расчитан на определенное время их

функционирования (120 дней). Не менее важна для нормального функционирования эритроцита нормальная структура глобина - белковая часть гемоглобина.

Таким образом, длительность функционирования эритроцитов зависит от качества структуры эритроцитарной мембраны, от качества и количества эритроцитарных ферментов, глобина, гемоглобина и других факторов.

Патологический гемолиз. В отличие от физиологического гемолиза, которому подвергаются лишь нормальные эритроциты с нормальной продолжительностью жизни (120 дней), *патологический гемолиз* представляет собой преждевременное разрушение большого числа эритроцитов за единицу времени. Патологическому гемолизу подвергаются все эритроциты, находящиеся в циркуляции или в костном мозге, сокращая продолжительность их жизни. Организм отвечает такое разрушение эритроцитов компенсаторной регенерацией костного мозга с поддержанием нормального числа эритроцитов; в таких случаях говорят о *компенсированном гемолизе*. Если костный мозг не может покрывать потери эритроцитов, речь идет о *некомпенсированном гемолизе*, названном еще *гипергемолизом*.

На длительность выживания эритроцитов могут отрицательно влиять и экзоэритроцитарные факторы (антиэритроцитарные антитела, химические и токсические вещества, травматические факторы и др.).

Следовательно, под термином *гемолитическая анемия* следует понимать такое состояние, когда имеет место сокращение продолжительности жизни эритроцитов по причине стойкого или массированного преобладания разрушения эритроцитов (гипергемолиза) над их формированием (эрритропоэзом).

Вопросы классификации гемолитических анемий. Гемолитические анемии подвергались классификации неоднократно.

Классификационные схемы преследуют двоякую цель: с одной стороны, они систематизируют научные факты, достигнутые на определенном этапе, с другой стороны, они являются руководством к действию для практических врачей. В связи с этим классификации не должны быть чрезмерно громоздкими и должны быть по возможности универсальны.

Приводим упрощенную синтетическую классификацию гемолитических анемий по Кришна Дасу (1987) и Котрану и соавт. (1995):

I. Эндоэритроцитарные гемолитические анемии. Наследственные или первичные гемолитические анемии (вызванные аномалиями эритроцитов):

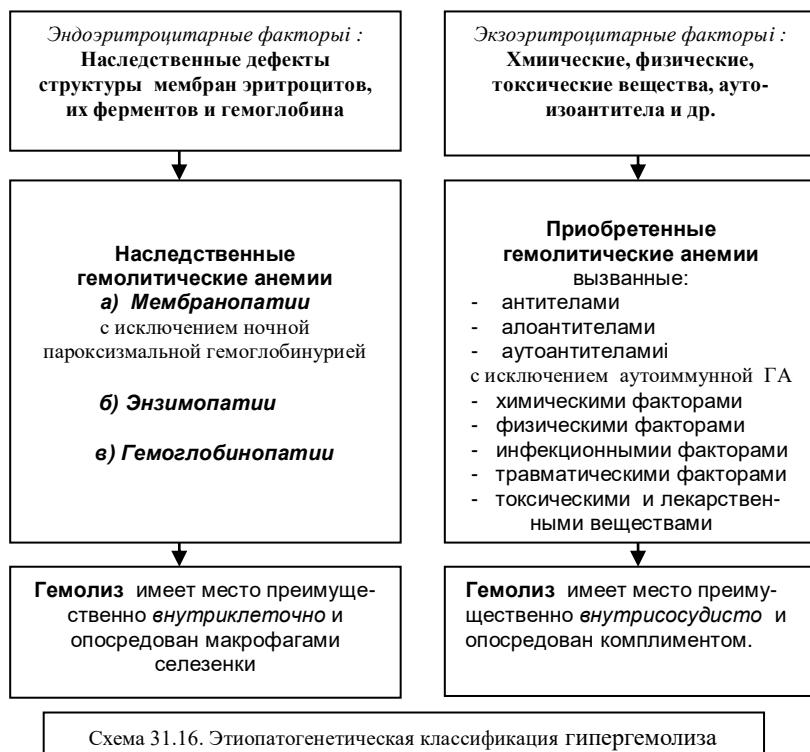
1. *Эритроцитопатии или мембранопатии* (с дефектами структуры мембранны - *сферацитоз*, *эллиптоцитоз*, *акантоцитоз*, *стоматоцитоз*)
2. *Энзимопатии (ферментопатии)* (с наследственными дефектами структуры и активности эритроцитарных энзимов – с *дефицитом образования пируваткиназы* и *глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы*)
3. *Гемоглобинопатии:* а) с наследственными дефектами структуры любой полипептидной цепи нормального гемоглобина (*качественные гемоглобинопатии* - *серповидноклеточная анемия*); б) с полным или частичным блокированием синтеза одной из глобиновых цепей альфа (α) или бета (β), что ведет к снижению количества нормального гемоглобина (*качественные гемоглобинопатии* - α - *талассемия* и β - *талассемия*)

II. Экзоэритроцитарные гемолитические анемии. Приобретенные (вторичные) гемолитические анемии, вызванные экзоэритроцитарными факторами

1. *Иммунные повреждения эритроцитов* : действия антиэритроцитарных антител:

А. *Изоиммунные гемолитические анемии:* а) переливания несовместимой

- крови; б) гемолитическая болезнь новорожденных
- Б. Аутоиммунные гемолитические анемии: (с тепловыми и холодовыми антителами)
2. **Механические повреждения эритроцитов**
- Микроангиопатическая гемолитическая анемия
 - Гемолитическая анемия при протезировании сосудов и клапанов сердца
 - «Маршевая» гемолитическая анемия
3. **Химические повреждения эритроцитов**
Хлороформ, бензол, толуол, ртуть и др.
4. **Токсические повреждения эритроцитов**
- Инфекционные: малярия
 - Лекарственные вещества и др.(схема 31.16)



Учитывая то обстоятельство, что процесс гемолиза при *наследственных гемолитических анемиях* (*мембронопатиях*, *энзимопатиях*, *гемоглобинопатиях*) не нарушен, а только усилен и гемолиз возникает вторично как следствие первичных структурных изменений эритроцитарных компонентов мы сочли целесообразным, с точки зрения логики и дидактики, дать описание этих синдромов в разделе нарушения эритроцитопоэза. (См. «*Анемии вследствие нарушения процесса созревания эритроцитов*»).

В разделе «*Анемии вследствие преобладания интенсивности процесса гемолиза над эритропоэзом*» мы сочли нужным дать только характеристику и проявления *внутриклеточного гемолиза*. Усиленный внутриклеточный гемолиз имеет место при большинстве наследственных гемолитических анемий и вызывается этот гемолиз *эндоэритроцитарными* причинами (различные аномалии эритроцита, способствующие его раннему фагоцитозу).

Патогенез и проявления внутриклеточного гемолиза. Во первых следует отметить, что любая гемолитическая анемия, эндо- или экзоэритроцитарного происхождения, всегда сопровождается альтерацией эритроцитарной мембранны, и, как следствие, изменяется форма, пластичность, гибкость эритроцитов с установлением гипергемолиза. (схемы 31.16 и 31.17).

схема 31.17

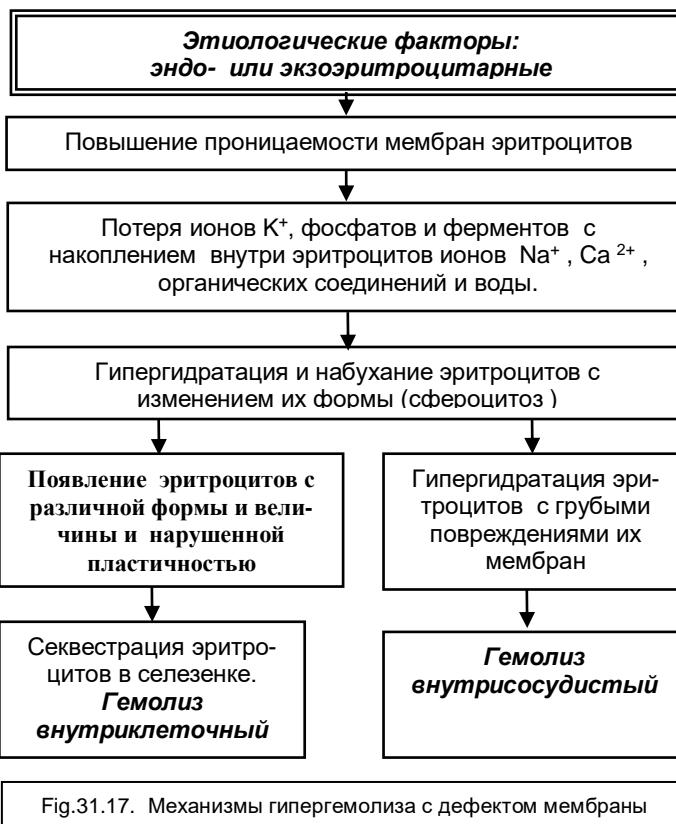


Fig.31.17. Механизмы гипергемолиза с дефектом мембранны

Усиленный внутриклеточный гемолиз вызывается *эндоэритроцитарными* причинами и осуществляется, преимущественно, клетками системы мононуклеарных фагоцитов селезенки, печени и, как правило, встречается при большинстве *наследственных* гемолитических анемий (за исключением ночной пароксизмальной гемоглобинурии, при которой структурная альтерация мембранны происходит в течение жизни).

Признаки внутриклеточного гемолиза: эритрофагоцитоз, который протекает в клетках ретикуло-гистиоцитарной системы, эритролизис и эритрорексис — в синусах селезенки, течение заболевания хроническое с кризами, отмечается значительное увеличение паренхиматозных органов, наблюдаются морфологические изменения эритроцитов (сферацитоз, овалоцитоз, стоматоцитоз, дрепаноцитоз, тельца Гейнца и др.).

Захватывание эритроцитов макрофагами и внутриклеточные процессы определяют, в первую очередь, альтерацию эритроцитарной мембранны, с последующим внутриклеточным осаждением гемоглобина, катаболизацией фагоцитированных эритроцитов и гемоглобина с распадом гема и глобина, что, в целом, объясняет появление некоторых клинических и биохимических симптомов, свойственных внутриклеточному гемолизу:

- увеличение в объёме селезёнки (спленомегалия);
- повышение содержания непрямого билирубина в крови (непрямая гипербилирубинемия);
- повышение содержания стеркобилина в фекалиях;
- повышение содержания уробилиноидов, выводящихся с мочой и др.

В некоторых случаях (при гипергидратации эритроцитов с грубыми повреждениями их мембранны), гипергемолиз может происходить в сосудистом русле. В этих ситуациях речь идет о развитии *усиленного внутрисосудистого гемолиза*, который вызывается *экзоэритроцитарными* факторами и, как правило, встречается при *приобретенных гемолитических анемиях*.

II. Экзоэритроцитарные гемолитические анемии. Приобретенные гемолитические анемии

Приобретенными (вторичными) гемолитическими анемиями являются анемии, вызванные экзоэритроцитарными факторами, способными привести к внутрисосудистому гемолизу.

Этиология и патогенез. Причинные факторы могут быть различного происхождения: физические, механические, химические, инфекционные и пр. (схема 31.18.).

Схема 31.18



Механические факторы. Признаком наличия гемолиза, вызванного механическими факторами, является появление фрагментированных эритроцитов (шизоцитов, селеноцитов, треугольной формы, в форме «яичной скорлупы» и др.), которые потеряли часть мембраны или часть цитоплазмы. Иногда эритроциты могут подвергнуться травме внутри сосуда, например, при маршевой гемоглобинурии разрушение эритроцитов может появиться вследствие стаза и длительного сдавления сосудов при мышечных сокращениях.

Механическим воздействием объясняется и гемолитический синдром при гемолитической тромботической микроангиопатической анемии, «тромботической тромбоцитопенической пурпуре», при которой возникают изменения эндотелия, который становится «шероховатым». Эритроциты из кровяного потока повреждаются механически с появлением фрагментированных эритроцитов. Также может быть объяснён и лизис эритроцитов, который наблюдается после хирургического вмешательства на сосуды (имплантация сосудистых протезов, комиссуротомии и др.). При этих обстоятельствах турбулентность кровяного потока может механически фрагментировать эритроциты. При внутрисосудистом разрушении фрагментация эритроцитов выражена. В случае уменьшения поверхности эритроцита при сохранении его объёма, непременно имеет место рост сферичности клетки. Этот повторяющийся феномен ведёт к селезёночной секвестрации эритроцитов с последующим внутриклеточным гемолизом.

Химические и медикаментозные факторы могут действовать на эритроциты посредством многих механизмов.

Некоторые химические вещества имеют *прямое действие* на составляющие эритроцитарной мембранные, а гемолиз будет пропорционален дозе и длительности воздействия соответствующих токсинов. Например, *хлороформ, бензол, толуол* обладают разрушающим действием в отношении полярных групп липидных цепей; *тетрадецилсульфат* (детергент) фиксируется на цефалинах; *яд змей (кобры)* трансформирует лецитин в изолецитин; *фенилгидразин*, как и *производные анилина*, осуществляют гемолиз путём окисления гемоглобина в метгемоглобин.

Другая группа химических веществ *нарушает ферментные клеточные механизмы*. Например, окисляющие средства ведут к израсходованию и истощению антиоксидантных систем эритроцита, что определяет образование *метгемоглобина* и телец Гейнца.

Неорганическая медь, накопленная в эритроцитах, вызывает инактивацию некоторых ферментов гликолитического пути, окисление гемоглобина и альтерацию эритроцитарной мембранны.

Свинец нарушает синтез гемоглобина на всех трех уровнях: ингибирует синтез гема, соединение железа с протопорфирином и синтез глобина.

Инфекционные факторы в развитии гемолиза могут быть рассмотрены в случае малярии. Гемолиз при малярии смешанный: внутрисосудистый и внутриклеточный. Лизис эритроцитов внутри сосудов происходит за счёт паразитов, которые разрушают эритроциты после внутриэритроцитарного цикла. Внутриклеточный гемолиз происходит в селезёнке, где задерживаются эритроциты, поглощённые паразитами. Часть этих эритроцитов фагоцитируется, другие же подвергаются механизму «выделения» паразитов из этих эритроцитов, но их мембрана повреждена (эритроциты становятся ригидными, теряют пластичность, приобретают сферическую форму). При возвращении в селезёнку эти эритроциты задерживаются и подвергаются внутриклеточному гемолизу.

Инфекционными факторами, которые могут вызвать гемолиз посредством прямого действия на эритроциты, являются стафилококки, лейшмания, *clostridium welchii* и др., которые высвобождают токсин (лецитин С), взаимодействующий с липидами мембранны, формируя лизолецитины с исходом в гемолиз. Вирусные инфекции вызывают гемолиз посредством иммунных механизмов.

Патогенез и проявления внутрисосудистого гемолиза. Внутрисосудистый гемолиз (ВСГ) опосредован системой комплемента, которая вызывает лизис эритроцитов прямо в кровеносных сосудах. Одним из главных условий осуществления этапов активации комплемента является наличие достаточного количества его фракций на эритроците. Известно, что необходимо около 60000 молекул С3 и 25000 молекул С5, чтобы сформировать 25000 молекул С5-С9.

Активация комплемента опосредована IgM или IgG (реже). Прикрепление молекул антител к антигенам эритроцитов активирует комплемент до образования мембранатакующего комплекса с нарушением билипидного слоя мембранны эритроцитов, образованием множества перфораций в мемbrane. Через эти перфорации мембранны из цитоплазмы эритроцита выходят ионы калия и гемоглобин, а внутрь входят ионы натрия и вода, что приводит к набуханию и лизису клетки.

Внутрисосудистое разрушение эритроцитов ведёт к высвобождению в плазму гемоглобина (*гемоглобинемия*), который немедленно диссоциирует на димеры альфа и бета.

Свободные димеры проходят через клубочковый фильтр, будучи резорбированными эпителиальными клетками проксимальных канальцев нефрона. В этих эпителиальных клетках свободные димеры распадаются, но лишь в том случае, если железо обладает свойством быть депонированным в цитоплазме этих клеток в форме гемосидерина.

Таким образом, эпителиальные клетки, заполненные гемосидерином, в результате их десквамации в просвете проксимальных канальцев попадают в конечную мочу – при этом в мочевом осадке определяется гемосидерин (тест на мочевой гемосидерин).

Как следствие, непрямая гипербилирубинемия и уробилинурия являются маркерами внутриклеточного и внутрисосудистого гемолиза, в то время как гемосидерин специфичен только для внутрисосудистого гемолиза.

Диагностическую важность имеют 3 белка плазмы, которые могут фиксировать димеры гемоглобина:

- *гаптоглобин*, специфически прикреплённый к глобину;
- *гемопексин и серумальбумин*, прикреплённые к гему.

Гаптоглобин – первый белок, который связывает димеры альфа и бета.

Гемопексин захватывает свободные молекулы метгема и транспортирует их в печень, где они метаболизируются. Незахваченные гемопексином метгемы связываются серумальбумином, с которым образуют комплексы мет-гем-альбумины.

Таким образом, *снижение титра гаптоглобина и гемосидеринурия* являются самыми достоверными показателями *умеренного внутрисосудистого гемолиза* с появлением в крови гемоглобина (*гемоглобинемия*), в то время как *гемоглобинурия* является признаком очень выраженного *внутрисосудистого гемолиза*.

Гемолитические анемии, опосредованные иммунными механизмами.

Иммунные гемолитические анемии являются заболеваниями, при которых обнаруживаются антитела против антигенов мембранных собственных эритроцитов. Иммунные гемолитические анемии могут быть:

A. изоиммунными и B. аутоиммунными.

A. Изоиммунная гемолитическая анемия появляется как результат:

a) *переливания несовместимых эритроцитов*; при этом гемолиз определён антителами реципиента против антигенов, прикреплённых к эритроцитам донора;

b) *гемолитическая болезнь новорожденных* – врождённая гемолитическая анемия, в основе которой лежит иммунологический конфликт, возникший по причине несовместимости эритроцитарных антигенов плода и матери.

Этиология. Главными поражающими факторами являются антиэритроцитарные антитела. Для эритроцитов человека известны более 100 антигенов (изоантисывороток), объединённых в несколько групп.

Различаем 4 варианта антител (Ат) анти-Rh :

1) *полные антитела (агглютинины)* - являются IgM, которые агглютинируют эритроциты в физиологической сыворотке;

2) *неполные антитела (неагглютинины)* - являются IgG, которые агглютинируют эритроциты в макромолекулярных (коллоидных) растворах;

3) *неполные антитела, выявленные с помощью теста Coombs* после обработки эритроцитов трипсином;

4) *неполные антитела, выявленные после обработки эритроцитов папаином.*

Патогенез. В большинстве случаев, антитела анти-Rh, проникшие в организм плода, являются неполными Ат, выявляемые с помощью теста Coombs.

В случае непродолжительного воздействия антиэритроцитарных антител разрушение эритроцитов опосредовано системой комплемента с последующим фагоцитированием фрагментов и внутриклеточным гемолизом в селезёнке.

При длительном воздействии антиэритроцитарных антител, эти неполные антитела, прикреплённые к поверхности эритроцитов, ведут к серьёзным нарушениям проницаемости эритроцитарной мембранны с изменением метаболизма в эритроците. Происходит ингибиция ферментных эритроцитарных систем - глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и пируваткиназы, снижение концентрации АТФ, снижение pH внутриэритроцитарной среды как результат накопления пировиноградной и молочной кислот и др. Эти биохимические изменения ведут к повышению внутриэритроцитарной осмолярности, набуханию и внутрисосудистому лизису эритроцитов. Устанавливается так называемая «отечная клиническая форма гемолитической болезни новорожденных»,

характеризующаяся *внутрисосудистым гипергемолизом, гемоглобинемией и гемосидерозом* в эпителиальных клетках печени и почек.

Основным звеном патогенеза гемолитической болезни является накопление в организме новорожденного значительного количества билирубина в результате разрушения эритроцитов.

Ядерная желтуха (окрашивание билирубином продолговатого мозга, серых ядер) является тяжелейшим осложнением гемолитической болезни.

Расщепление гемоглобина в РГС начинается разрывом альфа-метиновой связи порфиринового кольца под влиянием фермента *гемоксигеназы* и превращением его в *вердоглобин*. Далее, от вердоглобина отщепляются железо, глобин и образуется возникает *биливердин*, превращающийся под влиянием *биливердинредуктазы* в свободный билирубин.

Неконъюгированный (свободный) билирубин нерастворим в воде, а в плазме крови связан с альбуминами. Однако, при присоединении двух атомов водорода, неконъюгированный билирубин приобретает узловую структуру и активно адгезирует к фосфолипидам клеточных мембран, что обуславливает его токсичность. При этом, большое значение в возникновении билирубиновой энцефалопатии имеет состояние проницаемости гематоэнцефалического, гематоликворного и энцефалоликворного барьера.

Кроме того, при тяжелых формах гемолитической болезни у новорожденных детей отмечается дефицит билирубинсвязывающей способности альбумина, снижена концентрация в цитоплазме гепатоцитов транспортных белков Y и Z, имеет место повышение активности гликолитических ферментов и накопление метаболитов глюкозы - лактата и пирувата, что обусловливает значительный лактат-ацидоз, дистрофические и электролитические нарушения в миокарде, изменения свертывающей системы крови, что предрасполагает к геморрагическому синдрому.

В наиболее тяжелых случаях может возникнуть синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания с выраженной кровоточивостью, гематурией, легочным кровотечением и прогрессированием желтушного синдрома как результат интенсивного гемолиза с накоплением в крови большого количества неконъюгированного билирубина.

В патогенезе отёчной формы гемолитической болезни первичная роль принадлежит клеточной гиперчувствительности, обусловленной взаимодействием сенсибилизованных Т-лимфоцитов матери с эритроцитарными антигенами плода (См. «Аллергические реакции IV типа», том.1).

Б. Аутоиммунные гемолитические анемии.

Аутоиммунные гемолитические анемии — это группа заболеваний, при которых форменные элементы крови или костного мозга разрушаются антителами или сенсибилизованными лимфоцитами, направленными против собственных неизмененных антигенов.

В патогенезе этих анемий есть общий элемент - наличие слоя иммуноглобулина на мемbrane эритроцитов; более того, эти эритроциты легко подвергаются действию комплемента, активированного иммунным комплексом, что ведёт к изменению пластичности эритроцитов, их секвестрации и внутриклеточному гемолизу.

Л. И. Идельсон, подразделил аутоиммунные гемолитические анемии на 4 группы: *изоиммунные, трансиммунные, гетероиммунные и аутоиммунные*.

Об *изоиммунной* гемолитической анемии следует говорить в тех случаях, когда перелиты несовместимые эритроциты, и клетки донора разрушаются антителами, имеющимися у реципиента и направленными против антигенов донора, а также в случаях антигенной несовместимости между клетками матери и плода.

Под *трансиммунными* гемолитическими анемиями понимают такие, при которых в кровь плода через плаценту проникают антитела, вырабатываемые в организме матери, страдающей аутоиммунной гемолитической анемией, направленные против собственного антигена матери, общего с антигеном ребенка.

К гетероиммунным гемолитическим анемиям относят те анемии, при которых антитела направлены против чужого антигена, фиксированного на собственных клетках, разрушаемых под влиянием антител. Например, антитела могут быть направлены против лекарств, фиксированных на поверхности эритроцитов. Цитолиз может произойти также в тех случаях, когда антитела направлены против вируса, фиксированного на поверхности эритроцитов после острой инфекции. О гетероиммунных гемолитических анемиях следует говорить также и в тех случаях, когда под влиянием вируса или какого-либо другого фактора происходит изменение структуры антигена и иммунная система вырабатывает антитела на измененный, фактически чужой антиген.

И только в случаях, когда антитела направлены против собственного неизмененного антигена, следует диагностировать *автоиммунную гемолитическую анемию*.

Этот тип реакций назван *автоиммунным*, а антитела – *автоантителами*.

Приобретенные аутоиммунные гемолитические анемии, согласно иммуносерологическим принципам, могут быть:

- a) *автоиммунные гемолитические анемии с неполными тепловыми агглютининами;*
- b) *автоиммунные гемолитические анемии с тепловыми гемолизинами;*
- c) *автоиммунные гемолитические анемии с полными холодовыми агглютининами;*

а) Аутоиммунные гемолитические анемии с неполными тепловыми агглютининами. Эта разновидность анемии встречается наиболее часто. Неполные тепловые агглютинины являются самым частым вариантом антител, способных вызвать развитие аутоиммунных гемолитических анемий. Этими антителами являются IgG, реже класс IgM и IgA.

Для фиксации этих антител к мембране эритроцитов необязательно наличие фракций C3 и C4 комплемента. Прямое действие автоантител на эритроцитарные мембранные ведет к дезорганизации её фосфолипидно-белковой структуры с селективными нарушениями транспорта ионов натрия и калия, а результатом будет изменение формы эритроцита, изменения соотношения между его объёмом и поверхностью. Это ведёт к снижению эластичности, пластиности эритроцитов, их задержке в селезёнке, фагоцитозу и внутриклеточному лизису.

б) Аутоиммунные гемолитические анемии с тепловыми гемолизинами. Встречается значительно реже по сравнению с первой формой аутоиммунной анемии. Клинически этой форме присущи признаки внутрисосудистого гемолиза.

Тепловые гемолизины – это иммуноглобулины (IgG), которые реагируют с антигенами при температуре тела (37°C). Тепловые гемолизины вызывают гемолиз эритроцитов как донора, так и реципиента.

Реакция между эритроцитарными автоантителами и гемолизинами характеризуется разрушением эритроцитов (гемолизом) внутри сосуда с *гемоглобинемией, гемоглобинурией, гипербилирубинемией (свободная фракция) и гемосидеринурией*.

Следует отметить, что антитела (Ат) типа IgG выявляются с помощью прямого теста Coombs, что свидетельствует о наличии на поверхности эритроцитов антиэритроцитарных автоантител.

Свободные антитела в сыворотке обнаруживаются тестом непрямым методом Coombs после фиксации антител на чужеродных эритроцитах. Эти антитела активны при температуре тела, они не вызывают гемолиза, поскольку не фиксируют комплемент, в связи чем были названы *неполными или блокирующими антителами*.

Гемолитические анемии этой группы могут сопровождать различные аутоиммунные поражения (например, коллагенозы, узелковый периартериит, системную красную волчанку и др.), различные формы рака, бронхэкстазии, хронические гепатиты и др.

- в) Приобретенные аутоиммунные анемии с полными холодовыми агглютининами**

По типу, специфике и способу действия аутоантител, которые вызывают эти анемии, различаем две нозологические единицы: *болезнь с холодовыми агглютининами* и *пароксизмальную холодовую гемоглобинурию*.

Болезнь с холодовыми агглютининами аутоантителами класса IgM. Активные на холодах антитела ведут себя *in vitro* и *in vivo* как агглютинины и действуют в температурных пределах ниже температуры тела (32°C). Эти антитела обладают способностью фиксировать и активировать комплемент на поверхности эритроцита. Активность прекращается на этапе компонента С3в, который определяет внутриклеточный гемолиз путём прикрепления и фагоцитирования эритроцитов на уровне печеночных макрофагов – клетки Kupffer.

Пароксизмальная холодовая гемоглобинурия вызвана бифазными ауто-Ат «Donath-Landsteiner», представленными Ат класса IgG, которые прикрепляются к антигенам (Ag) эритроцитов при пониженных температурах вместе с комплементом. Комплемент активируется на поверхности эритроцитов до конечного этапа с образованием компонентов С5-С9, вызывая *in vitro* и *in vivo* внутрисосудистый гемолиз.

Гемолитический синдром при гиперспленомегалии

Гемолитический синдром часто встречается у больных с гиперспленомегалией. Гиперспленизм является синдромом патогенетически характеризующимся гипер- или чаще дисфункцией селезёнки. Поэтому нельзя считать его анатомо-клинической нозологической единицей.

Понятие гиперспленизма понимается по-разному. Например, хирурги считают, что гиперспленизм является синонимом портальной гипертензии, аргументируя это накоплением форменных элементов крови в портальной вене. Другие исследователи отождествляют гиперспленизм с повышением функции секвестрации крови в селезёнке.

С патогенетической точки зрения более правильной считается интегративная концепция, которая включает как варианты клинических проявлений, так и дисфункции селезёнки.

Известно, что селезёнка работает как селективный фильтр, который распознаёт эритроциты с качественными нарушениями созревания, эритроциты с альтерациями или же старые.

При патологических состояниях селективная функция селезёнки может быть нарушена, что ведёт к потере способности узнавать поврежденные эритроциты с секвестрацией на уровне селезёнки также и нормальных эритроцитов.

Известно, что эритроциты, нагруженные неполными антителами и нефиксирующими комплемент, секвестрируются в селезёнке, а антитела фиксирующие комплемент и холодовые агглютинины благоприятствуют секвестрации эритроцитов в печени. Микросфеноциты задерживаются в селезёнке, дрепаноциты в печени, а лизис эритроцитов с серьёзными повреждениями мембранны происходит внутрисосудисто.

Следовательно, воздействие селезёнки на эритроциты проявляется гипер- и дисспленизмом. Например, чрезмерный гемолиз при гемолитических анемиях благоприятствует увеличению и гиперактивности ретикуло-гистиоцитарных элементов, которые, в свою очередь, обусловливают селекцию и секвестрацию эритроцитов. Иногда, первичное нарушение происходит на уровне селезёночной мезенхимы, которая синтезирует иммуноглобулины. Эти факторы влияют на эритроциты, подготавливая их к преждевременной деструкции. Такие гемолитические синдромы встречаются при хроническом миелолейкозе с спленомегалией, при портальной гипертензии, селезёночном саркоидозе и др.

IV. Анемии вследствие кровопотерь

Кровопотеря — состояние, развивающееся в результате кровотечения - выхода большого количества крови из сосудистого русла во внешнюю среду (*внешнее кровотечение*) или в полости организма (*внутреннее, полостное кровотечение*). Скопление крови в плевральной полости называется *гемоторакс*, в полости перикарда —

гемоперикардиум, в брюшной полости – *гемоперитонеум*, в полости сустава - *гемартроз*. Если имеет место очаговое или диффузное пропитывание кровью тканей (органов, подкожной клетчатки), то говорят о *кровоизлиянии*. Если скопление крови происходит локально, и оно ограничено тканями, то речь идет о *гематоме*.

Причины, вызывающие кровотечения, различны: а) повреждение сосудистой стенки вследствие травмы, хирургического вмешательства и пр.; б) повышение проницаемости микрососудов, например, при гиповитаминозе С, лучевой болезни; в) понижение свертываемости крови и др.

Патогенез кровотечений, особенно острых, включает различные процессы, образующие причинно-следственную цепь, включающую как патологические процессы, так и физиологические реакции организма, проявляющиеся множеством клинических симптомов.

После острого кровотечения с большой потерей крови происходит резкое падение артериального давления – *коллапс*, что, в свою очередь, включает целый ряд патологических процессов, более важных, чем потеря эритроцитов (*анемия*). В начале кровопотеря не вызывает выраженных изменений состава периферической крови, однако, в результате гиповолемии и смешанной гипоксии, появившейся при остром кровотечении, организм отвечает целым рядом компенсаторных реакций.

Сердечно-сосудистая компенсация начинается с первых секунд кровотечения с включением сердечно-сосудистых компенсаторных реакций, направленных на интенсификацию сердечной деятельности и изменение тонуса и калибра артериол. Стимуляция сердечной деятельности вызывается смешанной гипоксией, которая ведёт к активации симпатикоадреналовой системы, благодаря чему появляется тахикардия, направленная на поддержание минутного объема кровообращения. Снижение парциального давления кислорода в крови ведёт к возбуждению дыхательного центра, вызывая глубокое и учащенное дыхание. Накопление в избытке вазоактивных метаболитов, таких как аденоzin, простациклины, кинины, ведёт к диллятации микроциркуляторных сосудов (*артериол*) в жизненно-важных органах – головном мозге и сердце, увеличивая таким образом приток крови к этим органам. Одновременно, происходит констрикция артериальных сосудов подкожно-жировой клетчатки, почек, органов брюшной полости и мышц, благодаря чему происходит восстановление адекватного соотношения между объёмом циркулирующей крови и емкостью сосудистого русла, поддерживая, таким образом, необходимый уровень центральной гемодинамики на начальной стадии кровоотечения.

Гидротическая компенсация. Снижение ОЦК ведёт к *гидропении*, а это, в свою очередь, активирует систему ренин-ангиотензин-альдостерон с *гиперосмией* и возбуждением гипotalамических осморецепторов и стимуляцией секреции АДГ, с включением компенсаторных антидиуретических механизмов направленных на восстановление волемии.

Известно, что антидиуретический гормон (АДГ) сберегает для организма воду, а альдостерон - ионы натрия посредством многих механизмов:

а) во первых, АДГ усиливает реабсорбцию воды в дистальных и собирательных канальцах посредством повышения проницаемости апикальной мембранны эпителиоцитов. Механизм перемещения воды из просвета дистальных канальцев в интерстициальное пространство состоит в том, что АДГ с участием аденилциклизы и ц-АМФ стимулирует синтез белка, ответственного за формирование каналов для воды (*аквапорина-2*) в апикальной мемbrane клеток канальцев;

б) во вторых, АДГ сужает просвет афферентной артериолы с уменьшением клубочковой фильтрации;

в) в третьих, гиповолемия ведет к снижению почечного артериального кровотока и развитию *ишемии*, которая, в свою очередь, приводит к активации системы ренин-ангиотензин-альдостерон, реализуя активную реабсорбцию ионов натрия из первичной мочи с установлением гиперосмолярности плазмы, что стимулирует секрецию АДГ. Таким образом, патогенетическая цепь гидрической компенсации при остром

кровотечении (2 - 3 день после кровотечения) проявляется восстановлением ОЦК с установлением олигоцитемической нормоволии.

Белковая компенсация. В фазе гидрической компенсации кровопотери ОЦК восстанавливается также и за счёт интерстициальной жидкости. При этом содержание белков в периферической крови снижается, что ведёт к усилению синтеза протеинов в печени.

Костно-мозговая компенсация. Смешанная гипоксия, появившаяся при остром кровотечении, стимулирует синтез эритропоэтина в различных клетках нефронов, в печени и селезёнке с усилением пролиферации и созревания гематопоэтических клеток, особенно, эритроцитов (*усиление эритропоэза*).

Острая постгеморрагическая анемия появляется вследствие потери большого количества крови как результат травм, хирургических вмешательств, сопровождаемых нарушением целостности стенок кровеносных сосудов, и характеризуется взаимозависимым комплексом патологических и компенсаторных реакций организма.

В первые 24 часа острой постгеморрагической анемии развивается нормоцитемическая гиповолемия. Цветовой показатель и уровень гемоглобина в единице объёма крови остаётся в пределах нормальных значений, поскольку происходит пропорциональная потеря плазмы и форменных элементов крови.

На 2-3 день после острого кровотечения, снижается число эритроцитов в единице объёма крови, содержание в крови гемоглобина, а также и гематокрит. Цветовой показатель остаётся неизменным, поскольку в периферической крови циркулируют зрелые эритроциты, выбрасываемые из резервов.

На 4-й день после острого кровотечения устанавливается эритроцитопения, с уменьшением цветового показателя ниже 0,85, в периферической крови появляется гипохромные эритроциты (*гипохромия*), отражая преобладание процесса пролиферации эритроцитов над синтезом гемоглобина.

На 6-й день после острого кровотечения в периферической крови констатируется повышение числа *полихроматофильных эритроцитов*, ретикулоцитов (*ретикулоцитоз*), метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов, что свидетельствует о *костно-мозговой компенсации*.

Предполагается, что потерянные эритроциты могут быть восстановлены костным мозгом за 30-35 дней.

Патогенетическими принципами коррекции при острой постгеморрагической анемии являются:

- а) остановка кровотечения;
- б) восстановление ОЦК;
- в) восстановление эритроцитарной массы.

Хроническая постгеморрагическая анемия является результатом незначительных, но рецидивирующих кровотечений. Наблюдаются при желудочных или дуоденальных язвах, в целом ряде поражений, таких как кишечные полипы, дисменорея, геморрой и др. В этих ситуациях организм теряет большое количество железа, которое не может быть восполнено с пищей. В начальной стадии анемия компенсирована, но в дальнейшем, если кровотечения продолжаются, резервы железа в организме расходуются, что ведёт к появлению железодефицитной анемии со всеми клиническими и гематологическими признаками.

Основным звеном в патогенезе хронической постгеморрагической анемии является нарушение синтеза гемоглобина как результат дефицита железа в организме.

Дефицит железа способствует не только нарушению синтеза гемоглобина, но и нарушению синтеза некоторых ферментов (*каталазы, глутатионпероксидазы* эритроцитов), а также синтез цитохромов и миоглобина. Недостаток этих энзимов ведёт к появлению гемической и клеточной гипоксии проявляющиеся атрофическими и дистрофическими процессами. (см. *Железодефицитные анемии*).

31.3 Патологические процессы и реактивные изменения в лейкоцитарной системе.

Лейкоциты являются клетками крови, участвующими в процессах защиты организма. У взрослых, нормальное количество лейкоцитов в периферической крови достигает около 6000 - 8000 лейкоцитов в 1 мкл, в крови новорожденных 12 000 - 20 000 лейкоцитов в 1 мкл, а у грудных детей - 9000 - 12 000 лейкоцитов в 1 мкл.

Усиление лейкопоэза реактивного характера или опухолевой природы приводит к появлению качественных и количественных изменений лейкоцитов периферической крови.

31.3.1. Качественные изменения лейкоцитов

В периферической крови могут присутствовать лейкоциты со следующими качественными изменениями:

- наличие в периферической крови незрелых клеток на различных этапах дифференцировки (миеобластов, промиелоцитов, миелоцитов, лимфобластов, моноцитобластов и др.), которые в норме в мазке крови не определяются;
- вакуолизация цитоплазмы и (реже) ядра нейтрофильных лейкоцитов – это характерный признак тяжелой дегенерации клетки, которая возникает при септицемии, лучевой болезни, абсцессах и др.;
- токсическая грануляция нейтрофилов, обусловленная коагуляцией лейкоцитарных белков; устанавливается в мазке крови в случае инфекций и интоксикаций;
- появление гигантских нейтрофилов с гиперсегментированными ядрами также представляет собой характерный признак дегенеративного процесса; они определяются в мазке крови при пернициозной анемии, лучевой болезни и др.;
- гипохроматоз – потеря способности ядра нормально окрашиваться;
- наличие нейтрофилов, лишенных межсегментарных филаментов с пикнотическими ядрами;
- наличие нейтрофилов с выраженным пикнозом ядра – это дегенеративный признак, характеризуемый конденсацией структуры хроматина ядер и уменьшением в объеме ядерной субстанции или даже клетки;
- наличие нейтрофилов с базофильной зернистостью в цитоплазме;
- лейкоцитарный анизоцитоз - характерный, в особенности, для нейтрофилий и определяемый в мазке крови при тяжелом токсикозе, септицемиях, туберкулезе, пернициозной анемии и др.

Также в мазке крови могут быть определены и различные структурные аномалии лейкоцитов:

- аномалия Alder, характеризующаяся наличием крупной и многочисленной азурофильтной зернистости в нейтрофилах, эозинофилах и базофилах;
- ядерная аномалия Pelgher, характеризующаяся наличием зрелых нейтрофилов с несегментированным с ядром в форме боба, эллипса и др.; такая гипосегментация является следствием генетического дефекта фермента, ответственного за нормальную дифференцировку лейкоцитарного ядра;
- наличие так называемого LE-феномена, который представляют собой сочетание а) гематоксилиновых телец, б) так называемых “розеток” и с) клеток-LE;
- клетки-LE являются ничем иным как фагоцитом, чаще всего нейтрофилом, реже эозинофилом или моноцитом, а иногда макрофагом лимфоцитарной природы, который содержит одно гомогенное гематоксилиновое тельце;
- гематоксилиновые тельца представляют собой круглые ядерные образования, имеющие размеры лейкоцита гомогенной консистенции;
- так называемая “розетка” представляет собой круг, образованный лейкоцитами, прикрепленными к гематоксилиновому тельцу. Все это является характерными признаками

автоиммунного поражения (системная красная волчанка, склеродермия, дерматомиозиты, ревматоидные артриты, агрессивные гепатиты, цирроз и др.)

31.3.2. Количественные изменения лейкоцитов

Количественные изменения лейкоцитов проявляются *лейкоцитозами* и *лейкопениями*.

31.3.3.1. Лейкоцитозы

Лейкоцитозы представляют собой увеличение количества лейкоцитов в единице объема крови выше максимально допустимых нормальных значений (9.000 лейкоцитов в 1 мкл).

Лейкоцитоз возникает как транзиторная реакция гематопоэтической системы при действии различных этиологических факторов: физических, химических, биологических. Различаем физиологические и патологические лейкоцитозы.

Физиологические лейкоцитозы возникают в физиологических условиях, например, у новорожденных, беременных, после тяжелого физического труда и др.

Патологические лейкоцитозы могут быть *инфекционной природы* (например, при менингите, скарлатине, пневмонии и др.), *воспалительной* – при различных воспалительных заболеваниях, *экзогенной токсической* – при интоксикациях бензолом, анилином, *эндогенной токсической* – при уремии, диабетической коме и др., *постгеморрагической* – возникающей после острого кровотечения.

Патогенез. Лейкоцитоз может развиваться посредством следующих патогенетических механизмов:

а) *лейкоцитоз вследствие усиления лейкоцитопоэза* с выходом лейкоцитов в сосудистое русло в результате активации тканевого гранулопоэтина, индукторных факторов, которые ускоряют выход лейкоцитов в кровоток или в результате снижения синтеза некоторых ингибирующих факторов, которые блокируют митоз на уровне миелоцитов. В этих ситуациях растет как число пролиферативных клеток, так и число дифференцированных клеток, а лейкоцитоз в таком случае называется *регенераторным, абсолютным лейкоцитозом*;

б) *лейкоцитоз путем бластоматозной активации лейкоцитопоэза* возникает в случае действия канцерогенных факторов с развитием лейкоза; лейкоцитоз в этом случае является лишь следствием увеличения количества как лейкоцитов, которые размножаются нормальным путем, так и бластных клеток с выходом последних в периферическую кровь;

в) *лейкоцитоз в результате перераспределения лейкоцитов* в сосудистом русле возникает транзиторно и не сопровождается усилением лейкопоэза и увеличением числа незрелых лейкоцитов; иногда определяется локальное увеличение числа лейкоцитов, например, в микрососудах легких, кишечника, печени в случае травматического и анафилактического шока;

г) *лейкоцитоз в результате гемоконцентрации* представляет собой следствие дегидратации организма, возникающей, например, при диарее, неукротимой рвоте, полиурии и др.

В зависимости от вида лейкоцитов, за счет которых преимущественно имеет место увеличение общего количества лейкоцитов, выделяют: *нейтрофильные, эозинофильные, базофильные, лимфоцитарные и моноцитарные лейкоцитозы* (схема 31.19).

Нейтрофильные лейкоцитозы (нейтрофилия) – это увеличение количества нейтрофилов в периферической крови в абсолютных цифрах выше максимально допустимого нормального значения (6000-6500 лейкоцитов в 1 мкл), а в лейкограмме нейтрофилии составляют выше 65% от общего количества лейкоцитов.

Нейтрофилия возникает при интоксикациях эндогенной природы, острых воспалительных процессах, гипоксии, инфаркте миокарда, пневмонии, скарлатине, дифтерии и др.



Механизм возникновения нейтрофилии объясняется действием различных этиологических факторов, которые обусловливают усиление синтеза лейкопоэтинов, а в результате происходит реактивная гиперплазия клеток гранулоцитарной серии с увеличением процессов дифференцировки и созревания гранулоцитарных клеток и выходом нейтрофильных гранулоцитов из костномозговых депо в периферическую кровь.

Интенсивная пролиферация приводит к увеличению количества метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов в периферической крови. В связи с этим, особое значение имеют так называемые ядерные сдвиги “влево” и “вправо”, характерные для нейтрофильного лейкоцитоза.

Увеличение количества незрелых, промежуточных нейтрофилов (миелоцитов, метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов) в периферической крови считается ядерным сдвигом “влево”, а увеличение количества сегментоядерных и полисегментоядерных нейтрофилов носит название ядерного сдвига “вправо”.

Нейтрофильный лейкоцитоз с умеренным ядерным сдвигом “влево”

гипорегенеративного типа – характеризуется умеренным лейкоцитозом (12 000 - 15 000 лейкоцитов в 1 мкл), с одновременным увеличением процента палочкоядерных нейтрофилов в лейкоцитарной формуле (более 5 - 6%); возникает, например, при воспалительных процессах.

Нейтрофильный лейкоцитоз с выраженным ядерным сдвигом “влево” регенеративного типа характеризуется выраженным лейкоцитозом (15 000 - 18 000 лейкоцитов в 1 мкл крови), увеличением в лейкоцитарной формуле процента палочкоядерных нейтрофилов (более 6 - 8%) и метамиелоцитов (более 2 - 4%); возникает при гнойных воспалительных процессах.

Нейтрофильный лейкоцитоз с очень выраженным ядерным сдвигом “влево”

гиперрегенеративного типа - характеризуется выраженным ростом общего числа лейкоцитов (30 000 - 40 000 в 1 мкл). В лейкоцитарной формуле палочкоядерные нейтрофины составляют более 6 - 8%, метамиелоцитов - более 2 - 4% и миелоцитов 2 - 3%; более того, в мазке крови определяется токсическая грануляция цитоплазмы нейтрофилов. Такой тип называется *лейкемоидной реакцией миелоидного ряда*.

Лейкемоидные реакции характеризуются значительным увеличением как общего количества лейкоцитов, так и числа незрелых форм лейкоцитов (*промиелоцитов, миелоцитов*). Лейкемоидные реакции схожи с изменениями возникающими при

лейкозах, но, в отличие от последних, они исчезают после устранения этиологического фактора.

Этиология. Лейкемоидная реакция миелоидного ряда возникает под действием вирусов, микроорганизмов, биологически активных веществ, высвобождающихся при иммунных или аллергических реакциях. Чаще лейкемоидная реакция миелоидного ряда возникает при инфекционных болезнях, паразитарных инвазиях, септицемии, ревматизме, тяжелых интоксикациях, представляя собой лишь гематологический симптом данных патологий.

Механизм развития может быть объяснен возникновением очага реактивной гиперплазии в лейкопоэтической ткани со стимуляцией лейкопоэза, вследствие увеличения синтеза лейкопоэтина либо уменьшения синтеза факторов, ингибирующих пролиферацию.

Различают несколько типов лейкемоидных реакций.

Лейкемоидная реакция гранулоцитарного ряда встречается чаще при септицемии, туберкулезе, скарлатине, дифтерии, пневмонии, гнойных процессах, коллагенозах и др.

Соответственно типу клеток, которые выходят в периферическую кровь, различают лейкемоидные реакции *промиелоцитарные, миелоцитарные и лимфоцитарные*.

Лейкемоидная реакция эозинофильного типа встречается при аллергических болезнях, псориазе, аскаридозе, иммунных и аутоиммунных заболеваниях – состояниях, когда в периферической крови циркулирует большое количество гистамина, других биологически активных веществ, что приводит к усилению продукции стимуляторов эозинофилопоэза.

Лейкемоидная реакция моноцитарного типа встречается при хронических болезнях: туберкулезе, сифилисе, пиелонефrite и др.

Лейкемоидная реакция лимфоцитарного типа встречается при инфекционном мононуклеозе, агрессивном хроническом гепатите, коллагенозах.

Следует отметить, что лейкемоидные реакции не нуждаются в специальном лечении, поскольку изменения в периферической крови исчезают после лечения соответствующего заболевания.

Нейтрофильный лейкоцитоз с ядерным сдвигом “влево” регенеративно-дегенеративного типа характеризуется умеренным ростом количества палочкоядерных нейтрофилов, метамиелоцитов и наличием миелоцитов.

Общее количество лейкоцитов увеличено, а количество зрелых нейтрофилов – снижено. В мазке крови определяется ядерный пикноз, вакуолизация цитоплазмы, токсическая грануляция.

Подобный лейкоцитоз определяется при тяжелых интоксикациях.

Нейтрофильный лейкоцитоз с ядерным сдвигом “вправо” дегенеративного типа характеризуется отсутствием или значительным снижением молодых нейтрофилов (метамиелоцитов и палочкоядерных нейтрофилов) ассоциированным с наличием в мазке крови большого количества зрелых и гигантских нейтрофилов.

В нейтрофилах определяется вакуолизация цитоплазмы и гиперсегментация ядер (5 - 6 и более сегментов), что отражает снижение активности костного мозга, будучи одновременно характерным гематологическим признаком пернициозной анемии, лучевой болезни и других патологий с дегенеративным характером.

Следовательно, нейтрофильные лейкоцитозы отражают микробную этиологию патологии, а при тяжелых интоксикациях свидетельствуют о степени деструктивных изменений.

Эозинофильный лейкоцитоз (эозинофилия) представляет собой увеличение абсолютного числа эозинофилов более 700 в 1 мкл крови.

Эозинофилия - это специфическая реакция организма на проникновение гетерогенных белков, которая ограничивает повреждения, вызванные иммунными комплексами. Например, гистаминаза, выделяемая эозинофилами, расщепляет гистамин, фофослипаза D - тромбоцитактивирующий фактор, арилсульфаза В - медленно действующее вещество анафилаксии.

Самые активные химиотактические факторы для эозинофилов – это комплексы антиген-антитело. Химиотактическим действием обладают также протеолитические ферменты, фибрин и гистамин. Эозонифилы действуют аналогично нейтрофилам при стимуляции фрагментами комплемента C5, C6, C7, а также IgG1.

Следовательно, эозинофилия отражает аллергическую гиперреактивность, и выявляется, как правило, при аллергических болезнях, паразитарных инвазиях, коллагенозах, недостаточности надпочечников, инфаркте миокарда (период выздоровления), алиментарной аллергии, хроническом миелоидном лейкозе, при назначении антибиотиков, сульфаниламидов и др.

Базофильный лейкоцитоз (базофилия) представляет собой увеличение абсолютного количества базофилов в крови более 150 в 1 мкл. Базофилия сопровождает, как правило, повышенный уровень IgE; встречается при хроническом миелоидном лейкозе, полицитемии, пернициозной анемии, гипотиреозе, сахарном диабете, остром гепатите (желтушный период) и др.

Уменьшение количества базофилов в периферической крови отмечается в стрессовых состояниях, гипертиреозах, при назначении кортикостероидов.

Лимфоцитоз представляет собой увеличение абсолютного количества лимфоцитов выше максимальных нормальных значений – 3 200 в 1мкл (абсолютный лимфоцитоз).

Первичный абсолютный лимфоцитоз постоянно встречается при опухолевых изменениях лимфоидной серии – хроническом лимфоидном лейкозе, неходжкинских и ходжкинских лимфомах, при которых, наряду с количественными изменениями лимфоцитов встречаются и клеточный атипизм последних.

Вторичный абсолютный лимфоцитоз (реактивный) может встречаться при вирусных инфекциях (например, инфекционном мононуклеозе, коклюше), при которых лимфоцитоз ассоциирован с моноцитозом. Подобный реактивный умеренный лимфоцитоз наблюдается и при других острых инфекционных болезнях (например, эпидемическом паротите, ветрянке, краснухе, кори и др.), при хронических инфекционных болезнях (туберкулезе, токсоплазмозе, бруцеллезе, сифилисе и др.), при некоторых нарушениях метаболизма (рахит, гипертиреоз).

Увеличение или уменьшение абсолютного содержания какого-либо вида лейкоцитов в 1 мкл крови называют соответственно абсолютным лейкоцитозом или абсолютной лейкопенией

Увеличение или уменьшение процентного содержания того или иного вида лейкоцитов в лейкоцитарной формуле, но без соответствующих изменений абсолютного содержания лейкоцитов, носит название относительного лейкоцитоза или относительной лейкопении.

Таким «относительный лимфоцитоз» (мнимый) наблюдается тогда, когда общее количество лейкоцитов ниже нормальных значений (нейтропения, агарнулоцитоз). При этом процент лимфоцитов в лейкоцитарной формуле увеличивается за счет уменьшения количества других лейкоцитов, например нейтрофилов. Абсолютное количество лимфоцитов в таких случаях не превышает 3000 в 1 мкл. Относительный лимфоцитоз встречается при вирусных заболеваниях, брюшном тифе и др., и он отражает угнетение гранулопоэза.

Моноцитоз представляет собой увеличение абсолютного количества моноцитов более 800 в 1 мкл. Моноцитоз часто встречается при различных специфических опухолях (моноцитарные и миеломоноцитарные лейкемии), при хронических миелопролиферативных заболеваниях (эссенциальная тромбоцитопения, полицитемия, миелоидная метаплазия и др.)

Как правило, моноцитоз отражает состояние , при котором стимулирована костномозговая продукция моноцитов. Например, эндотоксины, опухолевые антигены и иммунные комплексы могут стимулировать лимфоциты Т и/или макрофаги с образованием колониестимулирующего фактора (КСФ), который способствует дифференциации моноцитов из костномозговых предшественников. Подобный механизм объясняет развитие моноцитоза, который сопровождает инфекционные болезни.

Моноцитоз встречается при гранулематозных инфекциях (туберкулез, гистоплазмоз), листериозе, сыпном тифе, паратифе, сифилисе, грибковых инфекциях, паразитарных инвазиях и др., при которых моноциты вовлечены в процесс фагоцитоза.

Умеренный моноцитоз устанавливается у пациентов с системной красной волчанкой, также при некоторых заболеваниях желудочно-кишечного тракта и печени (язвенный колит, региональный энтерит, гранулематозный колит, цирроз и др.).

Моноцитоз является признаком выздоровления после острых инфекций, при хронических нейтропениях, при агранулоцитозе, аутоиммунных гемолитических анемиях, в которых эритроциты, загруженные антителами, разрушаются макрофагами селезенки; в крови наблюдаются моноциты с фагоцитировавшими эритроцитами.

31.3.2.2. Лейкоцитопении

Лейкоцитопения представляет собой уменьшение количества лейкоцитов ниже минимальных значений 3000 - 4000 лейкоцитов в 1 мкл крови. Лейкоцитопения может возникнуть вследствие недостаточного синтеза лейкопоэтина или в результате недостатка пластических факторов, необходимых для лейкоцитопоэза (недостаток белков, цианкобаламина, фолата и др.).

Снижение лейкоцитопоэза отмечается при действии ионизирующего излучения, опухолевых метастазах, медикаментозной аллергии и др. Снижение лейкопоэза, как и его увеличение, в определенных условиях может охватывать все серии лейкоцитов, или избирательно, одну из них. Например, под действием ионизирующего излучения происходит разрушение всех лейкоцитов, в то время как при длительном употреблении некоторых медикаментов, в особенности из группы салицилатов (бронфен, ибобронфен и др.), возникает агранулоцитоз как результат селективного повреждения гранулоцитарной серии.

Самой часто встречаемой является *нейтропения* – уменьшение абсолютного числа нейтрофилов в периферической крови ниже 2000 в 1мкл крови. В случае, когда это снижение достигает значений 200 – 300 нейтрофилов в 1 мкл крови, одновременно с отсутствием эозинофилов и базофилов, говорят об *агранулоцитозе*.

Нейтропении могут возникнуть вследствие:

- а) угнетения гранулопоэза,
- б) лизиса нейтрофилов в сосудистом русле,
- в) перераспределения нейтрофилов в различных секторах организма.

Нейтропения, обусловленная снижением гранулопоэза. Развитие этого типа нейтропений связано с нарушением пролиферации, дифференциации и созревания стволовых клеток (*stem*). Может возникнуть при раке с метастазами в костный мозг, при миелотоксическом действии некоторых физических и химических агентов (например, при больших дозах ионизирующего излучения, бензенов, цитостатиков) – все они приводят к костномозговой гипо- или аплазии. Нейтропении, обусловленные снижением гранулопоэза, встречаются при интоксикациях мышьяком, ртутью, золотом и др.

В некоторых условиях, нейтропения вызвана недостатком некоторых специальных факторов, необходимых для пролиферации и дифференциации (например, недостаток белков, аминокислот, витамина В₁₂, фолата). В тяжелых случаях (например, при пернициозной анемии, апластической анемии), нейтропения может сопровождаться тромбоцитопенией и тяжелой эритрцитоопенией.

Нейтропения, обусловленная лизисом нейтрофилов, может возникнуть при различных патологиях, сопровождаемых гиперспленизмом (например, цирроз печени, внутриклеточные гемолитические анемии), при действии некоторых токсических и инфекционных факторов, иммунных комплексов, антилейкоцитарных антител и др.

Нейтропения вследствие перераспределения лейкоцитов может встречаться при массивном повреждении мягких тканей, например, при травматическом шоке, перитоните, плеврите когда имеет место выход большого количества лейкоцитов из сосудистого русла

в ткани. Перераспределение лейкоцитов в различных регионах сосудистого русла носит временный характер.

Эозинопения – это уменьшение абсолютного количества эозинофилов в периферической крови ниже минимальных значений – 200 - 250 в 1мкл крови. Эозинопения может встречаться при адренокорикостероидной гиперактивности во время хирургических вмешательств, при травмах, тяжелой физической нагрузке, а также после длительного применения глюкокортиковидов, которые обладают способностью ингибировать созревание эозинофилов в костном мозге. Уменьшение количества эозинофилов в периферической крови может встречаться в инкубационном периоде инфекционных болезней, при воспалительных процессах, острой пневмонии, инфаркте миокарда и др. В этих условиях восстановление количества эозинофилов вслед за эозинопенией отражает начало выздоровления.

Агранулоцитоз представляет собой гематологический синдром, характеризующийся значительным уменьшением или отсутствием зернистых лейкоцитов в периферической крови.

Может быть *первичным*, например, при апластической анемии и *вторичным*, возникающим под миелотоксическим действием некоторых медикаментов – цитостатиков и антибиотиков, которые снижают пролиферативную активность в гранулоцитарной серии с возникновением тяжелых гранулоцитопений, иногда ассоциированных с тромбоцитопенией и анемией.

Агранулоцитоз может быть следствием образования антилейкоцитарных антител (агглютининов, лизинов). Некоторые медикаменты образуют комплексы антиген-антитело на мемbrane лейкоцитов с их последующим разрушением.

Моноцитопения – представляет собой уменьшение абсолютного количества моноцитов ниже минимальных значений - 270 в 1 мкл крови. Снижение моноцитов ниже 150 в 1 мкл крови встречается при костномозговой аплазии, некоторых лейкемиях, а также у пациентов, проходящих терапию глюкокортикоидами. Моноцитопения приводит к увеличению чувствительности организма к грибковым инфекциям, микобактериям и некоторым микроорганизмам (по отношению к которым моноциты играют защитную роль), отражая снижение фагоцитарного ответа.

31.3.2.3. Гемобластозы.

Гемобластозы представляет собой группу опухолей, развивающихся из гематопоэтических клеток. В основе развития гемобластозов лежит блокирование дифференциации и нарушение созревания лейкоцитов.

Нарушение созревания с усиливанием лейкопоэза опухолевой природы возникает под действием канцерогенных факторов, которые могут вызвать тяжелые нарушения в процессах мультипликации и дифференциации гематопоэтических клеток, которые вызывают неконтролируемую пролиферацию атипичных клеток с ограниченной способностью к мaturизации. Выход незрелых лейкоцитов из костного мозга в периферическую кровь объясняется изменением проницаемости костномозгового барьера.

Гемобластозы, при которых костный мозг повсеместно инвазирован опухлевыми клетками, происходящими из гематопоэтической ткани и которые обуславливают диффузное поражение костного мозга, носят название *лейкозов*.

31.3.2.4. Лейкозы

Лейкозы представляют собой генерализованное поражение гематопоэтической системы опухолевой природы, проявляющееся избыточной пролиферацией гематопоэтической ткани (*гиперплазия*), утратой способности к дифференцировке, созреванию гематопоэтических клеток (*анаплазия*) и инвазией негематопоэтических органов опухлевыми клетками (*метаплазия*).

В различных литературных источниках сохранился устаревший термин – лейкемия, считавшийся синонимом лейкоза. Но этот термин отражает лишь лишь инвазию периферической крови бластоматозными лейкоцитарными клетками. Использование этого термина, по мнению А. Воробьева, является некорректным, поскольку к лейкозам относятся опухоли, состоящие не только из лейкоцитов, но и из эритрокариоцитов, мегакариоцитов, более того, инвазия периферической крови лейкоцитами не является обязательным критерием лейкозов.

Этиология лейкозов, как и других опухолей, всесторонне изучена, но однозначно не определена. В настоящее время существуют различные теории относительно развития лейкозов.

А. Воробьев, анализируя роль этиологических факторов в возникновении лейкозов, выдвигает идею, что любая конкретная форма лейкозов может быть обусловлена как экзогенными факторами, так и предрасположенностью организма, или комбинацией этих факторов. Более того, эти факторы сами по себе не вызывают лейкоз, а обуславливают повышенную мутагенность клеток, приводя к развитию специфических мутаций и образованию новых мутантных клонов.

Патогенез лейкозов включает в себя следующие процессы:

- A). опухолевый атипизм;
- B). клональное происхождение;
- B). опухолевое развитие (рост) лейкозов.

А. **Опухолевый атипизм.** Первым процессом в патогенезе лейкозов является трансформация нормальной генетической программы клетки в атипичную опухолевую программу, обусловленную изменениями в геноме под действием канцерогенных факторов. При лейкозах, нормальные клетки гематопоэтической ткани замещаются лейкозными клетками. Эти клетки лишь схожи с нормальными, обладая измененной структурой кариотипа, что придает им опухолевый характер характер.

Основные особенности опухолевого атипизма – это *атипизм роста, структурный, биохимический, функциональный атипизм и др.*

Атипизм роста характеризуется возникновением в костном мозге патологического “омоложения” гематопоэтических клеток, обусловленного диффузным увеличением количества атипичных лейкозных бластных клеток, наряду с нормальными. Бластные лейкозные клетки лишь схожи с нормальными. Они отличаются очень высокой пролиферативной активностью, которая ассоциирована со снижением или даже полным блокированием процессов созревания.

В пунктах костного мозга около 20% костномозговых клеток являются лейкемическими “blastными” клетками. В них отмечается диссоциация между процессами матуризации ядра и цитоплазматических органелл. Отмечается наличие телец Ауэра, выраженной базофилии цитоплазмы, интенсивной азурофильтной грануляции, в то время как дифференцировка вторичных грануляций нарушена.

Периферическая кровь характеризуется комплексом изменений:

1. **Инвазия** периферической крови бластными клетками, возникшая в результате усиления пролиферации атипичных лейкозных клеток и увеличения выхода клеток из костного мозга, как результат повышенной проницаемости гистогематического барьера.

Появление лейкемических (blastных) клеток в периферической крови с уверенностью свидетельствует об установлении лейкоза, а наводнение периферической крови бластными клетками отражает развитие острой формы лейкоза.

В зависимости от общего количества лейкоцитов, а также количества бластных клеток в периферической крови, различают следующие формы лейкозов:

- **лейкемический лейкоз**, характеризующийся увеличением в периферической крови общего количества лейкоцитов свыше 100 000 в 1 мкл, в сочетании с очень большим количеством бластных клеток;

- **сублейкемический лейкоз**, характеризуется увеличением в периферической крови общего количества лейкоцитов до 80 000 в 1 мкл, ассоциированным с большим количеством бластных клеток;

- лейкоцитопенический лейкоз – характеризуется снижением общего количества лейкоцитов в периферической крови ниже 5000 в 1 мкл, ассоциированным с наличием бластных клеток;

- аллейкемический лейкоз – характеризуется нормальным количеством лейкоцитов – 5000-6000 в 1 мкл, при котором в периферической крови бластные клетки не определяются, но в костном мозге определяется большое количество атипических лейкоцитов и бластных клеток.

2. Наличие так называемого "*Niatus leicemicus*" – гематологического симптома острого миелобластного лейкоза, характеризующегося инвазией периферической крови бластными клетками наряду со зрелыми клетками, но отсутствием промежуточных форм (например, присутствуют миелобласты и сегментоядерные нейтрофилы, а промиелоциты и миелоциты отсутствуют), это явление отражает нарушение дифференцировки лейкозных клеток с блокированием их матуризации.

3. Эозинофильно-базофильная ассоциация – гематологический симптом хронического миелоидного лейкоза, характеризующийся одновременным увеличением количества эозинофилов и базофилов в периферической крови; это явление отражает общие процессы происходящие в миелоидной серии, затрагивающие также и процессы матуризации эозинофилов и базофилов.

4. Наличие так называемых отпечатков Боткина-Гумпрехта – специфические остатки ядерного хроматина, выявляемых в мазке крови у больных хроническим лимфоидным лейкозом; это является следствием снижения резистентности ядер лимфобластных клеток к действию механических факторов.

5. Азурофильтная зернистость и тельца Ауэра – крупная и многочисленная азурофильтная зернистость расположенная в цитоплазме нейтрофилов; гранулы имеют форму палочек, схожих с кристалликами. Это является характерным симптомом острого миелобластного лейкоза.

Структурный атипизм представляет собой изменения на уровне клетки (изменение формы и величины, размеров ядра, соотношения размеров ядра и цитоплазмы) – это клеточный атипизм. С другой стороны изменяется соотношение количества лейкозных и других гематopoэтических клеток, существующих при данном типе лейкоза – это тканевой атипизм. Например, при остром миелобластном лейкозе выделяются три популяции патологических клеток:

- нейтрофилы, содержащие только азурофильтную грануляцию, но не образующие специфическую вторичную зернистость;
- нейтрофилы, содержащие только специфическую вторичную зернистость, но без азурофильтной зернистости;
- нейтрофилы, содержащие оба типа зернистости (специфическую вторичную зернистость и азурофильтную зернистость), но не содержащие пероксидазы.

Все это подтверждает тот факт, что при остром миелобластном лейкозе происходит нарушение нормальной дифференцировки нейтрофилов.

Структурный атипизм может зависеть от изменений, возникающих на уровне генома с нарушением синтеза нуклеиновых кислот, белков, липидов и других пластических компонентов. Например, в миелобластах (до завершения фазы S митотического цикла) нарушается синтез ДНК – характерный признак острого и хронического лейкозов.

Биохимический атипизм при остром миелобластном лейкозе характеризуется нарушением синтеза определенных ферментов, например кислой фосфатазы, миелопероксидазы с нарушением тех метаболических процессов, в которых участвуют эти ферменты.

При лимфолейкозе атипические В-лимфоциты могут синтезировать *аномальные* (лишенные бисульфидных связей), структура и состав которых отличаются от нормальных иммуноглобулинов (*парапротеинемия*).

При лейкозах возникает *диспротеинемия* – изменение соотношения между альбуминами и глобулинами плазмы крови с преобладанием иммуноглобулинов, синтезируемых лейкозными клетками. Все эти изменения можно объяснить мутациями в

атипических лимфоцитах и экспрессией некоторых мутантных генов, ответственных за синтез качественно измененных белковых молекул - все это приводит к нарушению метаболизма.

Функциональный атипизм при лейкозах представляет утрату лейкозными клетками специфических функций. Это проявляется снижением фагоцитарной активности, нарушением механизмов реализации гуморального и клеточного иммунитета с возникновением у данных больных иммунодефицитных состояний, сопровождаемых выраженным снижением антиканцерогенной и противоинфекционной резистентности.

Дисфункция лейкозных клеток является результатом нарушения процессов мaturизации лейкоцитов, отражая вместе с тем и атипизм дифференцировки бластоматозных клеток, который характеризуется как снижением активности и изменением структуры лейкоцитарных ферментов (*энзимопатии*), так и изменениями мембраны клеток (*мембранопатии*). Более того, совокупность изменений вызванных, опухолевым атипизмом обуславливает и возникновение различных неспецифических проявлений лейкозов.

Воспаление у больных лейкозом развивается с преобладанием альтернативных, экссудативных, ульцерогенных и даже некротических процессов. Подобное течение воспаления при лейкозах объясняется выраженным подавлением иммунных механизмов, подавлением синтеза антител, увеличением проницаемости сосудов и др., возникающими в результате образования экстрамедуллярных очагов гематопоэза.

Лихорадка, возникающая при лейкозах, может быть объяснена высвобождением вторичных пирогенов (интерлейкина-1), в результате интенсивного лизиса атипичных лейкоцитов, и/или в результате длительного персистирования респираторных и мочеполовых инфекций, изъязвлений полости рта и др.

Геморрагический синдром при лейкозах обусловлен тромбоцитопениями, а иногда он возникает вследствие интрамуральных метастазов, которые приводят к снижению прочности сосудов и развитию кровотечений.

Анемия и тромбоцитопения являются следствием подавления нормального гематопоэза, которое объясняется следующими механизмами:

- интенсивным использованием лейкозными бластными клетками веществ, необходимых для эритроцитопоэза (например, фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и др.);
- снижением пролиферативной активности эритроидных клеток (лейкозные бластные клетки ингибируют эритроцитопоэз);
- возникновением гемолиза (лейкозные клетки стимулируют образование антиэритроцитарных антител и лимфоцитов Т-киллеров).

При лейкозах может возникнуть *гипокоагуляция крови*, обусловленная тромбоцитопенией, анемией и нарушением гемостатических свойств тромбоцитов, вызванными лейкозными бластными клетками.

В. Клонобразование представляет собой второй механизм развития лейкозов. Оно подразумевает, что лейкозные клетки представляют собой определенные клоны – клеточные колонии, происходящие от одной мутантной клетки, и обладающие её специфическими свойствами. Они происходят от стволовой клетки, легко проникают в периферическую кровь и могут образовывать колонии в любом участке гематопоietической ткани.

Образование колоний обуславливает метастазирование непосредственно после возникновения опухолевого процесса, но это явление остается незамеченным. Например, в случае рака или саркомы, метастазирование происходит только в поздних стадиях последних.

Существуют убедительные данные о том, что в основе лейкозов лежит не нарушение активности гематопоietической системы, и даже не нарушение мaturизации нормальных клеток, а лишь возникновение одной мутантной клетки, от которой затем происходит множество опухолевых клеток, то есть одного лейкозного клона.

В. Опухолевый рост является третьей важной особенностью в развитии лейкозов. В основе опухолевого роста лежит высокая хромосомная вариабельность лейкозных клеток,

что приводит к возникновению новых мутантных клеток из первичного опухолевого клона. Все это обуславливает разнообразие свойств соответствующей опухоли.

Был продемонстрирован факт, что от момента первичного повреждения клетки, до преобразования её потомков в опухолевые клетки, необходимо возникновение ряда повторных изменений в генетическом аппарате клетки.

Следовательно, опухолевый рост включает в себя механизм роста, усиления злокачественного характера опухолевого процесса.

Гемобластозы, как правило, в своем развитии проходят две фазы:

a) моноклональная, названная доброкачественной формой лейкоза (легкая форма) и *б) поликлональная* – злокачественная форма (тяжелая форма).

Различаем следующие закономерности опухолевого роста:

- 1) трансформация моноклонального лейкоза в поликлональный;
- 2) трансформация аллейкемического лейкоза в лейкемический;
- 3) метастазирование экстрамедуллярных гемобластозов в костный мозг;
- 4) метастазирование лейкозных клеток в ткани удаленные от гематопоэтических органов и в экстрамедуллярные органы;
- 5) подавление нормального гематопоэза с возникновением анемии, тромбоцитопении и лейкопении;
- 6) замещение дифференцированных клеток бластными клетками отражает переход аллейкемического лейкоза в лейкемический;
- 7) утрата цитохимической специфичности бластных клеток; это делает невозможным выявление бластных клеток цитохимическими реакциями;
- 8) изменение формы ядра бластных клеток – от округлой до бесформенной с большей поверхностью;
- 9) экстрамедуллярное метастазирование гемобластозов отражает возникновение нового клона из лейкозных клеток;
- 10) резистентность лейкоза к лечению цитостатиками отражает переход моноклональной формы в поликлональную; при этом возникает качественно новый этап (более тяжелый, более злокачественный) в развитии этой опухоли.

Таким образом, опухолевый рост представляет собой качественные изменения, возникшие в структуре лейкозных клеток как результат повышенной изменчивости генетического аппарата, что приводит к развитию опухолевой формы поликлональности и отбору наиболее автономных новых мутантных клонов.

Следовательно, цитогенетические данные, подтвердившие хромосомные изменения в лейкозных клетках, экспериментальные данные, продемонстрировавшие передачу ДНК от лейкозной клетки к нормальной клетке с преобразованием последней в лейкозную, а также развитие согласно закономерностям опухолевого роста, приводят к выводу о том, что в патогенезе лейкозов главную роль играют генетические мутации.

Речь идет о специфических мутациях (характерных для каждой формы лейкоза отдельно), обусловливающих с одной стороны пролиферацию клеток, а с другой стороны этапы дифференцировки гематопоэтической ткани.

Такие специфические мутации могут возникнуть только в случаях, когда имеет место повышенная мутагенная активность нормальных клеток под влиянием ионизирующего излучения, химических факторов, вирусов или даже генетических дефектов гематопоэтических клеток.

В свою очередь нестабильность генотипа опухоли приводит к тому, что повторные мутации ведут к селекции и развитию новых клонов, обладающих новыми свойствами. В начале возникает моноклональная пролиферация, факт, свидетельствующий о развитии доброкачественного лейкоза. Позже в лейкозных клетках вновь возникают специфические мутации, приводящие к появлению автономных мутантных клонов – субклонов, развивается поликлональная пролиферация, устанавливается опухолевый рост и злокачественный лейкоз.

Классификация лейкозов

Некоторые гематологи классифицируют гемобластозы на: а) лейкозы и б) гематосаркомы.

В основе этой классификации лежит происхождение лейкозов из гематопоэтических клеток костного мозга, а гематосарком - из экстрамедуллярных гематопоэтических клеток.

Кроме того, гематосаркомы характеризуются локальным типом роста, клетки не распространяются по гематопоэтической системе до появления метастазов. Поскольку неопластическое происхождение идентично для обоих типов опухолей, другие авторы считают, что обе группы могут носить название лейкозов.

В основе современной классификации лейкозов лежит множество критериев. Фактически единой классификации лейкозов еще не существует, однако можно перечислить следующие критерии:

- а) *морфология типа клеток*, которые составляют клеточную массу опухоли;
- б) *уровень нарушения процессов дифференцировки* лейкозных клеток - как структурный (структура ядер, ядерно/цитоплазматический индекс), так и цитохимический (специфические цитохимические реакции, согласно которым можно отличить клетки миелоидного ряда от лимфоидного ряда);
- в) *количество бластных клеток* в костном мозге и в периферической крови, иммунологический фенотип и генетические особенности этих клеток;
- г) *эволюция и степень выраженности* опухолевого роста лейкозов.

Следует отметить, что в основе классификации лейкозов на острые и хронические формы, на первом плане находится степень нарушения дифференцировки клеток в костном мозге и качественные морфологические изменения клеток, появляющихся в периферической крови, а не клиническая эволюция болезни.

Острые лейкозы

Острые лейкозы являются очень тяжелыми (злокачественными), предусматривают преобладание в костном мозге атипических бластных клеток.

По названию бластных клеток, которые преобладают в костном мозге, а также в зависимости от цитохимических свойств последних, острые лейкозы делятся на:

- а) *острые миелобластные лейкозы*
- б) *острые лимфобластные лейкозы*
- в) *острые промиелоцитарные лейкозы*
- г) *острые моноblastные лейкозы*
- д) *острые эритромиелобластные лейкозы*
- е) *острые лейкозы морфологически и химически недифференцированные и др. (схема 31.20 – расположение - горизонтальное) См. в конце текста*

Желательно чтобы схема бала здесь!)!

а) **Острый миелобластный лейкоз** является самой частой формой у взрослых. Частота варьируется от 30 до 50% от числа всех больных лейкозом.

Следует отметить тот факт, что при этой форме лейкоза процесс дифференцировки гранулоцитарной серии нарушен на уровне миелобластных клеток, он характеризуется нарушением равновесия между матуризацией ядра и органеллами цитоплазмы.

Основной симптом острого миелобластного лейкоза – это инвазия периферической крови бластными клетками (80-90%). Ядра бластных клеток содержат много ядрышек. Их цитоплазма содержит азурофильную грануляцию и тельца Ауэра. Реакция на миелопероксидазу и липиды положительна.

В костном мозге количество нормальных гематопоэтических клеток уменьшено, взамен преобладает инфильтрация лейкозными клетками.

В периферической крови определяется анемия, выраженный гранулоцитоз и тромбоцитопения – гематологические симптомы, которые отражают нарушение нормального гемоцитопоэза в костном мозге.

При этой форме лейкоза определяются очень молодые миелоидные клетки (миелобlastы), наряду со зрелыми гранулоцитами (сегментоядерными), между которыми

нет промежуточных клеток (промиелоцитов, миелоцитов, метамилоцитов), это явление называется "*hiatus leicemicus*".

б) Острый лимфобластный лейкоз характеризуется неконтролируемой пролиферацией клеток-предшественников лимфоидной серии, сопровождаемой лимфаденопатией, болезненностью костей (осалгией), увеличением лимфатических узлов и селезенки. Как правило, заболевают дети.

Различают три морфологические формы острого лимфолейкоза:

– *острый лимфобластный лейкоз клетками L₁* – это клетки, в которых ядерно/цитоплазматический индекс матуризации увеличен. Ядро имеет нормальную форму и содержит едва видимые ядрышки. Лимфобласти обладают малым диаметром, количество ядрышек снижено, вакуолизация цитоплазмы мало выражена, бластные клетки содержат полисахариды и кислую фосфатазу. Эта форма определяется у детей.

– *острый лимфобластный лейкоз клетками L₂* – клетки, в которых ядерно/цитоплазматическое соотношение матуризации не увеличено. Клетки характеризуются большими размерами сегментированного ядра и четко видимыми ядрышками. При окраске мазков суданом, липиды в цитоплазме клеток не определяются. Также отрицательны цитохимические реакции на пероксидазу и эстеразу. Гликоген находится в цитоплазме в форме гранул. Эта форма встречается у взрослых.

- *острый микролимфобластный лейкоз клетками L₃* – клетки больших размеров, овальным ядром и выраженным ядрышками. В клетках отмечается вакуолизация цитоплазмы. Эта форма встречается у детей и взрослых.

Изучение Т и В маркеров на поверхности бластных клеток сделали возможным классифицировать острые лимфобластные лейкозы на следующие формы:

а) типичная форма – положительная реакция на антисыворотку, специфическую для острого лимфобластного лейкоза;

б) клеточная форма Т – имеет маркеры Т на поверхности лимфоцитов;

в) клеточная форма В – имеет Ig на поверхности лимфоцитов В;

г) клеточная форма (0) – лимфоциты с наличием терминальной нуклеотидтрансферазой.

Специфические гистохимические особенности острого лимфобластного лейкоза заключаются в том, что в бластных клетках не определяется пероксидаза, фософолипаза, взамен, характерной является положительная реакция на гликоген, расположенный в цитоплазме в форме гранул вокруг ядра. Реакция на миелопероксидазу и липиды является строго отрицательной.

В крови определяется нормохромная анемия, высокая скорость оседания эритроцитов.

в) Острый промиелоцитарный лейкоз. В костном мозге определяются атипичные бластные клетки и очень много промиелоцитов и атипичных миелоцитов. Цитоплазма этих клеток богата грануляцией фиолетово-коричневого цвета, расположенной также и на ядре. Грануляция содержит кислые мукополисахариды. Клетки этой формы лейкоза содержат большое количество лизосом. Цитохимически эти клетки выявляются положительной реакцией на пероксидазу, кислую фосфатазу, липиды, неспецифическую эстеразу. Гликоген в цитоплазме диффузно распространен.

г) Острый монобластный лейкоз. Встречается очень редко, мало отличается от миелобластного лейкоза. В периферической крови у больных этим лейкозом определяется большое число молодых гранулоцитов. Бластные клетки имеют форму боба, с множеством ядрышек в ядре. Цитохимически выявляется положительной реакцией на пероксидазу, кислую фосфатазу, неспецифическую эстеразу.

д) Острый эритромиелоblastный лейкоз. Характеризуется гиперплазией клеток эритроидной серии, без явных признаков гемолиза. Бластные клетки происходят из клетки - предшественницы миелопоэза. Этим объясняется переход острого эритромиелоидного лейкоза в миелобластный, а реже - и в миломонобластный. В периферической крови определяется нормо- и гиперхромная анемия, без ретикулоцитоза, вместе с тем, в крови определяется лейкоцитопения и тромбоцитопения.

Хронические лейкозы

Обладают более доброкачественным течением, клеточная масса состоит из более дифференцированных клеток на разных этапах созревания, но с частичным запаздыванием созревания. Накопление клеток с разным уровнем мaturизации отражает более длительное течение моноклональной фазы.

По типу бластных клеток в периферической крови различают:

a) *Хронический миелоидный лейкоз* – характеризуется опухолевым ростом, который поражает все серии клеток костного мозга: гранулоцитарную, моноцитарную и эритроцитарную. Процесс может распространяться в печень, а в поздние стадии – в любые ткани. Следует отметить, что в костном мозге происходит инфильтрация диффузной жировой ткани миелоидными элементами, иногда атрофия лимфатической ткани, постоянно имеет место резорбция костной ткани.

В периферической крови определяется выраженный нейтрофильный лейкоцитоз 10 000, 50 000, 100 000 лейкоцитов в 1мкл. В развернутых стадиях миелоидный лейкоз приобретает злокачественные признаки: высокая истощающая лихорадка, прогрессирующая кахексия, боли в костях, выраженная анемия и слабость. Как правило, селезенка увеличена в объеме, реже увеличена печень, отмечается кровотечения, вызванные уменьшением количества кровяных пластинок в крови (рис. 31.22).

Хотя гранулоциты созревают до сегментоядерных нейтрофилов, дефект хромосомного аппарата (укорочение хромосом во второй паре с более частой транслокацией в девятую пару) приводит к уменьшению фагоцитарной способности лейкоцитов, к изменению соотношения ферментов в гранулоцитах.

Важным признаком хронического миелоидного лейкоза является наличие в лейкоцитарной формуле всего миелоидного ряда, начиная от миелобластных клеток и заканчивая сегментоядерными; в отличие от острого лейкоза, процесс созревания гранулоцитов нарушен незначительно. В периферической крови часто отмечается увеличение числа эозинофилов и базофилов – так называемая *эозино-базофильная ассоциация*.

Для хронического миелоидного лейкоза характерной является нестабильность хромосомного аппарата лейкозных клеток, которая приводит к появлению новых клеток, новых, более злокачественных клонов.

В поздние фазы происходит переход моноклональной формы в поликлональную.

b) *Хронический лимфоидный лейкоз* имеет в основе неопластическую пролиферацию лимфоидных клеток из группы В лимфоцитов. Таким образом, при хроническом лимфоидном лейкозе В-лимфоциты теряют способность дифференцироваться в плазматические клетки, что приводит к снижению синтеза иммуноглобулинов. Более того, имеет место увеличение общей лимфоцитарной массы (накопление этих клеток в крови, костном мозге, лимфатических узлах, селезенке с увеличением в объеме этих органов), все это определяет морфофункциональные основные признаки *хронического лимфоидного лейкоза*.

Атипизм лимфопролиферативного роста может быть объяснен тем фактом, что лейкозные лимфоциты функционально сильно отличаются от нормальных, принадлежа к единственной клеточной “колонии”. Эта моноклональная популяция лейкозных клеток вступает в конфликт с нормальной популяцией лимфоцитов, что вызывает разнообразные тяжелые нарушения иммунных механизмов, в результате гуморальный иммунитет значительно снижается. Все это приводит к появлению различных осложнений.

Инфильтрация костного мозга лейкозными клетками и развитие аутоиммунных реакций вызывают появление недостаточности костного мозга (анемия, гранулоцитопения и тромбоцитопения). В тяжелых случаях, миелоидная ткань в костном мозге может быть полностью замещена лейкемическим лимфоцитарным инфильтратом (*метаплазия*).

В периферической крови определяется большое количество лимфоцитов, единичные пролимфоциты, иногда лимфобlastы.

Очень часто в мазке крови определяются так называемые *тени Гумпремахта*, которые являются ничем иным, как остатками разрушенных при приготовлении мазка ядер

лимфоцитов. Костный мозг характеризуется диффузным или очаговым ростом лимфоцитов.

В фазе клинического проявления лейкоза может возникнуть аутоиммунный цитолиз, в особенности эритроцитов и тромбоцитов с исчезновением ретикулоцитов из периферической крови и очень малым процентом эритрокариоцитов в костном мозге. Таким образом, хронический лимфоидный лейкоз может диагностироваться на основе увеличенного числа лимфоцитов в периферической крови и возникновения лимфопролиферативного процесса в костном мозге.

Если имеет место массивная пролиферация лифоидных клеток, которые синтезируют патологические иммуноглобулины M с инфильтрацией костного мозга, селезенки и лимфатических узлов, в таком случае речь идет о так называемой *первичной макроглобулинемии Вальденстрома*, характеризующейся замедлением кровотока, стазом в мелких сосудах и геморрагическим синдромом. Последний обусловлен уменьшением свертываемости, возникающей в результате недостаточности функции тромбоцитов, ингибирированной макроглобулинами, образованными лейкозными лимфоцитами.

Хронический моноцитарный лейкоз характеризуется опухолевым ростом с резко увеличенным числом моноцитарных клеток в костном мозге и периферической крови. В мазке периферической крови, наряду со зрелыми моноцитами, определяются эритрокариоциты и единичные промоноциты. Характерным признаком этой формы является повышенная концентрация лизоцима в крови и моче, а также положительная реакция на *неспецифическую эстеразу*.

Хронический эритромиелоидный лейкоз характеризуется опухолевым ростом с гиперплазией красного костного мозга, наличием в периферической крови эритрокариоцитов, иногда промиелоцитов, миелоцитов, эритробластов и миелобластов. Возникает нормохромная анемия, с умеренным увеличением ретикулоцитов в периферической крови. В пунктате селезенки выявляются признаки метаплазии, большое количество эритрокариоцитов. Для хронического эритромиелоидного лейкоза характерной является положительная реакция на кислую фосфатазу.

Хронический мегакариоцитарный лейкоз представляет собой опухолевый рост преимущественно мегакариоцитарной серии. В периферической крови определяется гипертромбоцитоз (800000 – 1000000 тромбоцитов в 1 мкл, базофилия и деформированные тромбоциты. Иногда в печени может определяться миелоидная и мегакариоцитарная инфильтрация.

Неидентифицированные хронические миелоидные лейкозы. Наряду с классическими формами хронических лейкозов существует группа хронических лейкозов, которые не могут быть специфически идентифицированы. При этих формах лейкозов определяется полиморфоклеточная миелоидная гиперплазия в костном мозге и базофилия еще неизвестного механизма возникновения.

Лимфомы

Лимфомы представляют собой группу опухолей, характеризующихся локальной бластоматозной пролиферацией лимфоидной ткани.

Различаем Ходжкинские лимфомы и нон-Ходжкинские лимфомы

Ходжкинские лимфомы – также называются болезнью Ходжкина (лимфогранулематоз) – характеризуются гранулематозной пролиферацией с наличием в клеточных инфильтратах лимфатических узлов клеток Штенберга – гигантских клеток с признаками деления ядра.

В клетках Штенберга обнаружаются ядра (2-3), окруженные зоной хроматина. В основе лимфом Ходжкина лежит дисфункция лимфоцитов T, возникающая как аутоиммунная реакция в ответ на онкогенную стимуляцию (вирус), а развитие тяжелой гиперреактивности возникает вторично.

Увеличение в объеме шейных лимфатических узлов является одним из первых признаков клиники лимфогранулематоза.

Во вторую фазу болезни, в процессе пролиферации, вовлекаются лимфатические узлы, расположенные на одной стороне диафрагмы, в третью фазу – с обеих сторон диафрагмы, а в четвертую фазу происходит распространение метастазов и в нелимфоидные органы.

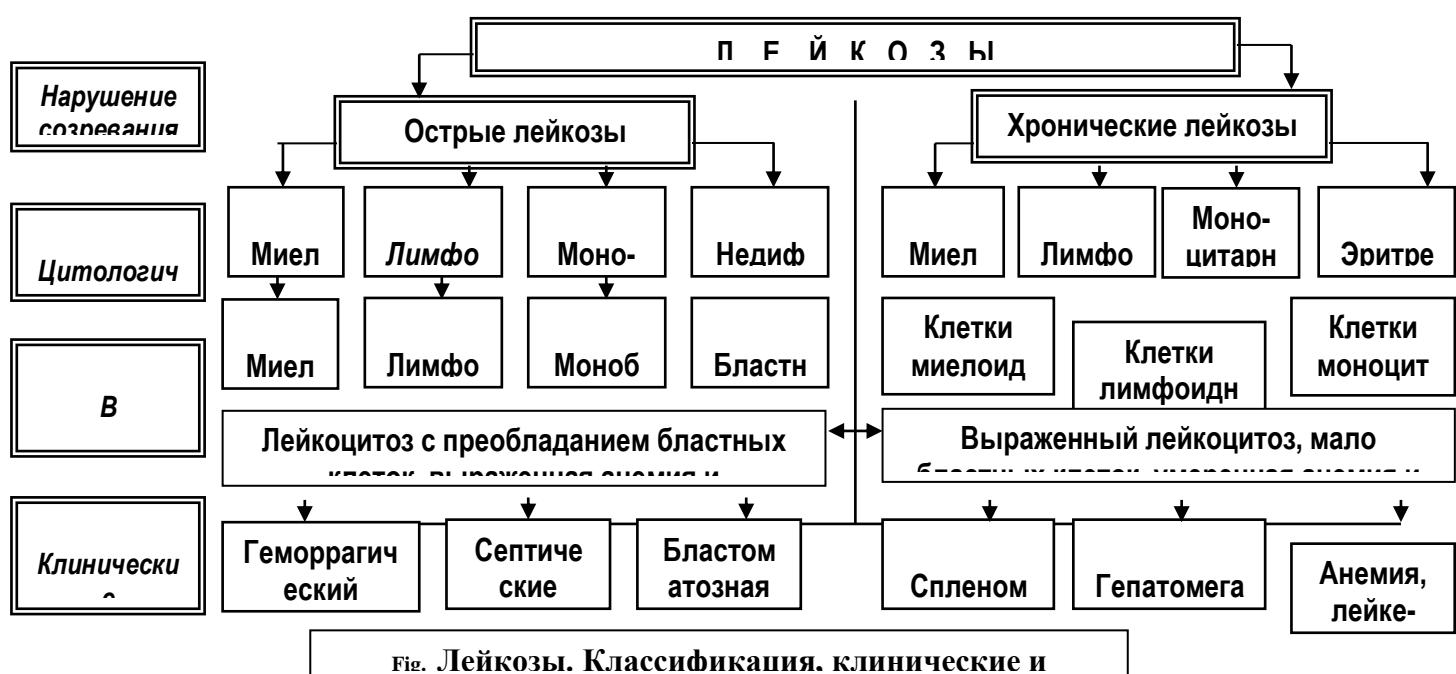
Нон-Ходжкинские лимфомы представляют собой опухоли лимфоидной и нелимфоидной природы, а также опухоли лимфатических узлов. Различают две формы, которые чаще всего встречаются.

Лимфоцитомы – это опухоли, состоящие из зрелых лимфоцитов и пролимфоцитов, происходящих из популяций клеток В и Т. Опухоль имеет структуру, идентичную с лимфатическими узлами. Лимфоцитомы считаются доброкачественными опухолями.

Лимфосаркомы – это злокачественные опухоли, состоящие из бластных клеток лимфоидной серии (лимфобластов и пролимфобластов).

Было продемонстрировано, что иммунная система играет роль и в развитии нон-Ходжкинских лимфом, поскольку эти лимфомы могут возникнуть у индивидов, которые длительное время подвергались иммунологической стимуляции или иммунносупрессивному лечению.

Внимание! Схема должна быть расположена в горизонтальном положении!



32. Патофизиология жидкостно-свертывающего равновесия

32.1. Гиперкоагуляция. Тромботический синдром.

32.1.1. Тромбоз

32.1.2. Тромботический синдром

32.2. Гипокоагуляция. Геморрагические синдромы

32.2.1. Геморрагические синдромы сосудистого происхождения

32.2.2. Гемморрагические синдромы тромбоцитарного происхождения

32.2.3. Геморрагические синдромы плазматического происхождения

32.2.4. Геморрагические синдромы, обусловленные избыточной активностью противосвертывающей системы

32.2.5. Гемморрагические синдромы, обусловленные избыточной активностью фибринолитической системы

32.2.6. Коагулопатии, обусловленные избыточным потреблением некоторых факторов свертывания

32.2.6.1. Принципы лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)

32.2.6.2. Обязательные тесты для обнаружения синдрома ДВС

Жидкостно – свертывающее равновесие представляет совокупность физиологических процессов, которые, с одной стороны, обеспечивают жидкое состояние крови (функция аутоконсервации), а с другой – останавливают кровотечение из сосудистого русла в случае его повреждения.

Жидкостно – свертывающее равновесие обеспечивается различными, очень сложными физиологическими и биохимическими процессами, но особенно, гармоничным функционированием *системы физиологического гемостаза, противосвертывающей и фибринолитической систем*.

Физиологический гемостаз представляет совокупность взаимозависимых, последовательных во времени процессов (адгезия, обратимая агрегация, необратимая агрегация, вязкостная метаморфоза и собственно коагуляция), которая реализует образование сгустка с прекращением кровотечения.

Противосвертывающая система. Запущенный процесс коагуляции, будучи ферментативным каскадом, должен обеспечить трансформацию всего количества фибриногена крови в фибри, т.е., свертывание всей крови. Все же этого не происходит благодаря тому, что существует противосвертывающая система, представленная ингибиторами свертывания - антитромбокиназой, препятствующей образованию тромбина и антитромбина, который, после образования сгустка, абсорбирует остаток тромбина и, одновременно, переводит его в неактивную форму, что препятствует процессу образования сгустков за пределами зоны повреждения сосуда.

Фибринолитическая система представлена совокупностью реакций, которые участвуют в дезинтеграции избытка сгустка (расщепляет нерастворимый полимер фибрин), остающегося неиспользованным после остановки кровотечения. Отметим, что фибринолитическая система не ограничивает осуществление гемостаза в месте нарушения целостности сосудов (в этом месте фибринолиз блокирован), более того, одновременно с окончанием процесса коагуляции, происходит растворение избытка фибрина, что ограничивает, таким образом, распространение образования сгустков во всем кровяному русле.

Эти биохимические процессы, представляют противоположные “ферментные каскады” при участии различных клеточных, тканевых и молекулярных, специфических и неспецифических факторов, катализирующих, активирующих и ингибирующих факторов, разворачивающиеся продолжительно, на отлично уравновешенном количественном уровне, реализуя жидкостно – свертывающего равновесия.

Необходимо заметить, что гемостаз и фибринолиз в физиологических условиях носят защитный характер. Временно возможно преобладание одного из этих 2 процессов, но впоследствии между ними восстанавливается равновесия. Например, гемостатический ответ преобладает при повреждении сосуда, а тромболитический – при образовании микротромба.

Физиологический гемостаз включает *первичный гемостаз*, в котором участвуют сосуды и тромбоциты, осуществляя временную остановку кровотечения посредством формирования необратимого пристеночного пластиничного тромба и *вторичного гемостаза или собственно свертывания*, осуществляемого плазматическими факторами свертывания.

Первичный гемостаз представляет первый этап в процессе тромбогенеза. Основные причины: нарушение целостности сосудистой стенки, физико-химические изменения крови и замедление кровотока.

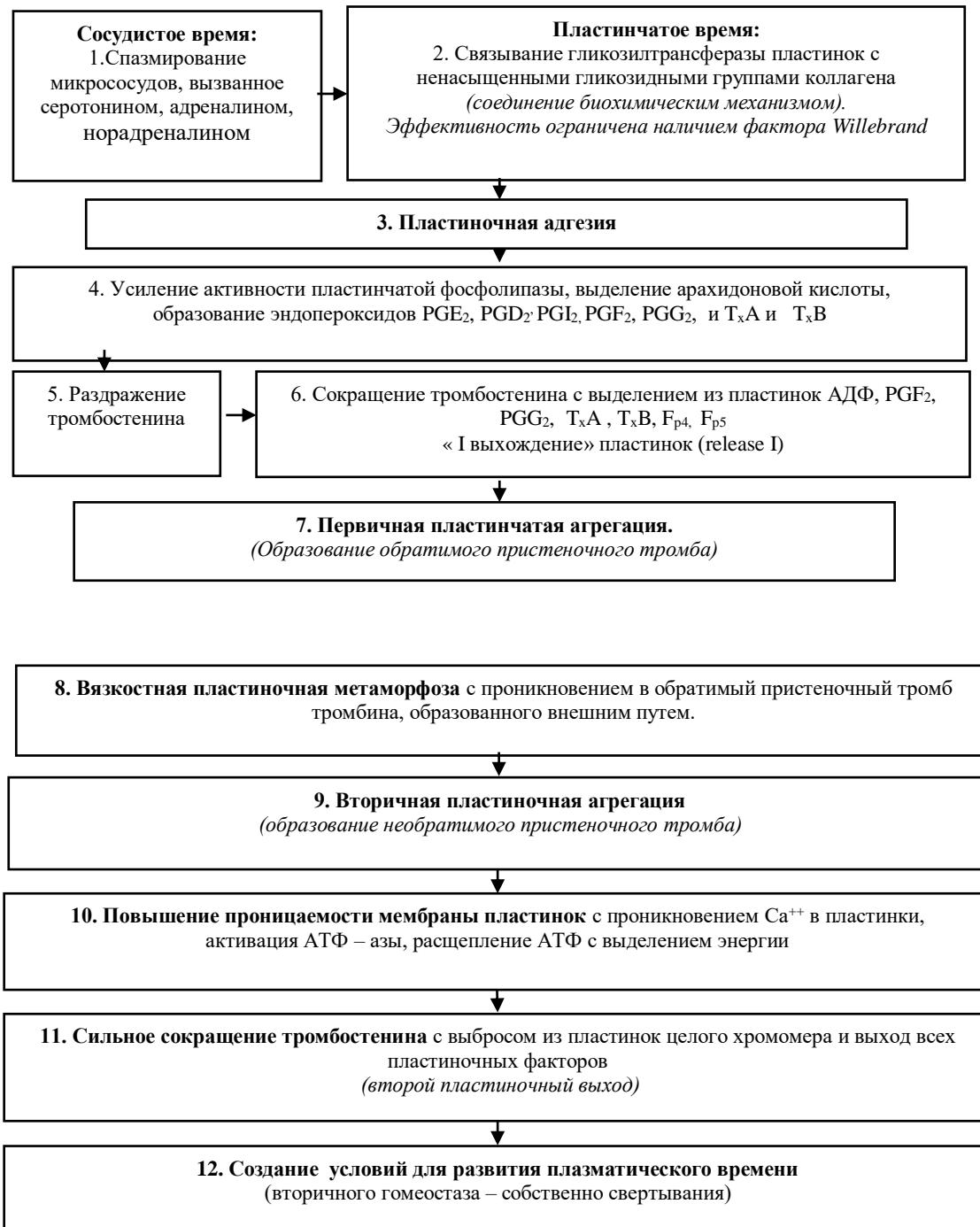
Этот динамический этап включает так называемый “сосудисто-пластиночный механизм” или “сосудисто-пластиночное время”, которое осуществляет остановку кровотечения из сосудов микроциркуляции.

Сосудистый механизм начинается с повреждения стенки капилляра, которое рефлекторно вызывает его спазм, обусловленный вазоактивными медиаторами (серотонин, адреналин, норадреналин) с замедлением кровотока в этой отдельной зоне, что уменьшает просвет сосуда с замедлением кровотока – условия, необходимые для остановки кровотечения. Сразу после спазма сосудов включается *пластиночный механизм* с адгезией тромбоцитов к открытому коллагену в месте повреждения стенки капилляра. Так как оба механизма последовательны и взаимозависимы, в некоторых литературных источниках они описываются как единый механизм – *сосудисто-пластиночный механизм*, характеризующийся адгезией и агрегацией кровяных пластинок.

Адгезия – способность пластинок приклеиваться к чужеродным поверхностям (к коллагену). В первую очередь, это происходит благодаря тому, что в месте повреждения коллаген изменяет свой электрический заряд, во вторую очередь гликозилтрансфераза с поверхности мембраны пластинок соединяется с ненасыщенными гликозидными группами коллагена (устанавливается биохимический механизм пластинчатой адгезии). Отметим, что адгезия может быть эффективной только в присутствии фактора Willebrand (часть сложной белковой молекулы VIII плазматического фактора). В результате адгезии происходит усиление активности тромбоцитарной (пластиночной) фосфолипазы, которая вызывает высвобождение *арахидоновой кислоты* из фосфолипидов мембран тромбоцитов. Посредством циклооксигеназ тромбоцитов арахидоновая кислота переходит в эндопероксиды PGG₂, RGH₂, которые, в свою очередь, образуют простогландины PGE₂, PGD₂, простациклин (PGI₂) и тромбоксаны TxA и TxB. PGG₂ возбуждает сократительный элемент пластинки (тромбостенин). Вследствие сокращения тромбостенина происходит внутреннее сокращение *пластинок* с высвобождением из них PGG₂, АДФ, пластинчатого фактора (F_{p4}). Явление названо « I выхождение» - *release I*), которое, в свою очередь, запускает процесс агрегации пластинок.

Агрегация. Под действием АДФ, PGG₂, PGF₂, тромбоксана A₂, F_{p4} и F_{p5} тромбоцитов плотно склеиваются между собой, образуя пристеночный пластиночный сгусток, процесс, названный *первичной обратимой агрегацией* (рис. 32.1а, 32.1б).

В результате первичной агрегации происходит серия физико-химических изменений тромбоцитов, известных под названием *вязкостной пластиночной метаморфозы*, характеризующейся образованием псевдоподий, дезинтеграцией, агрегацией и образованием конгломератов тромбоцитов, в которых участвует и незначительное количество тромбина, образованного внешним путем, процесс, названный *вторичной агрегацией* с образованием *необратимого пристеночного белого тромба*. Более того, вязкостная метаморфоза ведет к весьма выраженному повышению проницаемости мембранны пластинок с избыточным проникновением плазматического Ca²⁺ в пластинки, приводя к активации АТФ – азы с расщеплением АТФ и выделением энергии. Все это вызывает сильное сокращение тромбостенина, вследствие чего происходит выброс из пластинки целого хромомера с выходом всех пластиночных факторов: F_{p1}, F_{p2}, F_{p3}, F_{p6}, F_{p7}, F_{p8}, F_{p9}, процесс, названный *вторым пластиночным выходом* или так называемое « II выхождение» - *release II*). Это, впоследствии, образует *пластиночную атмосферу* – фактор, необходимый для запуска следующих этапов гемостаза – собственно коагуляции или “плазматического времени”, называемого и *вторичным гемостазом*.



Вторичный гемостаз (плазматический механизм) или ферментативная собственно коагуляция, включает следующие фазы:

- a) **активация тромбопластина;**
- б) **трансформация протромбина в тромбин под действием тромбопластина;**
- в) **трансформация фибриногена в фибрин под действием тромбина.**

Активация тромбопластина (а) и трансформация протромбина в тромбин (б) под действием тромбопластина осуществляется двумя путями:

- **внешний путь** – более быстрый путь активации тромбопластина, который длится (30-40 секунд). Он включает следующие ферментативные процессы:

1) ф. III + ф. VII + цефалин + ионы Ca^{2+} = PI – 1(промежуточный продукт – 1);

2) PI – 1 → ф. X = ф. Xa;

3) ф. Xa + цефалин = PI – 2 (промежуточный продукт – 2);

4) PI – 2 + ф. V = активный тромбопластин;

5) Активный тромбопластин переводит протромбин в тромбин.

Итак, комплекс, образованный из фактора Xa, V, + цефалин + Ca^{2+} не что иное как незначительное количество активного тромбопластина (*протромбиназы*), образованное этим путем.

Под действием этого незначительного количества активного тромбопластина в зоне повреждения сосуда из протромбина образуется такое же малое количество тромбина, определяя таким образом вязкую метаморфозу тромбоцитов с образованием *необратимого пристеночного белого тромба*.

Итак, необходимо отметить, что *тромбин*, образованный внешним путем практически не участвует в трансформации фибриногена в фибрин, последняя осуществляется внутренним путем (рис. 32.2..)

- в *н у т р е н н и й п у т* активации тромбопластина протекает намного медленнее (5-10 минут), так как он представляет цепочку ферментных процессов, катализируемых по типу каскада. Механизм активации фактора X и формирование активного тромбопластина этим путем осуществляется с участием плазматических факторов XII, XI, IX, VIII, V, F_{3p} и ионов Ca^{2+} . Он включает следующие ферментные процессы:

1) ф. XIIa + ф. XI + F_{3p} + ф. Fitzgerald = PAC (контактный продукт активации);

2) PAC → ф. IX = ф. IXa;

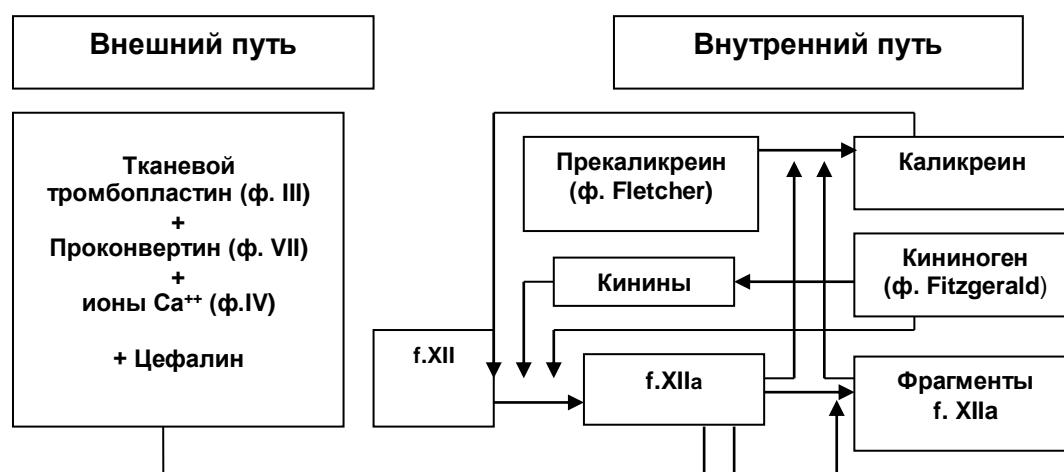
3) ф. IXa + ф. VIII + PI-1 (промежуточный продукт - 1);

4) PI-1 → ф. X = ф. Xa;

5) ф. Xa + F_{3p} = PI-2 (промежуточный продукт – 2);

6) PI-2 + ф. V = активный тромбопластин (*протромбиназа*).

Активный тромбопластин образованный внутренним путем, действуя на протромбин, превращает его в 2 молекулы тромбина, в то время как тромбопластин образованный внешним путем – только в одну молекулу.



в) трансформация фибриногена в фибрин под действием тромбина

Процесс включает следующие этапы:

- формирование мономера фибрина;
- полимеризация мономеров фибрина;
- стабилизация полимера фибрина;
- конденсация и
- ретракция сгустка.

Формирование мономеров фибрината катализируется тромбином с выбросом четырех пептидных фрагментов (пары фибринопептидов А и пары фибринопептидов В).

Полимеризация осуществляется вначале продольно, а потом поперечно, с участием F_{5p} (пластиночный серотонин). Конечный результат полимеризации мономеров фибрината состоит в формировании полимера фибрината, растворимого в растворе мочевины 5М, названного фибрин “S”.

Стабилизация полимера фибрината происходит под действием Ф.XIIIa, который делает полимер фибрината более устойчивым к различным механическим воздействиям. Таким образом, в результате процесса стабилизации происходит формирование так называемого фибрината “I” (фибрин, нерастворимый в растворе мочевины 5М).

Синерез (осаждение) является следующим этапом, который включает процесс конденсации фибрината посредством интенсивного выделения воды из межмолекулярных пространств геля. Вследствие этого процесса фибринозный сгусток уменьшается в объеме, становясь более гомогенным и устойчивым.

Ретракция представляет конечный этап в образовании сгустка фибрина, характеризующийся выделением сыворотки крови, заключенной между волокнами фибринна. В процессе ретракции особое значение имеет пластиночный тромбопластин, который обеспечивает укорочение и сближение волокон фибринна, придавая сгустку повышенную устойчивость к механическим, химическим и даже ферментным воздействиям – свойства, определяющие эффективный и стабильный гемостаз.

Таким образом, начатая коагуляция, являясь ферментативным процессом, должна обеспечивать трансформацию всего количества фибриногена в фибрин. В то же время это не происходит благодаря тому, что существует противосвертывающая и фибринолитическая системы, которые, прежде всего, ограничивают гемостаз в месте нарушения целостности сосудов (в этом месте фибринолитическая система блокирована). Более того, сразу после окончания процесса свертывания происходит растворение избытка фибринна, ограничивая таким образом распространение образования сгустков в кровяном русле.

Противосвертывающая система включает первичные антикоагулянты и ряд ингибиторов процесса свертывания.

А) Первичные или циркулирующие антикоагулянты: антипротромбиназа и антитромбины. Антипротромбиназа крови уникальна и специфически действует лишь на активный тромбопластин, а антитромбинов различают 4 вида (рис. 32.3).

Антитромбин I (АТ I)	Представляет собственно фибрин, который после образования сгустка абсорбирует остаток тромбина, переводя его в неактивную форму, что препятствует формированию тромба вне зоны поражения сосуда.
Антитромбин II (АТ II)	Представляет необратимый комплекс с тромбином, инактивируя его действие. АТ II представляет собой плазматический белок, формирующий примерно 25% всего антитромбинового действия плазмы.
Антитромбин III (АТ III)	АТ III представляет собой главный белок плазмы в механизме инактивации тромбина. Он составляет 75% всего антитромбинового действия плазмы. В случае, когда АТ III действует самостоятельно, процесс инактивации тромбина происходит медленно, а в присутствии гепарина процесс инактивации практически

Рис. 32.3. Первичные или циркулирующие антикоагулянты.

1. А н т и т р о м б и н I (АТ I) представляет собственно фибрин, который после образования сгустка абсорбирует остаток тромбина, переводя его в неактивную форму, что препятствует формированию тромба вне зоны поражения сосуда.

2. А н т и т р о м б и н II (АТ II) представляет плазматический белок, образующий необратимый комплекс с тромбином, инактивируя его действие. АТ II составляет приблизительно 25% всего антитромбинового действия плазмы.

3. А н т и т р о м б и н III (АТ III) представляет главный белок плазмы в механизме инактивации тромбина. Он составляет 75% всего антитромбинового действия плазмы. В случае, когда АТ III действует самостоятельно, процесс инактивации тромбина происходит медленно, а в присутствии гепарина процесс практически мгновенен. АТ III называют кофактором I гепарина.

Механизм инактивации тромбина посредством АТ III состоит в формировании необратимого комплекса между молекулой тромбина и АТ III. Этот необратимый процесс происходит благодаря химической связи между активным центром тромбина – *серином* и активным центром АТ III – *аргинином* (активация вызвана гепарином). Отметим, что гепарин обладает и угнетающим действием на процесс адгезии пластинок посредством повышения их отрицательного заряда, что приводит к запаздыванию, замедлению сосудисто-пластиночного времени. АТ III обладает ингибирующим действием и на плазматические факторы гемостаза: VII, IX, X, XI, XII, калликреин и плазмин (*рис. 32.4*).

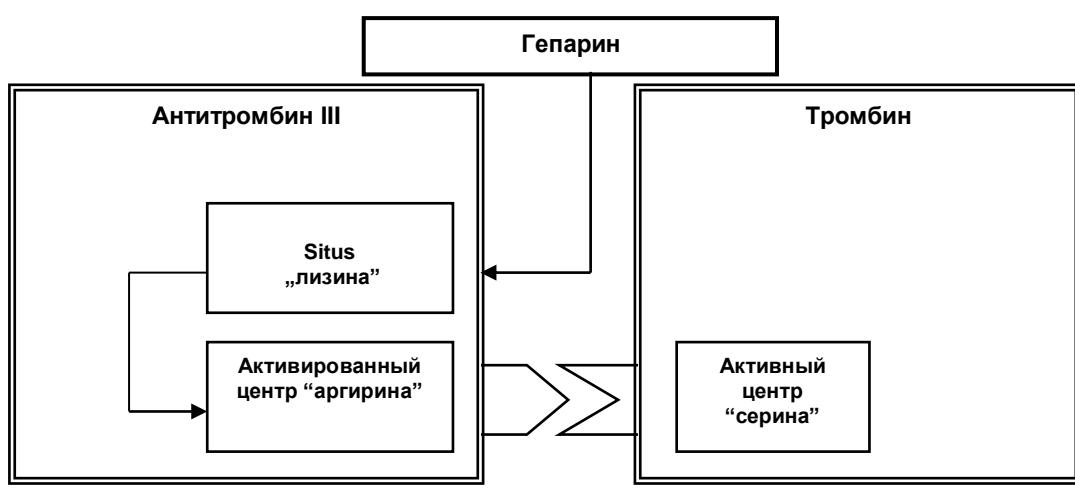


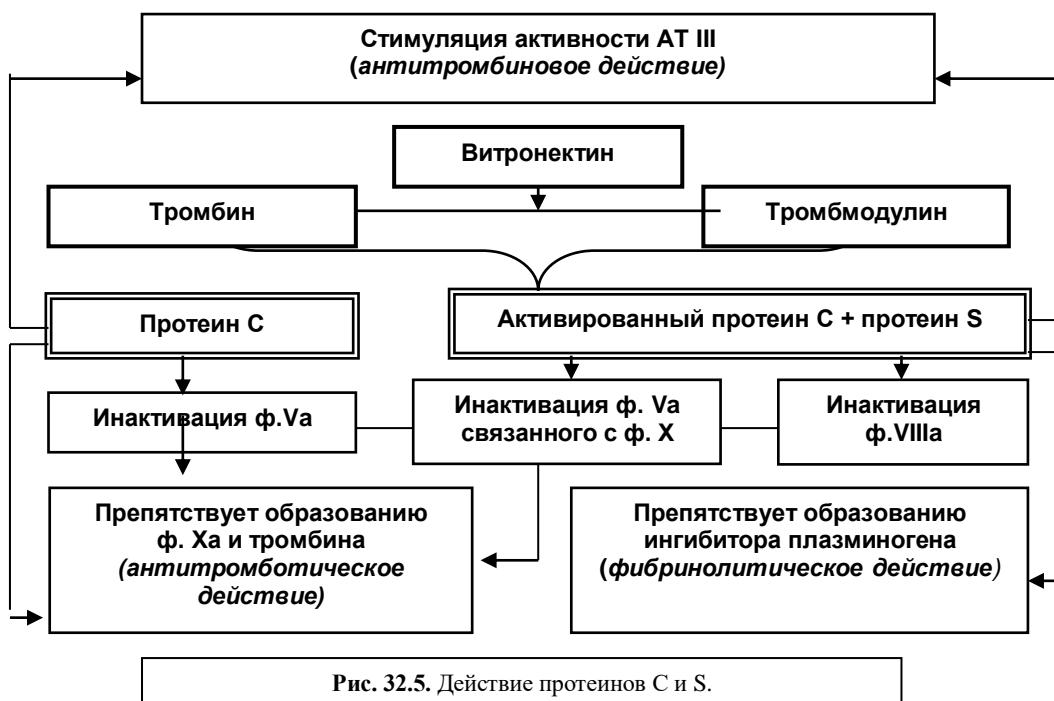
Рис. 32.4. Механизм инактивации тромбина.

4. А н т и т р о м б и н IV (AT IV) - это продукты распада фибринина (PDF), которые, действуя на мономеры фибринина, приводят к блокированию его полимеризации, препятствует трансформации фибриногена в фибрин, образуют аномальные полимеры, угнетают скопление и агрегацию пластинок.

В) Антифакторы представляют патологические ингибиторы, формирующиеся в результате иммунных механизмов. Например, антифактор VIII и антифактор IX, обнаруживаемые соответственно при гемофилии А и В. Эти антифакторы могут образовываться вследствие повторных длительных трансфузий плазматических концентратов, содержащих ф. VIII или ф. IX. Антифакторами могут быть и:

- ингибиторы активации протромбиназы (*антифакторы XII, XI, IX, VIII, VII*);
- ингибиторы активации протромбина (*антифакторы V, X*);
- ингибиторы трансформации фибриногена в фибрин и т.д.

Обнаружены и антифакторы к тромбопластину, к Ф. III, IX, XII, XIII и т.д. Антикоагулянтным действием обладает и так называемый протеин С, который препятствует активации плазматических факторов (V и VIII) (рис. 32.5)



Фибринолитическая система. Фибринолиз может быть физиологическим и патологическим.

Физиологический фибринолиз запускается физиологическим фибриногенезом, строго ограниченным растворением сгустка и ферментативным разложением избытка фибринина, завершая, таким образом, процесс физиологического гемостаза.

Патологический фибринолиз представляет генерализацию фибринолитических реакций, появляющуюся вследствие наводнения организма активаторами, в условиях, в которых ингибирующие механизмы становятся недостаточным как количественно, так и качественно. Таким образом, циркулирующий плазмин выполняет выраженное ферментативное действие, определяя возникновение тяжелого протеолитического синдрома.

Основным компонентом фибринолитической системы является **плазмин** (**фибринолизин**), обладающий сильным гидролизующим действием по отношению к фибриногену, фибрину, к факторам свертывания V, VII, IX и протромбину.

Плазмин формируется из неактивных предшественников (**плазминогена**) под действием тканевых и плазматических активаторов.

Плазматическими активаторами могут быть ф.ХII, урокиназа, стрептокиназа и С1q.

Тканевые активаторы фибринолитической системы присутствуют во всех тканях, но в большом количестве обнаруживается в матке, почках, простате, легких, лимфатических узлах. Основным источником фибринокиназ является эндотелий сосудов.

Ингибиторами процесса фибринолиза являются антифибринокиназы, ингибиторы протеаз (контрикал), а также комплекс гепарин – антитромбин. Процесс фибринолиза включает два этапа:

- активация плазминогена путем перевода его в активный плазмин и
- протеолитическое разрушение фибрина.

a) Активация плазминогена с включением процесса фибринолиза происходит под действием следующих причин: физический или психический стресс, гипоксия и некроз клеток и тканей, венозный стаз, травматизм сосудов, все состояния, сопровождаемые гиперсекрецией катехоламинов, химических медиаторов, биогенных аминов и др. (рис. 32.6.)

б) Распад фибрина происходит посредством действия плазмина на молекулу фибрина или фибриногена, разрушая ее на серию полипептидов, называемых продуктами распада фибрина (PDF).

Процесс дезинтеграции фибрина проходит в 3 этапа.

На первом этапе от фибрина отделяются два маленьких сегмента из цепи α и два сегмента из цепи β . Остается один большой сегмент, называемый фрагментом X.

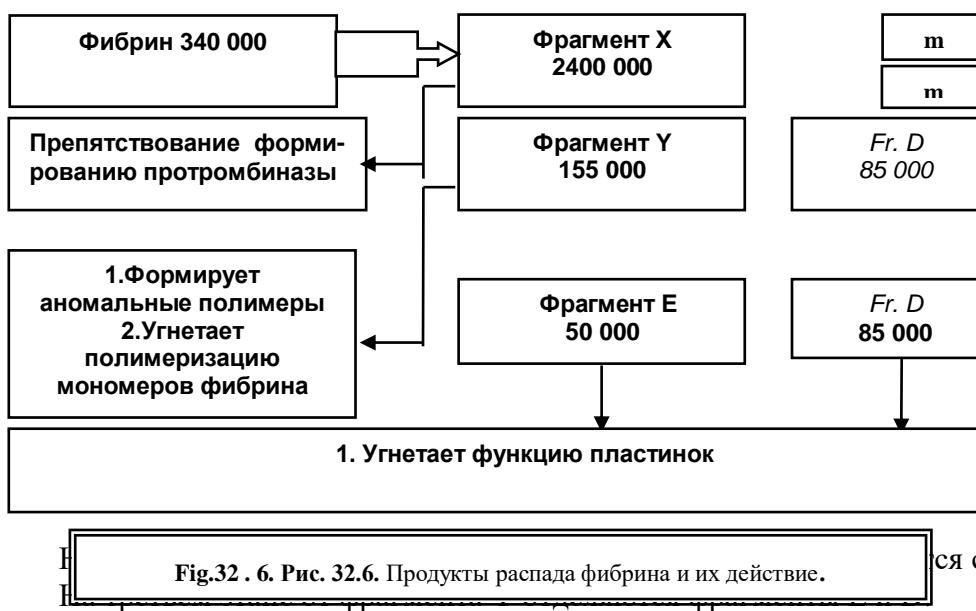


Fig.32 . 6. Рис. 32.6. Продукты распада фибрина и их действие.

ся сегмент Y.

Таким образом, из одной молекулы фибриногена последовательно образуется пять фрагментов (X, Y, E, 2 D), названные *продуктами распада фибрина* (PDF).

Продемонстрировано, что умеренная активация фибринолитической системы всегда сопровождается усилением процесса свертывания. Если же имеет место выраженная и длительная активация фибринолитической деятельности, это, впоследствии, напротив, вызывает выраженную гипокоагуляцию. Этот механизм очень сложен и относится ко всем fazам процесса свертывания.

Например, продукт распада фибрина на первом этапе (*фрагмент X*) препятствует образованию протромбиназы, а *плазмин* разрушает плазматические факторы V и VIII, что приводит к блокированию формирования тромбина.

Продукт распада фибрина на II этапе (*фрагмент Y*) угнетает трансформацию фибриногена в фибрин.

Продукты распада фибрина на III этапе – фрагмент D – угнетает полимеризацию мономера фибрина, фрагмент E угнетает агрегацию пластинок, а *плазмин* оказывает

литическое действие и на фибриноген, что, в совокупности, препятствует всем фазам тромбогенеза. Отметим, что фрагменты X и Y более активны, чем D и E (рис. 32.7).

В патологических условиях под действием разных причин могут обнаруживаться следующие нарушения равновесия между фибринообразованием и фибринолизом:

а) развитие *гиперкоагуляции, тромботического синдрома* с ускоренным образованием фибрина (тромб формируется и в неповрежденных сосудах);

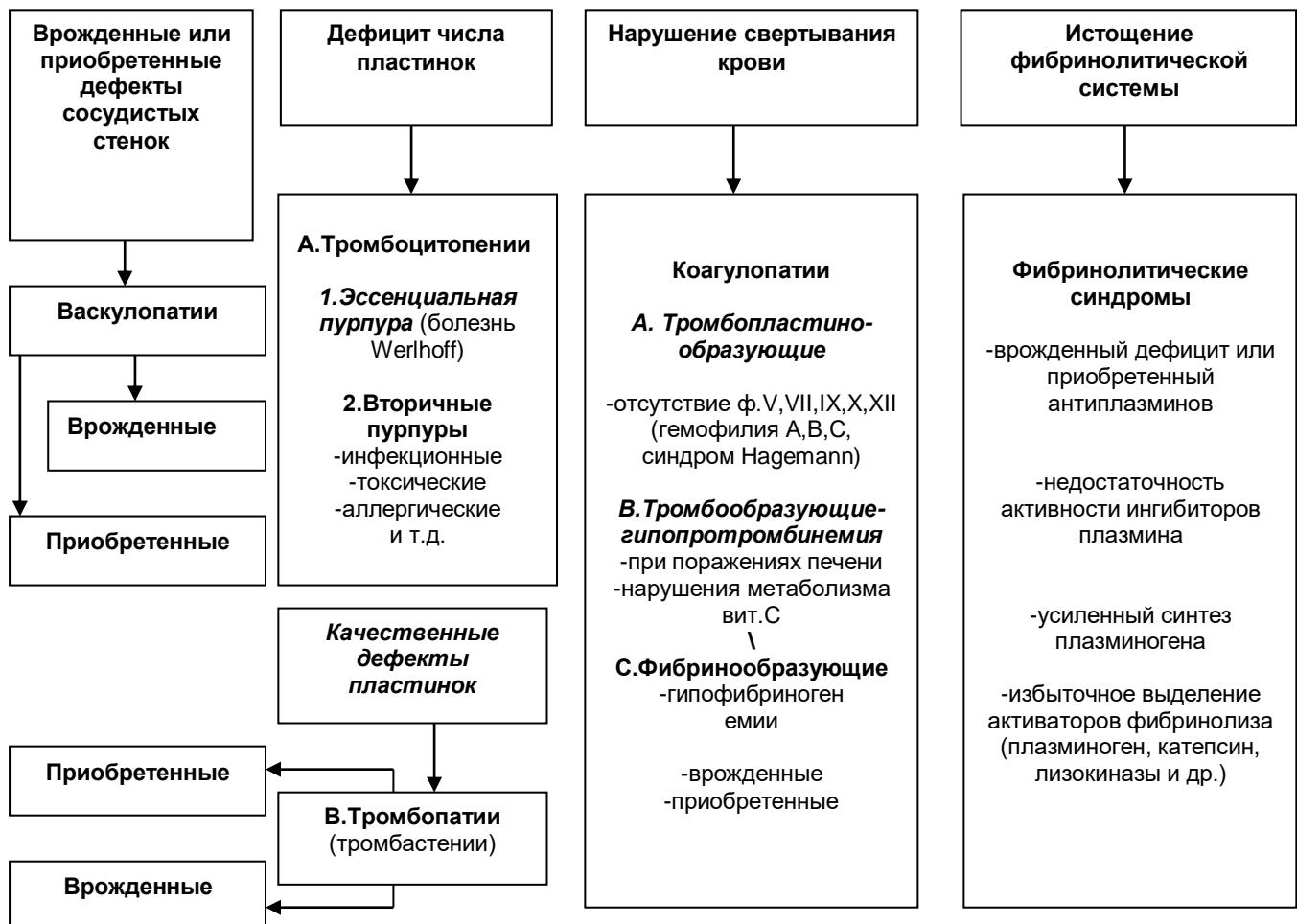


Рис. 32.7. Патогенетические механизмы гипокоагуляции

б) развитие *геморрагических синдромов*, появляющихся в результате процесса гипокоагуляции (тромб не образуется и кровотечение не останавливается), или в результате *вторичного фибринолиза* (образованный тромб легко разрушается и кровотечение восстанавливается);

в) парадоксальное сочетание тромбозов и кровотечений, с развитием *тромбогеморрагического синдрома, называемого и коагулопатией потребления или диссеминированном внутрисосудистом свертыванием (ДВС)*

32.1. Гиперкоагуляция. Тромботический синдром

Состояние гиперкоагуляции вызывается множеством механизмов:

а) *повышение концентрации проокоагулянтов в крови* (напр., отмечается при различных патологиях, сопровождаемых высокими концентрациями в крови катехоламинов и глюкокортикоидов, которые, в свою очередь, могут приводить к повышению синтеза фибриногена и протромбина). Отмечается и при септицемии, при

синдроме длительного сдавливания мягких тканей, при массивных ушибах с усиленным выходом тканевого тромбопластина или состояниях, сопровождаемых гемоконцентрацией посредством увеличения числа тромбоцитов и выходом из них пластиночных факторов;

б) избыток активаторов факторов свертывания, появляющийся, например, при шоке, септициемии, сдавлении мягких тканей и т.д.;

в) снижение концентрации или угнетение активности антикоагулянтов (напр., дефицит антитромбина III, протеинов С и S, появляющиеся при печеночной недостаточности, дефицит гепарина при гиперлипопротеинемии и др.), снижение концентрации или угнетение активности фибринолитических факторов (напр., дефицит плазминогена или избыток антиплазминов, которые ингибируют процесс фибринолиза);

г) снижение концентрации или угнетение активности фибринолитических факторов (напр., дефицит плазминогена или избыток антиплазминов, которые ингибируют процесс фибринолиза) (рис. 32.8).

Известно, что в физиологических условиях существует очень тонкое равновесие между гемостатической системой с одной стороны и фибринолитической и противосвертывающей системами с другой стороны.

Дисбаланс между этими процессами приводит к:

- тромбозу (тромботический синдром) или
- геморрагическим синдромам.

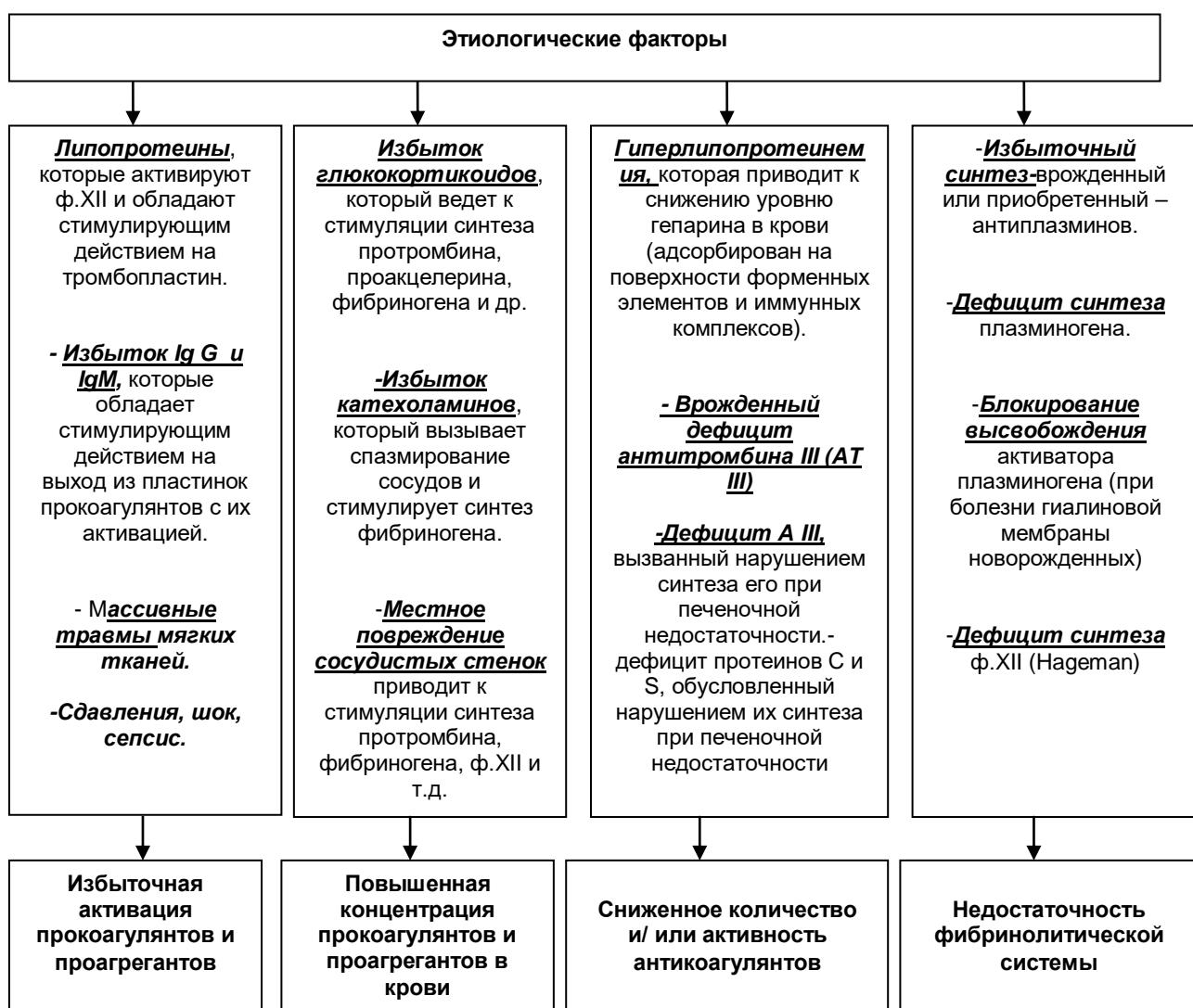


Рис.32.8. Патогенетические механизмы гиперкоагуляции.

32.1.1. Тромбоз

Тромбоз представляет собой физиологический процесс, характеризующийся прихизненным формированием на стенке кровеносных сосудов и сердца плотного конгломерата из форменных элементов крови и стабильного фибрина.

Постоянно в организме происходит формирование микротромбов как компенсаторный процесс, направленный на остановку кровотечения из сосудов микроциркуляции, но без закупорки их просвета. Если же местное формирование тромбов избыточно, тогда тромбоз носит патологический характер и вызывает обтурацию сосудов соответствующей зоны.

Не нужно путать понятие тромба с кровяным сгустком.

В первую очередь тромб представляет более плотное образование и очень хорошо фиксирован к стенке сосуда, являясь результатом первичного и вторичного гемостаза. Кровяной сгусток, по сравнению с тромбом, слабо фиксирован к стенке сосуда или свободно передвигается в сосудах, являясь результатом лишь вторичного гемостаза.

Во вторую очередь тромб образуется только при жизни и только в кровеносных сосудах, а сгусток образуется и в полостях, *и post-mortem*, *и in vivo*, *и in vitro*.

Этиология и патогенез. Причинные факторы образования тромба описаны еще в прошлом веке в виде так называемой *триады Вирхова*.

1) *Повреждения эндотелия сосудов.* Происходит под действием физических агентов (механическая травма, электрический ток), химических (хлорид натрия, железа, ртути и т.д.) и биологических (эндотоксины микроорганизмов с повреждением воспалительного или метаболического происхождения).

Повреждение эндотелия сосудов считается предшествующим фактором в развитии тромба, так как оно инициирует местную активацию “контактных” факторов, обусловливает повышение адгезии пластинок, появляющееся как результат обнажения волокон коллагена в зоне повреждения, приводит к выходу тромбопластина, который в ускоренном порядке, внешним путем, в присутствии факторов VII, V и X переходит в активный тромбопластин.

В поврежденной зоне протромбин, под действием активного тромбопластина трансформируется в тромбин, который поддерживает необратимую агрегацию пластинок. Все же необходимо подчеркнуть, что под понятием повреждения стенки сосуда имеется в виду не только механическое повреждение его, но и активация эндотелия сосудов, напр., при септицемии и различных формах шока; фактор некроза опухоли может активировать тромбогенез и коагуляцию без поражения сосудов. Это объясняется тем, что в таких условиях происходит снижение резистентности тромбоцитов. Более того, предполагается, что поражение сосудов может вызвать тромбоз и без других фактов триады Вирхова.

А. Гайтон (1989) продемонстрировал, что в случае, когда имеет место преобладание гемостатических факторов, стимулируемых длительным стазом крови, формирование сгустка происходит и без поражения сосудов. Понятно, что в таких ситуациях задействованы механизмы свертывания, а не тромбогенеза.

2) *Замедление кровотока (венозный стаз)* является вторичным фактором тромбогенеза, который способствует процессу свертывания посредством гипоксии, промежуточных продуктов, местного ацидоза, агрегации тромбоцитов и эритроцитов. Этот фактор более важен в появлении постоперационных тромбозов в венах конечностей.

3) *Плазматические и клеточные кровяные факторы* также являются вторичными факторами тромбогенеза, которые, при изменения концентрации в крови, могут обуславливать гиперкоагуляцию.

Различаем белый, красный и смешанный тромб.

Белый пристеночный тромб образован в процессе адгезии и агрегации тромбоцитов и лейкоцитов, чаще встречается в артериях, содержит минимальное количество фибринна, но не содержит эритроцитов, предназначен для остановки кровотечений из сосудов микроциркуляции.

Красный тромб состоит из эритроцитов, заключенных в волокнах фибринна, образующийся в больших количествах в фазе вторичного гемостаза; быстрее и чаще образуется в венах, предназначен для остановки кровотечения из вен и артерий.

Смешанный тромб появляется в случае, когда процесс формирования тромба был прерван несколько раз с чередованием первичного гемостаза с вторичным; тромбы состоят из белых и красных слоев. Известно, что формирование тромбов чаще определяется в венах, чем в артериях и объясняется более медленным током крови в венах, что благоприятствует ферментативным процессам гемостаза.

В. Шанин (1996) считает, что одной из причин увеличения частоты тромбогенеза в венах является отсутствием в них рецепторов к эндорфинам – эндогенным регуляторам, противостоящим различным факторам с тромбогенным действием на сосуды.

Последствия тромбоза

Степень обтурации просвета сосуда в большой степени определит тяжесть последствий при тромбозе. Формированию тромба в артериях приведет к их обтурации и *ишемии* со всеми последствиями. Например, при быстрой обтурации артерий появляется инфаркт. В случае, когда ишемия развивается более постепенно, происходит развитие коллатерального кровообращения, что препятствует появлению некротических процессов.

Формирование тромба в венах приведет к их обтурации, закрытию просвета и к развитию венозного стаза. Если вена воспалена, а тромб внутри и прикреплен к сосуду, идет речь о так называемом *тромбофлебите*. Если же вена не воспалена, тогда тромб частично прикрепляется к сосуду, процесс называется *флеботромбоз*, при котором образованный тромб имеет выраженную тенденцию к эмболизации.

Разрешение тромба. Тромб может завершиться следующими последствиями.

1) *Организация тромба* - характеризуется замещением тромба соединительной тканью, крепко фиксированой к стерке сосуда. Степень нарушения циркуляции крови будет зависеть от диаметра тромба и от места, где он образовался.

2) *Трансформация тромба в эмбол.* Тромб, отсоединенный от сосуда, транспортируется с током крови в другие области, где может обтурировать соответствующие сосуды и вызвать местные нарушения циркуляции крови.

3) *Канализация тромба.* В случае, когда тромб пористый, а давление крови в сосуде высокое, кровь может образовать канал в тромбе и частично восстановить циркуляцию крови.

4) *Гнойное расплавление тромба.* Инфицирование тромба может вызвать гнойное воспаление. От тромба отделяются маленькие части с трансформацией их в тромбоэмболы, которые способны обтурировать сосуды с малым диаметром, и более того, могут приводить к диссеминации микроорганизмов в разные ткани и органы.

5) *Резорбция тромба* приводит к восстановлению циркуляции крови.

32.1.2. Тромботический синдром представляет гиперкоагуляцию с распространением гемостатического процесса из зоны местного повреждения сосуда. Может быть вызван либо избытком гемостатических механизмов, либо дефицитом фибринолитических и противосвертывающих факторов.

Состояние гиперкоагуляции встречается при повышении концентрации в крови тромбина, тромбопластина, фибриногена, факторов XII, XI, VIII, V и т.д., а также в случае, когда происходит увеличение числа *тромбоцитов* более 400 000 / мм^3 крови. Чаще такая гиперкоагуляция может устанавливаться во всех патологических процессах, сопровождаемых гемоконцентрацией.

Гиперкоагуляция может быть запущена и при длительном приеме медикаментозных препаратов, например, катехоламинов или простагландинов ($\text{PGF}_{2\alpha}$, PGF_2), которые стимулируют агрегацию пластинок.

Гиперкоагуляция может развиваться при лечении тромбозов. Например, длительное лечение гепарином приводит к снижению количества антитромбина III, а длительное лечение фибринолитиками определяет уменьшение количества плазминогена. В этих ситуациях гиперкоагуляльность появляется в результате недостаточности противосвертывающей и фибринолитической систем, что часто встречается при атеросклерозе, гипертонической болезни, инфаркте миокарда, длительном стрессе и т.д.

Так, операционная травма, дыхательные и гемодинамические осложнения, появившиеся во время оперативных вмешательств могут расцениваться как факторы риска для появления состояния претромбоза.

Характерные показатели для состояния претромбоза:

- укорочение времени свертывания;
- ускорение времени рекальцификации (время *Howell*);
- повышение устойчивости плазмы к гепарину;
- повышение концентрации фибриногена в крови;
- увеличение протромбинового индекса;
- снижение фибринолитической активности крови и т. д.

32.2. Геморрагические синдромы.

Состояние снижения свертывания может определяться множеством факторов и различными механизмами: снижение концентрации прокоагулянтов в плазме, недостаточной или качественно измененный синтез прокоагулянтов, избыточная активация противосвертывающей и / или фибринолитической систем (рис. 32.9).

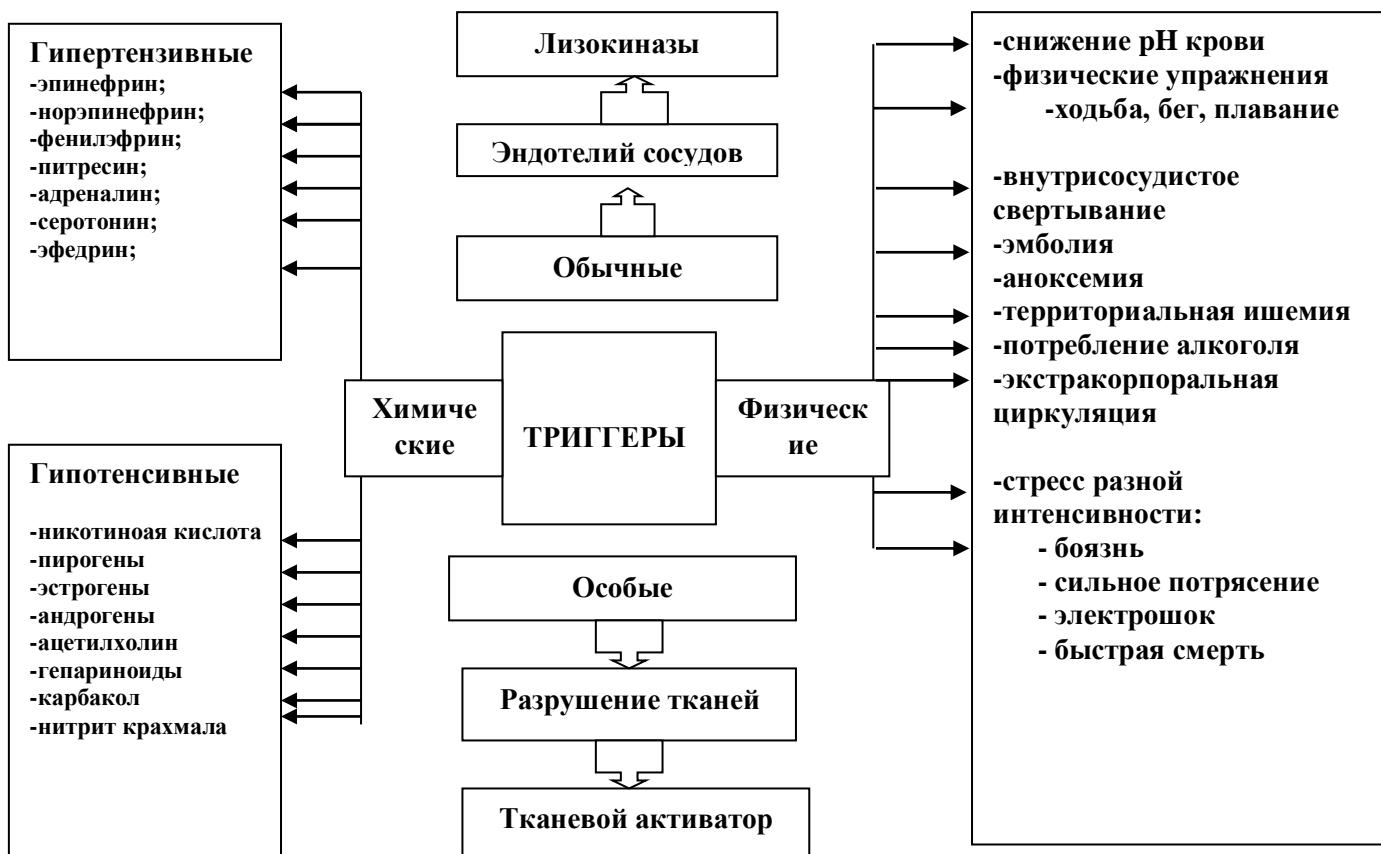


Рис. 32.9. Разворачивание фибринолиза

Снижение свертываемости, устанавливающееся при действии этих механизмов создает тенденцию к повторным кровотечениям, которые могут появиться в случае незначительных повреждений (укол, порез, ушиб ит.д.) - явление, названное *геморрагический синдром*. В случае, когда эти кровотечения повторяются очень часто, процесс носит название *геморрагический диатез*. В зависимости от основных этапов процесса гемостаза, геморрагические синдромы можно разделить на 5 больших групп:

1. Геморрагические синдромы, обусловленные структурными нарушениями и функциональными изменениями сосудов микроциркуляции, называемые *васкулопатии* или *сосудистые пурпурсы*;

2. Геморрагические синдромы, обусловленные снижением числа пластинок или их качественными изменениями, называемые соответственно, *тромбоцитопении* и *тромбоцитопатии*;

3. Геморрагические синдромы, появляющиеся в результате нехватки факторов свертывания, называемые *коагулопатиями*;

4. Геморрагические синдромы, обусловленные избытком антикоагулянтов в кровотоке.

5. Геморрагические синдромы, появляющиеся благодаря излишней фибринолитической активности, называемые *фибринолитическими синдромами*.

В зависимости от основных этапов процесса гемостаза, геморрагические синдромы могут быть *сосудисто–пластиначатого* и *плазматического* происхождения.

Первые две группы геморрагических синдромов (васкулопатии или сосудистые пурпурсы, тромбоцитопении и тромбоцитопатии) образуют так называемые геморрагические синдромы *сосудисто–пластиночного* происхождения, а 3,4,5 группы – геморрагические синдромы *плазматического* происхождения.

Очень редко геморрагические синдромы появляются в результате дефицита лишь одного фактора (например, дефект сосудистой стенки при пурпуре Henoch – Schonlein). В большинстве случаев, геморрагические синдромы предопределены дефицитом нескольких факторов (напр., недостаток факторов свертывания, тромбоцитопения и повышение ломкости сосудов определяет геморрагические синдромы при хронических заболеваниях печени).

32.2.1. Геморрагические синдромы сосудистого происхождения

Васкулопатии или *сосудистые пурпурсы* представляют геморрагические синдромы, обусловленные структурными повреждениями и функциональными нарушениями сосудистой стенки, при этом, пластиночные и плазматические факторы, как правило, не изменены.

Этиология и патогенез. Васкулопатии по этиологии могут быть врожденными и приобретенными. Патогенное действие как наследственных, так и других повреждающих факторов вызывает трофические нарушения на уровне сосудистой стенки, обычно капилляров, определяя повышение их проницаемости с установлением геморрагического синдрома.

32.2.2. Геморрагические синдромы тромбоцитарного происхождения.

Тромбоцитопении представляют геморрагические синдромы, проявляющиеся дефицитом пластинок в результате недостаточного тромбоцитопоэза, либо в результате повышенного их разрушения или использования.

Тромбоцитопения может быть первичного происхождения, характеризующаяся недостаточным образованием пластинок в результате нарушения функций мегакариоцитарного аппарата костного мозга, напр., при гипо- или аплазии костного мозга с четко определенными причинами: действие ионизирующего излучения, радиоактивных изотопов, лейкемическая инвазия, вирусы и т.д.

В некоторых условиях недостаточность тромбоцитопоэза может появиться и в результате дефицита необходимых для созревания клеток факторов (напр., дефицит витамина В₁₂, фолиевой кислоты и т.д.) с недостаточным образованием не только пластиночек, но и клеток других серий костного мозга.

Тромбоцитопения может быть и периферического происхождения, характеризующаяся снижением числа пластиночек в периферической крови в результате чрезмерного их разрушения иммунным механизмом, либо скоплением пластиночек и их разрушением на уровне селезенки с установлением *гиперспленизма*. В других случаях тромбоцитопения может появиться как результат избыточного их использования (напр., при синдроме диссеминированного внутрисосудистого свертывания) или вследствие потери тромбоцитов (напр., при тяжелых кровопотерях).

Как правило, иммунный механизм определяет первичную тромбоцитопению (*болезнь Werlhoff*), характеризующаяся разрушением пластиночек на уровне селезенки антитромбоцитарными антителами (Ig G).

Тромбоцитопения может быть детерминирована и гиперсенсибилизацией, появляющейся при воздействии некоторых лекарственных веществ (например, седативных, сульфаниламидов, кинидина, кинина, тетрациклина, антигистаминных средств и т.д.), которые, действуя как гаптены, вместе с некоторыми белками пластиночек, формируют аутоантигены.

Антитела в присутствии гаптена действуют на комплекс тромбоцит – медикамент, разрушая его. Тромбоцитопения встречается и при дисфункции селезенки с задержкой в ней и разрушением нормальных пластиночек (напр., при хроническом гепатите, спленомегалическом циррозе печени и т.д.). Более того, при разных заболеваниях, сопровождаемых портальной гипертензией, имеет место застой портальной крови, что приводит к активации макрофагальной системы и интенсивному разрушению тромбоцитов.

Тромбоцитопатии представляют геморрагические синдромы, зависящие от определенных качественных изменений тромбоцитов. В основе тромбоцитопатий лежат два главных дефекта пластиночек.

Первый дефект состоит в нарушении реакции “высвобождения” из пластиночек АДФ и пластиночного тромбопластина (Fl 3).

Вторая аномалия состоит в отсутствии пластиночного ответа на АДФ, явление, названное “*тромбастенией*”.

Итак, при тромбоцитопатиях и тромбастении появляются нарушения как формирования и накопления тромбоцитарных факторов, так и физико-химические изменения мембран пластиночек. В результате снижается способность тромбоцитов прикрепляться к поверхности поврежденного сосуда и формировать агрегаты, более того, прикрепление пластиночек возможно и к неколлагеновой поверхности эндотелия.

В некоторых случаях функционально нормальные пластиночки не крепятся к коллагену по причине наследственного дефекта рецепторов мембранных пластиночек (напр., наследственный дефект рецепторов для фактора Willebrand обуславливает недостаточность процесса адгезии). В других случаях недостаточность процесса адгезии обнаруживается без нарушения процесса агрегации, будучи генетически предопределен только дефицитом фактора Виллебранд.

Снижение способности к агрегации может быть вызвана нарушением процесса высвобождения серотонина (F_{p5}) из пластиночек, патологией альфа-гранул пластиночек, а также дефицитом плотных пластиночных телец.

32.2.3. Геморрагические синдромы плазматического происхождения.

Коагулопатии представляют геморрагические синдромы, появляющиеся в результате наследственного или приобретенного дефицита плазматических факторов

свертывания. В зависимости от преимущественно нарушенной фазы коагуляции различаем следующие коагулопатии:

- А) коагулопатии с поражением этапа формирования тромбопластина (профаза);
- Б) коагулопатии с поражением этапа формирования тромбина (фаза I);
- В) коагулопатии с поражением этапа формирования фибрин (фаза II).

А. Коагулопатии с нарушением этапа формирования тромбопластина (профаза) включает гемофилии А, В, С.

Гемофилии представляют наследственные болезни, появляющиеся у мальчиков, но передающиеся клинически здоровыми женщинами. Гемофилии определены недостаточным синтезом или полным отсутствием некоторых плазматических факторов и характеризуются массивными кровотечениями, вызываемыми даже самыми незначительными травмами. В зависимости от отсутствующего фактора различаем: классическую гемофилю А, гемофилю В и гемофилю С.

Классическая гемофиля А является самой частой (80-90%) из встречающихся гемофилий. В основе этих гемофилий лежит наследственный дефицит синтеза антигемоильных глобулинов (F VIII), болезнь проявляется в зависимости от степени дефицита F VIII. В случае, когда дефицит составляет менее 50%, клинически проявления, как правило, отсутствуют. Только отсутствие F VIII может привести к установлению повторных кровотечений с тенденцией к рецидивам. Классическая гемофиля А проявляется гематомами на уровне кожи, мышц, суставов, а также кровотечениями, после малых стоматологических манипуляций, напр., после экстирпации зуба и т.д. Болезнь передается рецессивно, сцеплена с половой Х-хромосомой, что определяет проявления болезни у мужского пола. У девочек гемофиля встречается только в случае, если отец гемофилен, а мать – переносчик.

Гемофиля В в основе имеет дефицит F IX.

Гемофиля С обусловлена дефицитом F XI.

Описаны и случаи врожденных дефицитов плазматических факторов I, II, V, VII и т.д.

Б. Коагулопатии с нарушением этапа формирования тромбина (фаза I) появляются в случае поражений печени, сопровождаемых нарушением синтеза протромбина (ф. II) и плазматических факторов (ф. VII, IX, X), зависящих от витамина K, который играет роль кофермента карбоксилирующего фермента печени.

В. Коагулопатии с нарушением этапа формирования фибрин (фаза II). В поздних фазах нарушений функции печени может определяться и *гипофибриногенемия* или даже *афибриногенемия*. Кровотечения появляются в случае, когда уровень фибриногена ниже 1,5% и становятся особенно опасным после травм или при хирургических вмешательствах.

Описаны и так называемые *фибриногенастении*, болезни, при которых количество фибриногена не изменено, а нарушен процесс трансформации фибриногена в фибрин. Это объясняется формированием антител против фибриногена. Если имеет место синтез фибриногена с измененной структурой, феномен называется *дисфибриногенемией*. Отметим, что кровотечения могут появиться лишь в случаях, когда уровень фибриногена падает ниже 80мг%. Эта группа коагулопатий включает аномалии, которые нарушают процесс полимеризации фибриногена или процесс стабилизации первичного полимера фибрина, а также дефицит фактора XIII (ф., стабилизирующий фибрин), что ведет к установлению геморрагического синдрома, характеризующегося выраженным рубцеванием ран.

32.2.4. Геморрагические синдромы, обусловленные избыточной активацией противосвертывающей системы

Существуют синдромы, обусловленные избытком антикоагулянтов в кровотоке. Например, избыточная активация противосвертывающей системы появляется при некоторых лейкозах, лучевой болезни, анафилактическом шоке, аутоиммунных болезнях,

сопровождаемых усиленным синтезом гепарина, а также при нарушениях белкового обмена, ведущего к формированию качественно измененных белков с выраженным противосвертывающим действием.

Повышенная активность антитромбоплазминов отмечается при хронических гепатитах, подостром бактериальном эндокардите, циррозе печени, туберкулезе и т.д., обусловливая состояние гипокоагуляции при этих болезнях. Описан и приобретенный избыток противосвертывающих факторов, который угнетает, в частности, активность ф. VIII, определяющийся, например, у больных с гемофилией А. Схожая ситуация отмечается и при передозировке протаминсульфата, используемого с целью профилактики и лечения тромбозов и состояний гиперкоагуляции.

Известен факт, что состояние гипокоагуляции может появляться при дефиците потребления, абсорбции и использования витамина К, необходимого для синтеза печенью протромбина, проконвертина и фактора Stewart – Prower.

32.2.5. Геморрагические синдромы, обусловленные усилением деятельности системы фибринолиза

Фибринолитические синдромы

Геморрагические синдромы, обусловленные усиленной активностью фибринолиза называют *фибринолитическими синдромами*. Известно, что развитие состояния гиперкоагуляции приводит к стимуляции системы фибринолиза с растворением избытка кровяного сгустка и восстановлением микроциркуляции.

Непосредственной причиной, приводящей к появлению избыточного фибринолиза, является дисбаланс между процессами коагуляции и фибринолиза с преобладанием последнего.

Итак, фибринолитический синдром характеризуется избыточным выделением тканевых активаторов и сосудистых активаторов плазминогена с формированием в избытке плазмина, приводя, таким образом, не только к расщеплению фибрина, но и плазматических факторов V, VIII и т.д.

Усиленная активация системы фибринолиза осуществляется патогенным агентом путем высвобождением им активаторов фибринолиза из поврежденных тканях, либо это происходит при дефиците ингибиторов фибринолиза. Иногда фибринолиз в избытке происходит на уровне кровяного сгустка, что приводит к преждевременному его растворению с вторичным кровотечением. В других ситуациях, фибринолитические процессы происходят внутри сосудов с избыточным разрушением факторов свертывания и появления тяжелых геморрагических синдромов.

32.2.6. Коагулопатии, обусловленные избыточным потреблением некоторых факторов коагуляции

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС) представляет парадоксальное сочетание образования тромбов в сосудах микроциркуляции (с последующим снижением числа пластинок и факторов свертывания) и активации впоследствии вторичных фибринолитических процессов (с установлением тяжелых кровотечений). Клиническая картина будет обусловлена преобладающим процессом (рис. 32.10).

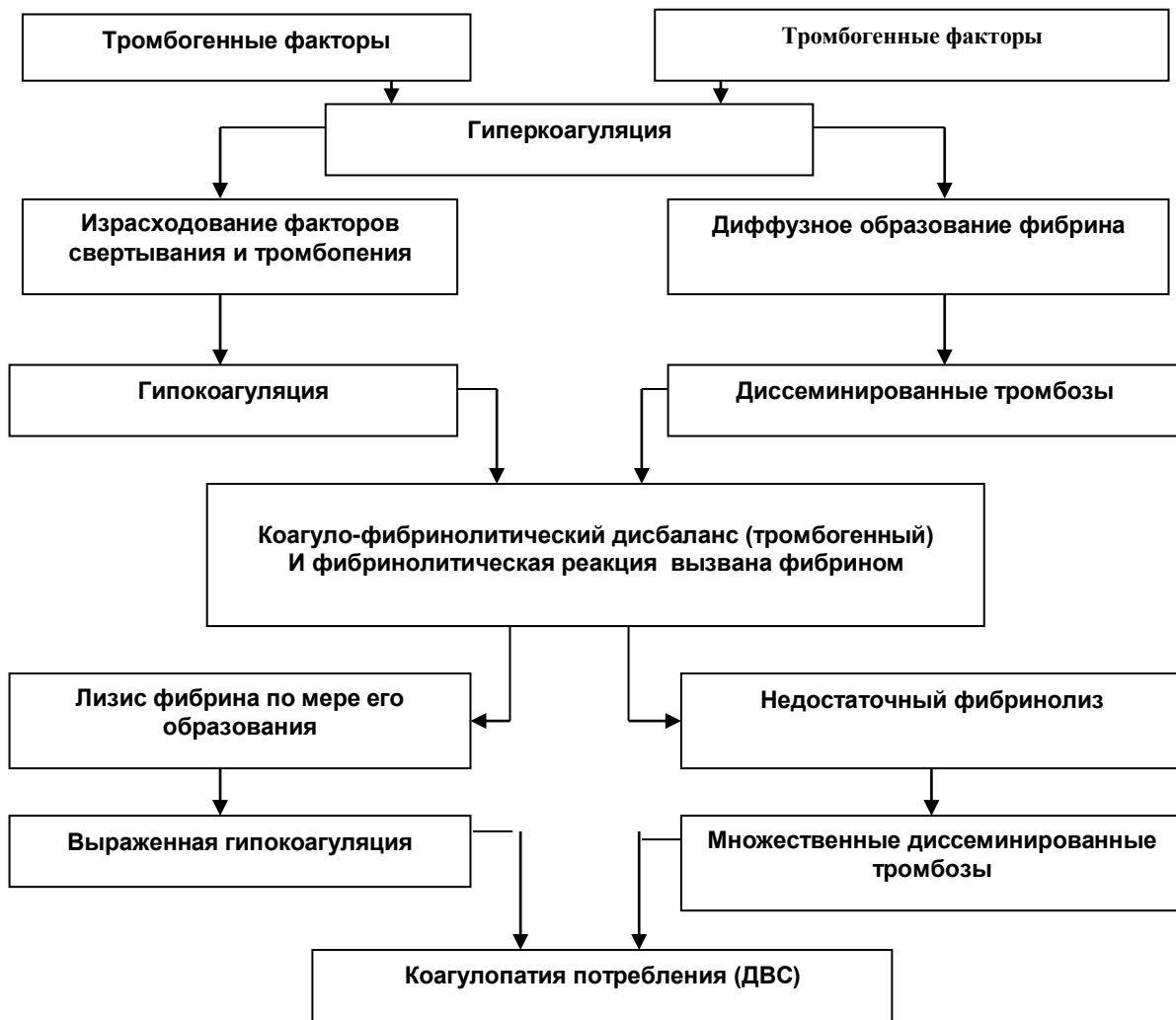


Рис. 32.10. Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

Этиология. Существует несколько групп этиологических факторов, которые могут привести к развитию синдрома ДВС:

- попадание в кровь тканевого тромбопластина в больших количествах или активаторов из органов, богатых этими веществами (напр., из матки, простаты, легких, поджелудочной железы и др.);
- изменение реологических свойств крови и нарушение микроциркуляции (напр., при травматическом шоке, геморрагическом синдроме);
- повреждение сосудистой стенки с высвобождением пусковых факторов эндотелия, пластинок, эритроцитов и тканей с ускорением процесса свертывания (напр., при капилляропатиях, септицемии, риккетсиозе и т.д.);

- массивное скопление пластинок в микроциркуляции (напр., при иммунных и аутоиммунных реакциях, накопление метаболитов и биологически активных веществ (БАВ) с ускорением процесса коагуляции и т.д.).

Патогенез. Синдром ДВС включает следующие фазы:

а) фаза гиперкоагуляции;

б) фаза гипокоагуляции или коагулопатии потребления, которая, в свою очередь, включает так называемую фазу гипофibrиногенемии;

в) конечная фаза.

Независимо от фактора, вызвавшего ДВС-синдром, первой является *фаза гиперкоагуляции*, характеризуемая формированием тромбов в микроциркуляторной системе с более тяжелым развитием, если формирование сгустка происходит в легких, печени и почках. Если процесс ДВС протекает генерализованно и фибринолитическая система не в состоянии расщеплять эти агрегаты фибринна, начинается истощение всех систем: свертывающей, противосвертывающей и фибринолитической – устанавливается вторая фаза, называемая фазой гипокоагуляции или фазой коагулопатии потребления.

Фаза транзита характеризуется резким угнетением как свертывающей так и противосвертывающей системы. В этой фазе происходит уменьшение числа пластинок и количества фибриногена, антитромбина III, плазминогена и плазмина. Взамен, вторичные противосвертывающие факторы, образованные в процессе свертывания – фибринопептиды A и B и продукты разрушения фибринна X, Y, E, 2D находятся в крови в избытке, обусловливая тяжелые геморрагические синдромы.

Конечная фаза может развиваться двумя вариантами: абсолютно неблагоприятным и относительно неблагоприятным. Последний вариант возникает в случае, когда осуществляется правильная коррекция показателей гемостаза, но в этом случае могут появиться проявления, связанные с последствиями тромбоза в микроциркуляторном русле.

Таким образом, синдром ДВС наблюдается при травмах, в случае преждевременного созревания пластинок, при внутриутробной гибели плода, при шоке, аденоме простаты, миелоидной и лимфоидной лейкемии, аденокарциноме, циррозе печени, при вмешательствах на сердце, выполненных с искусственным кровообращением и т.д., иными словами, при поражениях при которых происходит выраженное выделение тромбопластиновых факторов и активаторов фибринолиза.

При развитии ДВС необходимо принимать во внимание и участие в том же процессе так называемых “сопутствующих факторов” в процессе гемостаза: кининов, лейкоцитов, системы комплемента и т.д. Интегративная функция этих сопутствующих факторов реализуется ф. XII. Активация F.XII стимулирует не только процесс коагуляции, но и систему фибринолиза и кининобразующую системы. Более того, это приводит к повреждению клеточных мембран с еще более выраженным выходом протеаз.

Посредством комплемента и пластиночных факторов в этом процессе участвуют и лейкоциты, активация которых ведет к дополнительному синтезу и секреции медиаторов (лейкотриены, активирующий фактор пластинок) и протеолитических ферментов. Биологически активные вещества (БАВ), кроме способности активировать процесс свертывания, обладают и способностью вызывать реакции местного или общего характера на гладкую мускулатуру сосудов, бронхиол и кишечника (напр., лейкотриены ведут к спазму бронхиол, сосудов легких, головного мозга, коронарных артерий).

Таким образом, в организме больных с ДВС накапливается очень большое количество белковых катаболитов и БАВ с выраженным токсическими свойствами. Происходит “протеазный взрыв”, нуждающийся в рациональной патогенетической терапии – удаление из крови этих протеаз, а также уменьшение их образования (посредством применения ингибиторов протеаз).

Некоторые авторы (Д.Д. Зербино и Л.Л. Лукасевич, 1989) считают, что внутрисосудистое свертывание может носить местный характер с формированием тромбов в системе микроциркуляции, в отличие от тромбоза, при котором формирование

тромбов происходит в крупных сосудах, то-есть, в обоих случаях пусковые факторы одни и те же.

Более того, установлено, что синдром ДВС не всегда проходит все 4 фазы. Иногда он завершается в фазе гиперкоагуляции. В других условиях происходит и активация фибринолитического процесса, сочетаясь с гиперкоагуляцией в разных соотношениях. Напр., при опухолевых процессах внутрисосудистое свертывание местно определяется в микрососудах первичных опухолей, в сосудах пораженных опухолью органов и т.д.

В патогенезе ДВС присутствуют механизмы, которые трудно объяснить. Например, в развитии ДВС в одних органах сосуды микроциркуляции полностью вовлечены в процесс, в других – частично, а в некоторых остаются неизменными. Также необъяснимым остается и механизм преимущественно местного внутрисосудистого свертывания в некоторых случаях, и преимущественно генерализованного – в других.

Следовательно, эти варианты коагуляции в микроциркуляторной системе (местные или диссеминированные) должны быть изучены и анализированы не отдельно один от другого, а как единый процесс, очень сложный, называемый *жидкостно – свертывающим равновесием крови*, которое включает, с одной стороны, первичный и вторичный гемостаз с другой стороны – системы фибринолиза и противосвертывающую.

32.2.6.1. Принципы лечения диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС)

Патогенетическое лечение ДВС включает:

- **этиотропное лечение** - устранение повреждающего фактора, вызвавшего ДВС;
- **патогенетическое лечение** – подразумевает патогенетическую коррекцию основных патогенетических звеньев нарушенного гемостаза, таких как:
 - восстановление объема циркулирующей крови после при длительном кровотечении;
 - нормализация свертывающих, противосвертывающих и фибринолитических свойств крови, которые включаются в начальную фазу остановки свертывания применением гепарина, принимая во внимание, что его эффективность будет зависеть от обязательного присутствия в крови антитромбина III. Во вторую очередь гепарин нужно применять в малых дозах, чтобы не усиливать кровотечение;
 - восстановление потребленных факторов предусматривает, с патогенетической точки зрения, трансфузию нативной плазмы, которая содержит необходимые количества антитромбина III, фибриногена, плазминогена и других необходимых факторов. Отметим, что трансфузия консервированной крови в течение длительного времени противопоказано, так как она содержит большое число пластинок и агрегированных эритроцитов, более того, в этой крови не сохраняется в активном состоянии большинство факторов свертывающей системы.
- ликвидация последствий ДВС осуществляется параллельно с коррекцией метаболического ацидоза, гипоксии, нарушений метаболизма для предупреждения возникновения почечной, печеночной, дыхательной недостаточности и т.д.

32.2.6.2. Обязательные тесты для выявления синдрома ДВС

А.П. Зильбер предлагает следующие обязательные тесты.

1. Если кровь больного сворачивается в пробирке за 8-10 минут - синдром ДВС существует.
 2. Если кровь больного сворачивается в пробирке за 1-2 минуты – можно предположить установление первой фазы ДВС-синдрома.
 3. Если кровь не сворачивается в пробирке и чужеродный тромб растворяется, это указывает на остановку свертывания, но процесс фибринолиза продолжается (и может усиливаться).

4. Если кровь больного не сворачивается в пробирке и чужеродный тромб не растворяется, это указывает на истощение всех плазматических систем гемостаза.

5. Если кровь больного (3мл), добавленная в пробирку с тромбином, сразу сворачивается, это указывает на то, что кровь больного содержит необходимое количество фибриногена.

6. Если кровь больного (3мл), добавленная в пробирку с тромбином, сворачивается за 10 минут, тогда эта кровь содержит лишь 50% фибриногена по сравнению с нормальным его значением.

33.Патофизиология сердечно-сосудистой системы

33.1 Сердечная недостаточность

33.1.1 Сердечная недостаточность при повреждениях миокарда

33.1.2 Сердечная недостаточность при нарушениях диастолического наполнения

33.1.3 Нарушение коронарного кровообращения

Коронарогенна сердечная недостаточность

33.1.3.1 Механизмы повреждения миокарда при коронарной недостаточности

33.1.3.2 Эффекты постокклюзионной реперфузии миокарда

33.1.3.3 Недостаточность кровообращения при коронарогенной сердечной недостаточности

33.1.4 Сердечная недостаточность при функциональной перегрузке сердца

33.1.4.1 Функциональная перегрузка сердца

33.1.4.2 Механизмы компенсации при недостаточности функции сердца

33.1.5 Основные патогенетические факторы сердечной недостаточности

33.1.5.1 Нарушение энергетического обеспечения кардиомиоцитов

33.1.5.2 Повреждение мембранных аппаратов и ферментных систем кардиомиоцитов

33.1.5.3 Нарушение водно-электролитного баланса кардиомиоцитов

33.1.5.4 Расстройство нервно-гуморальной регуляции сердца

33.2 Патологические процессы в эндокарде

Нарушение внутрисердечной гемодинамики

33.2.1 Митральная недостаточность

33.2.2 Митральный стеноз

33.2.3 Аортальная недостаточность

33.2.4 Стеноз аорты

33.2.5 Недостаточность трехстворчатого клапана

33.2.6 Стеноз правого атриовентрикулярного отверстия

33.2.7 Врожденные пороки сердца

33.3 Нарушения ритма сердца

33.3.1 Аритмии сердца при нарушении автоматизма синусового узла

33.3.2 Аритмии при нарушении возбудимости сердечной мышцы.

Экстрасистолии

33.3.3 Аритмии сердца при нарушении проведения импульса

33.4 Недостаточность кровообращения в результате уменьшения притока крови к сердцу

33.5 Патологические процессы в кровеносных сосудах. Нарушение кровообращения вследствие сосудистой недостаточности

33.5.1 Системная артериальная гипертензия (АГ)

33.5.1.1 Первичная (эссенциальная) артериальная гипертензия (ЭАГ)

33.5.1.2 Вторичная (симптоматическая) артериальная гипертензия
33.5.2 Гипертензия малого круга кровообращения

33.5.3 Артериальная гипотензия

33.5.3.1 Патологическая артериальная гипотензия

Сердечно-сосудистая система обеспечивает оптимальное кровоснабжение органов и тканей согласно метаболическим потребностям. Уровень кровообращения определяется несколькими факторами: функцией сердца, сосудистым тонусом, объемом циркулирующей крови и реологическими свойствами крови. Для оценки состояния общего и регионарного кровотока используют ряд физиологических показателей, получаемых при инструментальном исследовании или расчетным путем (таблица 33.1)

Таблица 33.1

Показатели	Значение
Диастолическое артериальное давление в большом круге, мм рт. ст.	65-85
Систолическое артериальное давление в большом круге, мм рт. ст.	110-120
Систолический выброс (в покое), мл	60-75
Минутный объем кровообращения (МОК), литры	4,0-5,0
Скорость кровотока в крупных артериях, см/сек	13-15
Скорость кровотока в капиллярах, мм/сек	0,3
Скорость кровотока в полой вене, м/сек	0,2
Время циркуляции крови, сек.	20-23

Нарушения функций сердца, сосудистого тонуса, изменения в системе крови могут привести к гипоперфузии органов и несоответствию их кровоснабжения адекватно текущим метаболическим потребностям и к развитию недостаточности кровообращения.

Недостаточность кровообращения представляет собой такую ситуацию, когда сердечно-сосудистая система не обеспечивает нормальный уровень кровоснабжения органов и тканей, не обеспечивает доставку к ним кислорода и питательных веществ, а также удаление из тканей метаболитов.

В зависимости от основного патогенического фактора различают следующие типы недостаточности кровообращения:

- а) недостаточность кровообращения как следствие недостаточности функции сердца;
- б) недостаточность кровообращения как следствие сосудистой недостаточности;
- в) недостаточность кровообращения как следствие уменьшения притока венозной крови к сердцу.

33.1 Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность одна из частых причин утраты трудоспособности, инвалидизации и смерти пациентов страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Сердечная недостаточность – это типичная форма патологии, определяемая неспособностью сердца обеспечивать необходимый уровень кровообращения в органах и тканях адекватно текущим метаболическим потребностям организма.

Общая этиология сердечной недостаточности. Факторы, которые нарушают функцию сердца и способствуют развитию сердечной недостаточности, могут быть разделены на две большие группы:

- а) *сердечные факторы:*
 - патологические процессы в миокарде и их последствия (механические повреждения сердца, воспаление, дистрофия, ишемия, инфаркт, склероз);

- патологические процессы в эндокарде и их последствия (врожденные дефекты, воспаление, склерозирование, тромбогенез, стенозирование отверстий, деформация и недостаточность клапанов);

- патологические процессы в перикарде и их последствия (перикардит, тампонада, склероз);

- патологические процессы в коронарных сосудах (атеросклероз, стенозирование, нарушение сосудистого тонуса, тромбоз, эмболия);

- патологические процессы в проводящей системе сердца и их последствия (воспаление, дистрофия, ишемия, инфаркт, склерозирование);

б) внесердечные факторы:

- патологические процессы в ЦНС (частые отрицательные эмоции, прегрузка и истощение нервной системы);

- патологические процессы в эндокринных железах (гипер- и гипосекреция щитовидной железы, надпочечников);

- патологические процессы в системе крови (изменение объема, состава и реологических свойств крови);

- патологические процессы в дыхательной системе (воспаление, эмфизема легких, пневмосклероз).

Общий патогенез сердечной недостаточности. В зависимости от механизма действия все многообразие патогенных факторов, приводящих к развитию сердечной недостаточности можно подразделить на три большие группы:

1) факторы, которые оказывают прямое повреждающее действие на миокард и приводят к уменьшению сократимости или эффективности сокращения;

2) факторы, которые оказывают прямое повреждающее действие на миокард и нарушают диастолическое наполнение сердца

3) факторы, которые вызывают функциональную перегрузку миокарда (перегрузка сердца объемом или сопротивлением).

Прямое повреждающее действие на миокард с нарушением сократительной функции могут оказывать четыре группы факторов:

а) физические (травма миокарда, действие электрического тока и др.);

б) химические, включая биохимические (повышенные концентрации биологически активных веществ (адреналина, тироксина); избыточные дозы медикаментозных и немедикаментозных веществ; вещества, которые вызывают разобщение окисления и фосфорилирования; ингибиторы ферментов или ингибиторы трансмембранных транспорта ионов Са в кардиомиоцитах; симпатомиметики; блокаторы транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий и др.);

в) биологические (микроорганизмы и /или их токсины, паразиты);

г) недостаточность или отсутствие факторов, необходимых для нормального функционирования сердца: кислорода, субстратов для окисления, ферментов, витаминов. В большинстве случаев такая недостаточность является следствием коронарной недостаточности.

Сердечная недостаточность, которая развивается в результате непосредственного повреждения сердца, называется *метаболической сердечной недостаточностью*.

Непосредственные повреждения сердца с нарушением диастолического наполнения могут наступить при патологических процессах, локализованных в миокарде (инфилтративные болезни, фиброз сердца, амилоидоз сердца, гемахроматоз, гипертрофия сердца), в эндокарде (фиброэластоз), перикарде с ограничением расширения миокарда в диастоле, при атриовентрикулярных стенозах или стенозах отверстий полых вен.

Во всех этих случаях сердечная недостаточность развивается в результате нарушения диастолического расслабления сердца и диастолической дисфункции, систолическая функция при этом нарушена в меньшей степени. Нарушение

диастолического наполнения может наблюдаться при выраженной тахикардии с укорочением диастолы.

Функциональная перегрузка сердца сопротивлением или объемом наблюдается при артериальной гипертензии, валвулопатиях, гиперволемии и т.д.

Существуют и смешанные формы, при которых повреждение миокарда (например, миокардит) сочетается с функциональной перегрузкой сердца (например, клапанная недостаточность).

33.1.1 Сердечная недостаточность при поражениях миокарда

Сердечная недостаточность может быть следствием патологических процессов, которые непосредственно поражают миокард. Это могут быть воспалительные, дистрофические, некробиотические процессы, склерозирование, врожденные дефекты, иммунопатологические процессы, электролитные и метаболические нарушения.

Повреждающие факторы вызывают патологические процессы на уровне клеточной мембранны, ядра, митохондрий, лизосом, рибосом, с последующим нарушением функции клеточных мембран, энергообразования, водно-электролитного баланса, с развитием дистрофических процессов, некробиоза и некроза клеток.

Такая сердечная недостаточность характеризуется первичным снижением напряжения миокарда, что проявляется уменьшением силы и скорости систолического сокращения и диастолического расслабления миокарда. Как следствие снижения сократимости, количество крови, выбрасываемое в каждую систолу (ударный объем) снижается, а конечно-систолический объем (остаточный объем крови) увеличивается. Количество крови, которое накапливается в желудочке в конце последующей диастолы, растет, что приводит к расширению сердца (миогенная диллятация). В связи с недостаточной сократительной функции уменьшаются как ударный, так и минутный объемы и развивается недостаточность кровообращения как следствие метаболической сердечной недостаточности.

33.1.2 Нарушение коронарного кровообращения.

Коронарогенная сердечная недостаточность

Сердце – это постоянно действующий орган, в силу чего адаптация миокарда к гипоксии в значительной степени ограничено. Поэтому миокарду необходимо строгое соответствие между текущими метаболическими потребностями и притоком кислорода и метаболических субстратов. Это равновесие обеспечивается функционированием механизмов ауторегуляции тонуса артериол и коронарного кровотока в соответствии с текущими потребностями.

Потребности миокарда в кислороде, в основном, зависят от следующих факторов:

- частоты сердечных сокращений;
- сократительной функции;
- систолического напряжения миокарда;

Увеличение этих показателей повышают потребности миокарда в кислороде и субстратах для окисления.

Приток кислорода к миокарду обеспечивается коронарным кровотоком. Из этого следует, что ишемия миокарда может наблюдаться либо при снижении коронарного кровотока, либо при значительном увеличении потребности миокарда в кислороде, либо при комбинации этих двух механизмов.

Приток кислорода может нарушаться и при снижении кислородной емкости крови (анемия, метгемоглобинемия и др.).

Коронарная недостаточность – это типичная форма патологии сердца, которая характеризуется несоответствием между потребностями миокарда в кислороде и

субстратов для окисления и их притоком по коронарным сосудам, а также неадекватным удалением из миокарда метаболитов, ионов, биологически активных веществ.

Условно все варианты коронарной недостаточности могут быть разделены на две группы:

- обратимые (транзиторные);
- необратимые.

Обратимые нарушения коронарного кровотока проявляются различными вариантами стенокардии с так называемым стабильным или нестабильным клиническим течением.

Важно отметить, что повторные эпизоды коронарной недостаточности (даже кратковременные – до 3-8 минут) обуславливают формирование в миокарде небольших участков некроза с последующим развитием мелкоочагового кардиосклероза.

Необратимое прекращение или длительное значительное снижение притока крови по коронарным артериям, как правило, заканчивается гибелью соответствующего участка миокарда – инфарктом. Если это не приводит к смерти пациента, некротизированный участок замещается соединительной тканью – развивается крупноочаговый кардиосклероз.

33.1.2.1 Эtiология и патогенез коронарной недостаточности.

Причинные факторы коронарной недостаточности можно разделить на две категории:

1) факторы, которые определяют развитие, так называемой, *абсолютной коронарной недостаточности* (определенной недостаточным притоком крови к миокарду). Эти факторы вызывают сужение или полное закрытие просвета коронарных артерий и значительное сокращение притока артериальной крови к миокарду. Эти факторы также называют *коронарогенными*;

2) факторы, которые определяют развитие *относительной коронарной недостаточности*. Эти факторы вызывают значительное увеличение потребностей и скорости утилизации кислорода и субстратов окисления в миокарде превосходящее их фактический приток по коронарам. Это *некоронарогенные* факторы. Такая коронарная недостаточность может развиться как при измененных, так и неизмененных коронарных артериях, на фоне нормального или даже увеличенного коронарного кровотока.

Абсолютная коронарная недостаточность вызывается рядом факторов. Наиболее частыми являются следующие:

- атеросклеротическое поражение стенок коронарных артерий;
- агрегация форменных элементов крови (особенно эритроцитов и тромбоцитов) и формирование тромба в коронарных артериях;
- спазм коронарных артерий при стимуляции альфа-адренорецепторов;
- нарушение соотношения между эндотелиальными сосудосуживающими (эндолин) и сосудорасширяющими факторами (монооксид азота, аденоzin, простациклины);
- снижение перфузионного давления в коронарных артериях (при выраженных тахикардиях и брадикардиях, фибрилляции предсердий и желудочков, недостаточности клапанов аорты, коллапсе, при компрессии коронаров опухолью, рубцами, инородным телом).

Относительная коронарная недостаточность. Значительное увеличение потребления кислорода и метаболических субстратов может обусловить развитие коронарной недостаточности даже в случаях, когда коронарные артерии не изменены, на фоне нормального или даже увеличенного коронарного кровотока. Чаще всего это имеет место при действии следующих факторов:

1) значительное увеличение функции сердца. Это может быть следствием чрезмерной физической нагрузки, длительной тахикардии, гипертензивного криза, выраженной гемоконцентрации, гиперволемии. Отметим, что причины, которые приводят

к значительному увеличению работы сердца обычно обусловливают и активацию симпатоадреналовой системы;

2) *увеличение уровня катехоламинов в крови и миокарде.* Может наблюдаться при стрессе, феохромацитоме. Избыток катехоламинов (особенно адреналина) в миокарде оказывают кардиотоксический эффект, который является результатом следующих процессов:

- избыточного потребления миокардом кислорода и субстратов метаболизма в связи с увеличением работы сердца;
- снижение КПД процессов энергогенеза, и, в связи с этим, непродуктивное потребление кислорода и метаболических субстратов;
- снижение коронарного кровотока, из-за укорочения периода диастолы при тахикардии.

33.1.2.2. Механизмы повреждения миокарда при коронарной недостаточности.

Сердце представляет собой орган, энергетические потребности которого почти полностью покрываются аэробными процессами, поэтому оно очень чувствительно к гипоксии. Значительное увеличение потребления кислорода и субстратов для окисления, нарушение оттока из миокарда продуктов обмена, различных ионов и биологически активных веществ запускает общие, универсальные (типичные) механизмы повреждения миокарда. К ним относятся нарушение процессов обеспечения кардиомиоцитов энергией, генерирование свободных радикалов и повреждение мембранных аппаратов и ферментных систем кардиомиоцитов, водно-электролитный дисбаланс, нарушения механизмов нейро-эндокринной регуляции функций сердца.

Нарушение обеспечения энергией представляет собой начальный и один из основных повреждающих механизмов при коронарной недостаточности.

При коронарной недостаточности нарушаются основные процессы, которые обеспечивают кардиомиоциты энергией: *ресинтез макроэргов, их транспорт* от места синтеза (гиалоплазма и митохондрии) к эффекторным структурам (миофibrиллы, саркоплазматическая сеть - СПС, ионные насосы и др.), а также их *утилизация*.

В условиях ишемии очень быстро истощаются резервы кислорода, что обуславливает снижение концентрации в кардиомиоцитах АТФ и креатинфосфата

При коронарной недостаточности нарушается не только энергогенез, но и транспорт макроэргов к месту их использования (к эффекторным структурам). Одной из причин этого феномена может быть потеря кардиомиоцитами изофермента креатинфосфаткиназы.

Для компенсации дефицита АТФ мобилизуются анаэробные пути продукции энергии (анаэробный гликолиз), эффективность которого значительно ниже и не компенсирует дефицит энергии. Как следствие активации анаэробного гликолиза в миокарде увеличивается содержание лактата и других промежуточных кислых продуктов – развивается метаболический ацидоз. Внутри- и внеклеточный ацидоз обусловливает значительные изменения проницаемости мембран для метаболитов и ионов, угнетение активности ферментов, которые обеспечивают энергогенез, нарушение синтеза клеточных структур, нарушение транспорта ионов и субстратов метаболизма.

Второй механизм повреждения миокарда при коронарной недостаточности – *повреждение мембран и ферментных систем кардиомиоцитов.* Основные механизмы повреждения мембран и ферментов кардиомиоцитов следующие:

- чрезмерная интенсификация процессов образования свободных радикалов и перекисного окисления липидов мембран с кардиотоксическим эффектом;
- чрезмерная активация лизосомальных, свободных и мембранных-связанных гидролаз кардиомиоцитов (протеаз, липаз, фосфолипаз) и внедрение в мембранны кардиомиоцитов конечных продуктов гидролиза (жирных кислот, гидропероксей липидов и др.);

- торможение процессов reparации белковых и липидных компонентов поврежденных мембран и их синтеза *de novo*;
- нарушение конформации белковых и липопротеидных молекул, которое происходит как следствие недостаточного обеспечения кардиомиоцита энергией;
- растяжение и микроповреждения сарколеммы и мембран клеточных органелл в результате набухания миокардиоцитов и их органелл.

Физико-химические и конформационные изменения белковых (структурных и ферментных), липидных, фосфолипидных и липопротеидных молекул обусловливают значительные нарушения, часто необратимые, структуры и функции мембран и ферментов, в том числе митохондрий, СПС, миофибрill, сарколеммы и других структур, которые обеспечивают реализацию сократительной функции сердца.

Дисбаланс ионов и жидкости в кардиомиоцитах – третий патогенетический механизм коронарной недостаточности.

Коронарная недостаточность характеризуется существенными водно-электролитными нарушениями в миокарде: нарушается содержание и соотношение вне- и внутриклеточных ионов, их внутриклеточное распределение.

Как правило, дизоияния развивается после или одновременно с нарушениями реакций, обеспечивающих кардиомиоцитов энергией, а также с повреждением клеточных мембран и ферментов. Ионный дисбаланс лежит в основе нарушений возбудимости, электромеханического сопряжения, сократимости, расслабления и ритмогенеза – фундаментальных процессов, происходящих в миокарде, нарушение которых характерны для коронарной недостаточности. Основой механизм указанных изменений является выход ионов калия из ишемизированных кардиомиоцитов, накопление в них ионов натрия, кальция, а также жидкости.

Расстройство механизмов регуляции функций сердца также представляет собой один из патогенетических механизмов коронарной недостаточности.

При коронарной недостаточности, изменения функции сердца и степень поражения кардиомиоцитов зависят не только от повреждающего действия патогенных факторов ишемии. В значительной степени оно обусловлено и нарушением механизмов регуляции сердечной деятельности.

При коронарной недостаточности активность регуляторных механизмов, особенно симпатических и парасимпатических, значительно изменяется. На начальных этапах ишемии миокарда, как правило, но не во всех случаях, наблюдается активация симпатоадреналовой системы. Это сопровождается увеличением содержания в миокарде норадреналина и, особенно, адреналина. Вследствие этого развивается тахикардия, увеличивается сердечный выброс, который, как правило, оказывается сниженным сразу после установления коронарной недостаточности. В более поздних сроках коронарной недостаточности нередко отмечается снижение концентрации нейромедиаторов симпатической нервной системы (норадреналина) в сердце. Это обусловлено, в основном, двумя факторами: в первую очередь, снижается синтез норадреналина в нейронах симпатической нервной системы (в норме 80% норадреналина, который находится в миокарде, синтезируется нейронами симпатической нервной системы), во вторую очередь, нарушается обратный захват норадреналина нервыми окончаниями из синаптической щели.

Параллельно с этим, могут активироваться и парасимпатические влияния. Однако, учитывая тот факт, что на начальных этапах коронарной недостаточности холинergicкие и аднергические свойства миокарда изменяются примерно в одинаковой степени, эффекты симпатических влияний преобладают. На более поздних этапах коронарной недостаточности часто наблюдается снижение концентрации норадреналина в миокарде и сохранение повышенного уровня ацетилхолина. Одновременно наблюдается брадикардия, снижение сердечного выброса, снижение скорости сокращения и расслабления миокарда.

Таким образом, нарушение процессов энергообеспечения кардиомиоцитов, повреждение мембранных аппаратов и ферментных систем, дисбаланс ионов и жидкости,

нарушения нейрогуморальной регуляции функций сердца обусловливают, в конечном итоге, значительное снижение силы и скорости сокращения и расслабления сердца.

33.1.2.3 Эффекты постокклюзионной реперфузии миокарда

В последние десятилетия все шире используются различные хирургические и медикаментозные методы ликвидации стенозов или окклюзий магистральных ветвей коронарных артерий.

Восстановление коронарного кровотока является наиболее эффективным способом прекращения действия патогенных факторов ишемии и ликвидации негативных последствий их влияния на сердце. Однако, на начальных этапах постокклюзионной реперфузии коронарных сосудов и миокарда часто наблюдаются существенные нарушения ритма сердца (включая фибрилляцию желудочков), транзиторная дестабилизация показателей системного и регионального кровотока, изменения многих биохимических и электрофизиологических параметров. Таким образом, постокклюзионная реперфузия коронарных артерий, наряду с положительными репаративными, восстановительными эффектами, оказывает также и патогенное действие на миокард. Патогенные эффекты происходят в результате дополнительной альтерации его факторами реперфузии и реоксигенации.

В числе основных механизмов дополнительного повреждения кардиомиоцитов в реперфузированных зонах можно отметить следующие:

1) *углубление нарушений энергообеспечения реперфузированных клеток миокарда на этапах ресинтеза, транспорта и утилизации энергии АТФ*. Подавление процессов ресинтеза АТФ происходит, в основном, из-за гипергидратации, набухания и разрушения митохондрий клеток реперфузированного миокарда. Это происходит в результате осмотического отека органелл, перерастяжения и разрыва их мембран в связи с избыточным накоплением в них ионов (особенно Ca^{2+}) и жидкости.

Повышение содержания Ca^{2+} в митохондриях обусловлено:

- постихемическим увеличением транспорта в них электронов в связи с реоксигенацией митохондрий (энергия транспорта электронов в этом случае используется для перекачивания ионов Ca^{2+} в митохондрии);
- увеличением содержания в митохондриях неорганического фосфора, который активно фиксирует Ca^{2+} ;
- действием механизма $\text{H}^+ - \text{Ca}^{2+}$ противотока.

Ионы Ca^{2+} не только гидрофильны, но и разобращают окисление и фосфорилирование. Кроме того, процесс ресинтеза АТФ снижается из-за выхода АДФ, АМФ и др. пуриновых соединений из митохондрий и кардиомиоцитов в интерстициальную жидкость. Механизм транспорта АТФ нарушается из-за потери ферментов, которые обеспечивают транспорт АТФ из митохондрий к эффекторным структурам кардиомиоцитов. Механизм утилизации энергии нарушается из-за потери кардиомиоцитами АТФ-аз;

2) *увеличение степени повреждения мембран и ферментов кардиомиоцитов* является следствием:

- ускорения кислородзависимого процесса перекисного окисления липидов после реперфузии;
- активации ионами Ca^{2+} протеаз, липаз, фосфолипаз и других гидролаз;
- осмотического отека и разрыва мембран кардиомиоцитов и их органелл.

3) *усугубление водного и электролитного дисбаланса*. Реперфузионные нарушения процесса обеспечения энергией, повреждение мембран и ферментов способствует накоплению в кардиомиоците ионов натрия, Ca^{2+} и, соответственно, жидкости;

4) *снижение эффективности влияния нейро-гуморальной регуляции функций кардиомиоцитов*.

Таким образом, на начальных этапах постокклюзионной реперфузии возможно расширение или даже углубление повреждений в зонах миокарда, подверженных реперфузии и реоксигенации.

33.1.3. Сердечная недостаточность при нарушении диастолического наполнения

Недостаточное наполнение в диастолу (сердечного происхождения) представляет собой частный механизм развития сердечной недостаточности.

Нарушение наполнения сердца в диастолу происходит при поражениях сердца, которые ведут к снижению растяжимости миокарда (гиперхроматоз, амилоидоз, фиброз, гипертрофия), эндокарда (фиброэластоз) или перикарда (фиброз). Диастолическое наполнение может нарушаться и при стенозе атрио-вентрикулярного отверстия или отверстия полых вен. Во всех этих случаях систолическая функция нарушена в меньшей степени. Недостаточность сердца развивается в результате снижении растяжимости и раружении, в основном, его *диастолической функции*. Из-за затруднения диастолического наполнения уменьшается конечнодиастолический объем, растяжение мышечных волокон незначительно и, в результате, сила сердечных сокращений уменьшается (согласно механизму Франка-Старлинга). Все это ведет к значительному снижению ударного и минутного объемов, что приводит к недостаточности кровообращения вследствие *диастолической сердечной недостаточности*.

Патогенез. Эта форма сердечной недостаточности развивается в связи с увеличением ригидности стенок желудочек и нарушением их расслабления.

Вследствие снижения скорости расслабления желудочек уменьшается их наполнения кровью в начальной фазе диастолы. Сниженный конечнодиастолический объем обусловливает уменьшение ударного и минутного объемов, что приводит к нарушению кровообращения. Увеличение ригидности, в свою очередь, приводит к увеличению конечнодиастолического давления. Это увеличивает нагрузку предсердий в систоле. Давление в предсердиях увеличивается, что приводит к их расширению, ретроградному увеличению давления и застой крови в легочных венах.

Диастолическая сердечная недостаточность сопровождается метаболическими нарушениями в миокарде. Нарушается энергообеспечение сократительных структур миокарда. Из-за дефицита энергии снижается активный трансмембранный транспорт электролитов, в особенности, ионов Ca^{2+} . Возврат ионов Ca^{2+} в цистерны СПС нарушается, что еще больше затрудняет расслабление желудочек в диастоле.

Сократительная функция миокарда также нарушается из-за уменьшения содержания АТФ-аз, изменения изоформ миозина и регуляторных белков.

Увеличение ригидности миокарда обусловлено, в определенной степени, и увеличенным содержанием коллагена в миокарде.

При выраженной тахикардии с укорочением диастолы, при накоплении жидкости в перикарде, диастолическое наполнение также недостаточно, т.к. сердце не успевает или не может принимать необходимый объем крови. Однако, в отличие от миокардиопатий, в таких случаях в миокарде не наблюдаются органические изменения, и дефицит диастолического наполнения является функциональным, а не органическим.

Нарушение кровенаполнения может быть внесердечного происхождения (гиповолемии любого генеза, генерализованная вазодиллятация, клапанный пневмоторакс и др.). Однако, в этих случаях развивается не сердечная недостаточность, а *недостаточность кровообращения иного генеза*.

33.1.4 Перегрузочная форма сердечной недостаточности.

33.1.4.1 Функциональная перегрузка сердца.

Функциональная перегрузка сердца может наблюдаться при увеличении сопротивления или объема.

Перегрузка сердца сопротивлением может быть вызвана увеличением сопротивления, оказываемое при изгнании крови из сердечных полостей в аорту и легочную артерию. Это может быть результатом органических изменений в самом сердце (стеноз аорты или легочного ствола, стеноз внутрисердечных путей циркуляции крови) или функционального характера (например, при обструктивной гипертрофической кардиомиопатии имеет место функциональная обструкция внутрисердечных путей циркуляции крови). Функциональная перегрузка сердца сопротивлением внесердечного происхождения может быть при увеличении общего периферического сопротивления кровотоку (при первичных или вторичных системных или легочных гипертензиях). В эту категорию включается и перегрузка сердца из-за повышенной вязкости крови. Во всех этих случаях, сердце обеспечивает необходимый уровень кровотока ценой развития больших усилий и поддержания более высокого давления, которое позволяет преодолеть периферическое сопротивление.

Перегрузка сердца объемом сердечного происхождения бывает при недостаточности клапанов, дефекте межпредсердной или межжелудочковой перегородок и др.

Внесердечные причины перегрузки объемом объединяют все виды гиперволемии или увеличение венозного возврата (артериовенозные шунты, гипertiреоидизм и др.).

Сердечная недостаточность, развивающаяся в результате функциональной перегрузки сердца называется *перегрузочной*.

Таким образом, функциональная перегрузка сердца развивается при увеличении сопротивления систолическому выбросу (постнагрузка) или при увеличении объема крови, которое сердце должно выбросить за каждую систолу (преднагрузка). В обоих случаях, на начальных этапах, сократительная способность миокарда не нарушена, однако объем работы сердца возрастает.

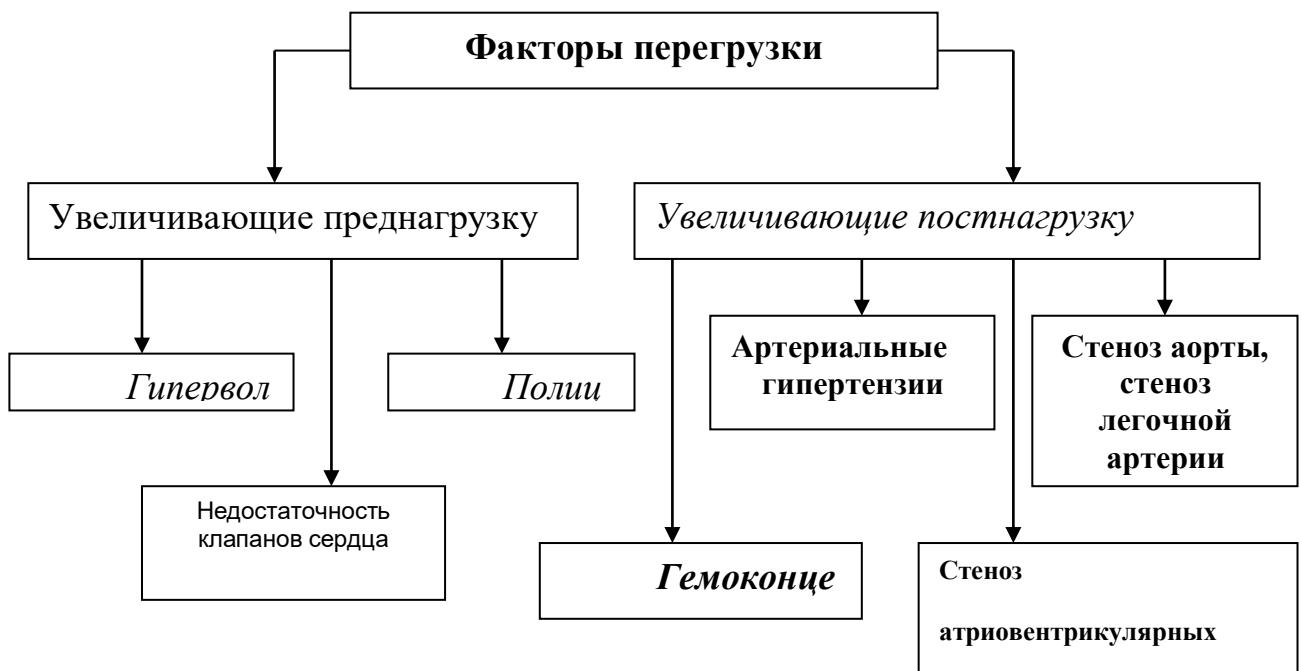


Рис 33.1 Основные факторы перегрузки сердца.

В случаях хронической перегрузки сердца включаются компенсаторные механизмы, направленные на поддержание уровня кровообращения соответственно метаболическим потребностям. В таких случаях, сердечная патология компенсирована, и недостаточность кровообращения не развивается. Только при недостаточности компенсаторных возможностей развивается сердечная недостаточность и, как следствие, недостаточность кровообращения.

С установлением недостаточности кровообращения и уменьшением поступления кислорода в ткани, мобилизуются внесердечные (периферические) компенсаторные механизмы, направленные, в основном, на обеспечение тканей кислородом.

При острых перегрузках (например, при множественной эмболии легочной артерии) компенсаторные механизмы не успевают развиться или являются малоэффективными, в результате чего, недостаточность сердца развивается внезапно и, соответственно, устанавливается острая недостаточность кровообращения. В силу того, что при функциональной перегрузке сердца первичные повреждения миокарда отсутствуют, устранение причины ведет к ликвидации недостаточности кровообращения.

33.1.4.2 Механизмы компенсации при недостаточности функции сердца

При поражениях сердца включаются компенсаторные механизмы, направленные на поддержание минутного объема и оптимального снабжения тканей кислородом.

Различают три группы компенсаторных механизмов.

1) Сердечные механизмы компенсации

а) экстренные:

- гиперфункция (преимущественно гетерометрическая либо гомеометрическая)
- тахикардия

б) долговременные:

- гипертрофия миокарда

2) Внесердечные механизмы компенсации

а) экстренные:

- перераспределение минутного объема сердца и централизация кровообращения
- увеличение диссоциации оксигемоглобина в органах большого круга
- гипервентиляция легких

б) долговременные:

- усиление эритропоэза
- задержка воды и солей

3) Нейро-эндокринные компенсаторные механизмы, которые обеспечивают интеграцию и координацию сердечных и внесердечных механизмов.

Сердечные механизмы компенсации

Сердечные компенсаторные механизмы обеспечивают неотложную (экстренную), или позднюю (долговременную) компенсацию при увеличении сопротивления или объема. Основной сердечный компенсаторный механизм - *гиперфункция сердца* – преимущественно гетерометрическая или преимущественно гомеометрическая.

Приемущественно гетерометрическая гиперфункция. Такая гиперфункция наблюдается при перегрузке сердца объемом (например, при недостаточности клапанов аорты или легочного ствола, при недостаточности двух- или трехстворчатого клапанов). При таких пороках увеличивается диастолическое наполнение и конечнодиастолическое давление в желудочках с их диллятацией. Рост диастолического давления в полостях сердца приводит к большему растяжению миофибрill и включению механизма Франка-Старлинга, и более мощным сокращениям – *тоногенная диллятация*. Как следствие, увеличиваются ударный и минутный объемы. Компенсация имеет место за счет роста, в основном, амплитуды сердечных сокращений, без существенного изменения напряжения миокарда. Известно, что в физиологических условиях энддиастолический объем (объем крови, накапливающийся в желудочке в конце диастолы) составляет 110-120 мл. После выброса, в конце систолы, объем крови в желудочке снижается, примерно, на 70%. Остаточный объем крови (эндсистолический объем) в каждом желудочке равен, примерно, 40-50 мл. Когда сердце сокращается сильнее, фракция выброса возрастает и выбрасывается большее количество крови, поэтому эндсистолический объем снижается до 10-20 мл. В случае увеличения диастолического наполнения здорового сердца конечный диастолический объем может расти до 160-180 мл. При совмещении этих двух эффектов ударный объем может быть увеличен вдвое, по отношению к нормальному

объему. Так происходит компенсация. Этот механизм ограничен оптимальной длиной саркомеров (2,2-2,3нм). Если их удлинение не превышает 25% от исходной величины, наблюдается прямая зависимость между степенью наполнения желудочка и силой сердечных сокращений. При превышении оптимальной длины саркомера имеет место разобщение филаментов актина и миозина со снижением силы сокращения.

Приемущественно гетерометрическая гиперфункция и тоногенная диллятация представляют собой центральный экстренный механизм компенсации при перегрузке сердца объемом.

Приемущественно гомеометрическая гиперфункция. Другой компенсаторный механизм – приемущественно гомеометрическая гиперфункция, которая представляет собой увеличение силы сердечных сокращений в результате роста париетального давления, но без значительного изменения длины миофибрилл. В этих случаях удлиняется время взаимодействия филаментов актина и миозина.

Этот механизм компенсации включается при функциональной перегрузке сопротивлением (стеноз аорты, легочного ствола, атриовентрикулярных отверстий, артериальная гипертензия). В этих случаях, во время диастолы длина миофибрилл увеличивается незначительно, но существенно растет внутрижелудочковое и париетальное давление в конце систолы. Компенсация ударного объема происходит благодаря росту силы сердца сокращений

Хотя и в меньшей степени, при приемущественно гомеометрической гиперфункции, включается и механизм Франка-Старлинга. Так при гипертонической болезни давление в аорте во время диастолы остается повышенным. Как следствие, нормальная систола левого желудочка не сможет обеспечить нормальный ударный объем, что приведет к увеличению конечносистолического объема. Поскольку венозный возврат остается постоянным, конечнодиастолический объем будет расти с каждой последующей систолой. Т.о., адаптация к перегрузке сопротивлением реализуется и за счет механизма Франка-Старлинга.

Таким образом, при таких гиперфункциях, компенсация обеспечивается не только благодаря росту конечнодиастолического давления и пристеночного напряжения (достаточных для преодоления сопротивления, препятствующего выбросу, и поддержания минутного объема), но и, частично, за счет механизма Франка-Старлинга. Однако, в отличие от перегрузки объемом, в этом случае, большее растяжение волокон приводит к более мощному сокращению.

С точки зрения потребления энергии гетерометрический и гомеометрический механизмы неравноценны. При том же объеме работы сердце потребляет намного больше кислорода в случае, когда оно преодолевает повышенное сопротивление, чем при увеличенном объеме с нормальным сопротивлением. Например, если объем работы удваивается вследствие удвоения конечнодиастолического объема, утилизация кислорода в миокарде увеличивается на 25%, а если объем работы удваивается вследствие удвоения сопротивления, утилизация кислорода в миокарде увеличивается на 200%. Это объясняется тем, что в случае гомеометрического механизма компенсации для преодоления сопротивления выбросу требуется значительный рост систолического давления, что может быть достигнуто ценой увеличения степени и скорости развития напряжения миофибрилл. Именно фаза гомеометрического сокращения, представляет собой основной фактор, который определяет повышенное потребление АТФ и утилизацию кислорода в миокарде. Из этого следует, что гетерометрический механизм компенсации более экономичный по сравнению с гомеометрическим. Этим, по-видимому объясняется более благоприятное течение заболеваний сердца, при которых включается механизм Франка-Старлинга, например, недостаточность клапанов, по сравнению со стенозами отверстий.

Тахикардия. Тахикардия также является одним из экстренных сердечных (центральных) компенсаторных механизмов. Тахикардия при сердечной недостаточности включается рефлекторно вследствие стимуляции барорецепторов в полых венах и при увеличении давления в предсердиях (рефлекс Бейнбриджа) как следствие активации симпатической нервной системы. Тахикардия включается быстрее любого другого

механизма компенсации снижения систолического объема и поддержания оптимального минутного объема. В этих случаях, систолический выброс снижен, однако минутный объем, в результате увеличения частоты сердечных сокращений, поддерживается на нормальном уровне. Таким образом, реализуется компенсация и недостаточность кровообращения не развивается.

Компенсаторные возможности тахикардии ограничены и с энергетической точки зрения это наименее выгодный механизм компенсации, так как при тахикардии потребление кислорода в миокарде значительно возрастает, а эффективность метаболизма снижается (большее количество энергии выделяется в виде свободного тепла). Кроме того, тахикардия развивается за счет укорочения диастолы, т.е., за счет того интервала времени, когда происходит перфузия кровью сердечной мышцы. В результате создаются условия, при которых обеспечение кислородом и энергией функционально перегруженного миокарда нарушается.

При выраженных тахикардиях (свыше 150 ударов в минуту), вместе с укорочением времени диастолы, снижается и диастолическое наполнение отделов сердца (конечный диастолический объем). Это приводит к снижению растяжения мышечных волокон в диастолу, в результате чего эффективность систолы уменьшается. Соответственно снижается ударный и минутный объемы. Гемодинамическое равновесие нарушается – возникает декомпенсация и нарушение кровообращения. Таким образом, тахикардия, которая в определенных пределах поддерживает минутный объем, является неблагоприятным для сердца компенсаторным механизмом, неэкономичным, с ограниченной эффективностью.

В случае, когда нагрузка на сердце превышает ее компенсаторные возможности, развивается *острая недостаточность сердца*. Острая недостаточность сердца развивается при фибрилляции желудочков, пароксизмальной тахикардии, инфаркте миокарда, миокардите, эмболии легочной артерии, тампонаде сердца.

В таких случаях нарушаются процессы сокращения и расслабления миофибрилл, что приводит к снижению силы и скорости сокращения миокарда, к постепенному увеличению остаточного и конечнисистолического объемов – развивается *миогенная диллятация*. Миогенная диллятация, в отличие от тоногенной, не сопровождается ростом ударного и минутного объемов. В кардиомиоцитах, одновременно с метаболическими нарушениями, могут наступить и структурные изменения, в результате чего даже в случае, когда перегрузка устраняется, сердечная деятельность может оставаться нарушенным.

Острая сердечная недостаточность сопровождается выраженными изменениями кровообращения – снижается систолический и минутный объемы, увеличивается венозное давление, устанавливается гипоперфузия органов, гипоксия тканей.

Гипертрофия миокарда.

При повторяющейся или длительной перегрузке объемом или сопротивлением в миокарде происходят структурные изменения, в результате чего масса миокарда растет – происходит *гипертрофия*. Гипертрофия миокарда происходит за счет увеличения объема волокон одновременно с ростом количества функционирующих единиц в каждом волокне, однако общее число кардиомиоцитов остается прежним.

В динамике метаболических, структурных и функциональных изменений миокарда при компенсаторной гипертрофии сердца выделяют три основные фазы (Ф. З. Меерсон).

1) *Аварийная фаза* развивается непосредственно после повышения нагрузки. В этом периоде интенсивность функционирования структур миокарда (ИФС) увеличивается, так как имеет место гиперфункция еще не гипертрофированного сердца. Вследствие роста ИФС, увеличивается энергогенез, активируется генетический аппарат клетки одновременно увеличивается синтез нуклеиновых кислот и, соответственно, синтез белка. Растет потребление кислорода единицей массы миокарда, усиливается окислительное фосфорилирование, т.е. ресинтез АТФ по аэробному пути. Однако, этот увеличенный синтез АТФ не покрывает потребностей миокарда, т.к. энергия расходуется как на обеспечение повышенной функции, так и на обеспечение ускоренного синтеза белка.

Мобилизуются анаэробные пути ресинтеза энергии. Из кардиомиоцитов исчезает гликоген, снижается уровень креатинфосфата, концентрация внутриклеточного калия снижается, а натрий накапливается в клетке. Вследствие активации гликолиза в миокарде накапливается лактат. Непосредственным следствием активации синтеза белка является быстрое увеличение, в течение нескольких недель, массы сердца, и возросшая функция распределяется на большую массу эффекторных структур, в силу чего ИФС постепенно возвращается к нормальному уровню.

Гипертрофия сердца приводит к снижению функциональной нагрузки приходящую на единицу мышечной массы миокарда до ее нормального значения. ИФС возвращается к исходному уровню, в результате чего метаболические процессы в миокарде нормализуются.

2) *Фаза завершившейся гипертрофии и относительно устойчивой гиперфункции.* В этой фазе процесс гипертрофии завершен. Масса миокарда увеличена на 100-120% и больше не растет. ИФС нормализовалась. Патологические изменения в обмене веществ и структуре миокарда не выявляются, потребление кислорода, образование энергии, содержание макроэргических соединений не отличаются от нормы. Гемодинамические показатели нормализовались.

Нормализация ИФС позволяет гипертрофированному сердцу длительное время выдерживать возросшие нагрузки и компенсировать кровообращение (например, при компенсированных сердечных пороках).

Всё же гипертрофированное сердце отличается от нормального рядом метаболических, функциональных и структурных особенностей, которые, с одной стороны, позволяют ему длительное время компенсировать повышенную перегрузку, а с другой стороны - создают предпосылки для возникновения в нем патологических изменений. Гипертрофия различных морфофункциональных структур миокарда не обеспечена в необходимой степени усилением трофических процессов.

При развитии гипертрофии миокарда в процесс включается нервный аппарат сердца. Наблюдается усиленное функционирование внутрисердечных и экстракардиальных нервных элементов. Однако, рост нервных окончаний отстает от роста массы сократительного митокарда. Нарушаются трофические влияния, снижается содержание норадреналина в миокарде, что ведет к ухудшению его сократительных свойств – затрудняется мобилизация резервов сердца.

Рост массы мышечных волокон не сопровождается адекватным ростом коронарной капиллярной сети. Гипертрофия приводит к тому, что масса миокарда, снабжаемая кровью каждым капилляром, растет, поэтому, в гипертрофированном миокарде устанавливается относительная коронарная недостаточность и, соответственно, *относительная гипоксия* – коронарный резерв при нагрузках снижается. Рост массы сердца происходит в результате увеличения объема каждой миофибриллы, что сопровождается изменениями взаимоотношения внутриклеточных структур. Объем клетки при этом увеличивается пропорционально кубу, а поверхность клеточной мембранны – пропорционально квадрату линейных размеров клетки (увеличивается отношение объема фибрилл к их поверхности), что ведет к уменьшению клеточной поверхности относящейся к единице массы клетки. Учитывая, что в сарколемме локализованы белковые рецепторы, ферменты которые обеспечивают трансмембранный транспорт катионов и субстратов метаболизма, указанные изменения способствуют нарушению ионного градиента, метаболизма и функции кардиомиоцитов.

Клеточная мембрана играет большую роль в проведении возбуждения и сопряжения процессов возбуждения и сокращения, реализуемых через тубулярную систему и саркоплазматическую сеть. Поскольку рост этих образований при гипертрофии мышечных волокон, также отстает, то создаются предпосылки для нарушения процессов сокращения и расслабления кардиомиоцитов: вследствие замедления выхода ионов Ca^{2+} в гиалоплазму ухудшается сокращение, а в результате затруднения обратного транспорта ионов Ca^{2+} из гиалоплазмы в саркоплазматический ретикулум – затрудняется

расслабление. Иногда могут возникнуть некоординированные сокращения отдельных кардиомиоцитов.

В процессе развития гипертрофии, в начальной её фазе, масса митохондрий увеличивается быстрее по сравнению с массой сократительных белков, создавая условия для достаточного энергетического обеспечения функционально перегруженного сердца. Однако, в дальнейшем, увеличение массы митохондрий отстает от роста массы цитоплазмы. Митохондрии начинают функционировать с предельной нагрузкой, в них развиваются деструктивные изменения, нарушается окислительное фосфорилирование. Это ведет к ухудшению энергетического обеспечения гипертрофированных клеток.

Вследствие относительной недостаточности количества митохондрий, поверхности клеток, капиллярной сети, дефицита энергии и субстратов, необходимых для биосинтеза внутриклеточных структур, нарушается пластическое обеспечение кардиомиоцитов (см."Типические клеточные патологические процессы").

Гипертрофированное сердце обладает мощным сократительным аппаратом и, на начальных этапах, энергетически хорошо обеспеченным. Это позволяет такому сердцу длительное время выполнять значительно большую работу при нормальном метаболизме в миокарде. Однако, диапазон адаптационных возможностей у гипертрофированного сердца ограничен. Несбалансированные внутриклеточные и тканевые структуры делают гипертрофированное сердце более ранимым при различных неблагоприятных обстоятельствах

Приведенный выше комплекс сдвигов в гипертрофированном сердце, в конечном итоге, обусловливает снижение силы сердечных сокращений и скорости сократительного процесса, т.е. развитие сердечной недостаточности

Таким образом, гипертрофия миокарда представляет собой, с одной стороны, достаточно совершенный механизм адаптации, как к физиологическим перегрузкам, так и при патологических состояниях, но с другой стороны, метаболические, структурные и функциональные особенности гипертрофированного миокарда создают предпосылки для развития сердечной недостаточности.

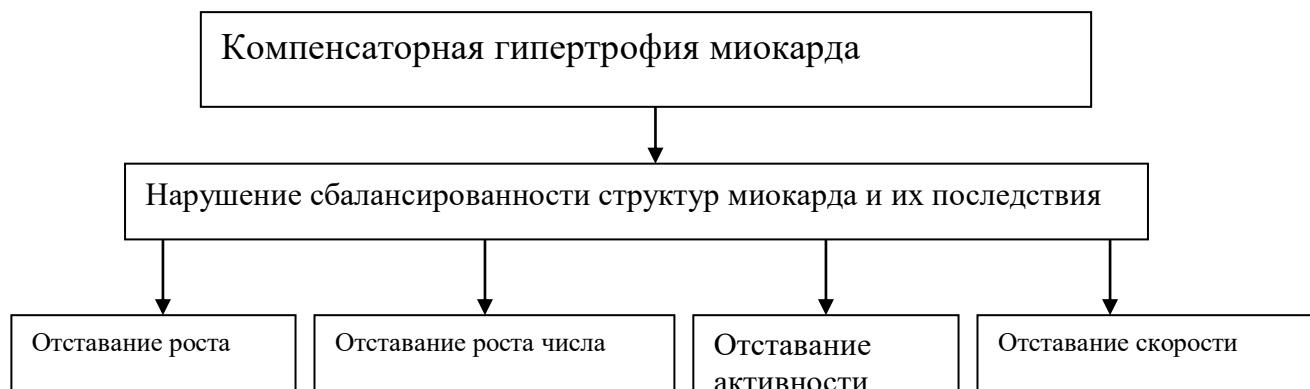
3) Фаза постепенного истощения и прогрессирующего кардиосклероза

Эта фаза характеризуется глубокими метаболическими и структурными изменениями в энергогенерирующих и сократительных элементах кардиомиоцитов.

Как уже было отмечено, масса миокарда, обеспечивающая кровью каждым капилляром, растет, также увеличивается и расстояние от капилляра до клеточных структур потребляющих кислород. Увеличение потребления кислорода происходит в условиях неизмененной коронарной сети, поэтому, в гипертрофированном миокарде устанавливается *относительная гипоксия*. Относительная гипоксия представляет собой один из основных факторов, который определяет метаболические и структурные изменения, характерные для этого периода. В кардиомиоците развиваются дистрофические процессы, некробиоз и некроз. Часть мышечных волокон гибнет и замещается соединительной тканью, что представляет собой основной механизм кардиосклероза.

Вследствие кардиосклероза, уменьшается масса сократительных элементов, поэтому ИФС снова возрастает, что вновь стимулирует гипертрофию функциональных структур несклерозированных кардиомиоцитов.

Нарушается регуляторный аппарат сердца. Прогрессирующее истощение компенсаторных резервов приводит к возникновению хронической недостаточности сердца, а, в дальнейшем - к недостаточности кровообращения.



Последствия:

-относительная коронарная недостаточность	- нарушение энергетического обеспечения кардиомиоцитов	- снижение сократимости миокарда	- нарушение пластических процессов
			- дистрофия миокарда

Рис 33.2 Основные механизмы декомпенсации гипертроированного сердца.

Внесердечные (периферические) механизмы компенсации

В случае, когда сердечные компенсаторные механизмы недостаточны и не могут обеспечивать сердечный выброс, включаются внесердечные компенсаторные механизмы.

Перераспределение сердечного выброса и централизация кровообращения. При сердечной недостаточности сердечный выброс и артериальное давление уменьшаются, что рефлекторно, через барорецепторы, стимулирует симпатическую активность. Т.к. сосуды, которые питают мышцы, органы брюшной полости, кожу обладают богатой симпатической иннервацией, с преобладанием альфа1-адренорецепторов, симпатическая стимуляция вызывает сужение сосудов этих областей и перераспределение сердечного выброса к жизненно важным органам, сосуды которых снабжены, в основном, бета-адренорецепторами (мозг, сердце). Кровоток в жизненно важных органах обеспечивает их метаболические потребности в этих условиях.

Увеличение диссоциации оксигемоглобина. Вследствие снижения сердечного выброса, происходит нарушение кровообращения с установлением гипоксии циркуляторного типа. Недостаточность кислорода в тканях приводит к метаболическим нарушениям и нарастанию концентрации ионов водорода, что увеличивает диссоциацию оксигемоглобина и способствует более полной отдаче кислорода тканям.

Гипервентиляция легких. Вследствие сердечной недостаточности, в организме развивается гипоксия циркуляторного типа, что приводит к увеличению концентрации углекислоты и ионов водорода. Эти факторы непосредственно и рефлекторно стимулируют дыхательный центр с развитием гипервентиляции легких. Таким образом обеспечивается восстановление равновесия между уровнем метаболизма и доставкой кислорода.

Сокращение легочных артериол. Этот механизм включается при недостаточности левого желудочка и является одним из основных механизмов, направленных на предотвращение развития отека легких в таких ситуациях. Вследствие увеличения давления в левом предсердии и легочных венах, происходит раздражение барорецепторов этих образований и рефлекторное сужение легочных артериол. В результате рефлекторного спазма легочных артериол, количество крови, которое притекает к левому отделу сердца, уменьшается, следовательно, уменьшается преднагрузка функционально ослабленного сердца (рефлекс Ф.Китаева). Однако этот рефлекс увеличивает давление в легочной артерии, что способствует перегрузке правого желудочка.

Усиление эритропоэза представляет собой один из долговременных периферических механизмов компенсации. Гипоксия тканей при сердечной недостаточности увеличивает синтез эритропоэтина (80-90% эритропоэтина вырабатывается в почках), что, в свою очередь, увеличивает продукцию эритроцитов.

Вследствие этого, кислородная емкость крови растет, содержание кислорода в артериальной крови увеличивается, обеспечивая компенсацию циркуляторной гипоксии. Однако, компенсаторная значимость этого механизма также относительна. Вместе с увеличением количества эритроцитов, растет гематокрит и вязкость крови, что представляет собой дополнительную нагрузку на сердце.

Усиление эритропоэза и мобилизация депонированных эритроцитов, наряду с задержкой солей и воды, представляет собой основные факторы, которые предопределяют увеличение объема циркулирующей крови при сердечной недостаточности.

Задержка солей и воды – другой внесердечный долговременный механизм компенсации.

Снижение минутного объема при сердечной недостаточности воспринимается волюморецепторами артериальной системы как снижение объема циркулирующей крови, что запускает серию механизмов задержки солей и воды. Так, при стимуляции волюморецепторов, рефлекторно, увеличивается синтез и выделение альдостерона. Вместе с этим, при сердечной недостаточности, вследствие гипоперфузии почек, активируется юкстагломерулярный аппарат почек с увеличением выделения ренина и образования ангиотензина II, который непосредственно стимулирует клетки клубочковой зоны надпочечников с увеличением секреции альдостерона. Под влиянием альдостерона увеличивается реабсорбция натрия в дистальных канальцах почек, осмотическое давление крови и внеклеточной жидкости увеличивается. Последнее, стимулирует осморецепторы гипоталамуса, которые вызывают увеличение выделения антидиуретического гормона с последующим снижением диуреза, задержкой воды и ростом ОЦК. Это еще больше ухудшает ситуацию, т.к. гиперволемия увеличивает преднагрузку функционально недостаточного сердца.

Другой почечный долговременный механизм компенсации основывается на увеличение выделения *атриопептина* (*предсердный натрийуритический пептд*). Этот фактор выделяется миокардом предсердий в ответ на их чрезмерное расширение и тахикардию. Как следует из названия, этот фактор увеличивает выделение натрия почками. Атриопептин угнетает секрецию ренина и выделение АДГ, что способствует увеличению выделения натрия и воды с мочой. Таким образом количество жидкости в организме уменьшается, уменьшается преднагрузка сердца.

Компенсаторные механизмы нейроэндокринной регуляции. Нейроэндокринная регуляция обеспечивает включение и координацию всех компенсаторных механизмов, как сердечных, так и внесердечных. Нейроэндокринная активация происходит вследствие гемодинамических изменений, особенно изменений давления в различных отделах сердечно-сосудистой системы (увеличение давления в предсердиях, полых венах, легочных венах, воспринимаемого барорецепторами); метаболических изменений, происходящих в результате нарушения кровообращения, воспринимаемых хеморецепторами и др. Так например, стимуляция сосудистых барорецепторов и хеморецепторов вызывают активацию симпатической нервной системы. Эффектами симпатической стимуляции являются тахикардия, увеличение силы и скорости сокращения и расслабления сердца, периферическая вазоконстрикция и перераспределение минутного объема с приемущественным кровоснабжением жизненно важных органов, стимуляция секреции ренина и др.

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы происходит как следствие стимуляции барорецепторов, уменьшения концентрации ионов натрия на уровне плотного пятна, так и в результате симпатической активации.

33.1.5 Основные патогенетические факторы сердечной недостаточности.

Сердечная недостаточность, развивающееся *первично* вследствие прямого повреждения миокарда, характеризуется снижением развивающего сердцем напряжения, что проявляется падением силы и скорости его сокращения и расслабления.

Сердечная недостаточность, возникающая *вторично*, в результате функциональной перегрузки миокарда, развивается после кардиосклероза, и, в конечном итоге, в результате снижения силы и скорости сокращения и расслабления миокарда.

Следовательно, снижение силы и скорости сокращения и расслабления миокарда является итогом сердечной недостаточности различной этиологии (независимо от фактора, который ее вызывает). Этот факт дает основание сформулировать следующее заключение: несмотря на различие причин и определенных особенностей начальных звеньев патогенеза сердечной недостаточности, её конечные механизмы – на клеточном и молекулярном уровне – едины. Среди них в качестве основных считаются:

- нарушение энергетического обеспечения кардиомиоцитов;
- повреждение мембранных аппаратов и ферментных систем кардиомиоцита;
- дисбаланс ионов и жидкости в кардиомиоцитах;
- расстройство нейрогуморальной регуляции функций сердца.

33.1.5.1 Нарушение энергетического обеспечения кардиомиоцитов

Нарушение обеспечения энергией основных процессов, происходящих в кардиомиоцитах (прежде всего, процессов сокращения и расслабления), развиваются вследствие повреждения механизмов ресинтеза АТФ, транспорта энергии к эффекторным структурам кардиомиоцита и утилизации ими энергии макроэнергических фосфатных соединений. Снижение ресинтеза АТФ, в основном, является следствием подавления процессов аэробного окисления веществ. Это происходит потому, что при действии большинства патогенных факторов, в наибольшей мере и, прежде всего, повреждаются митохондрии.

В норме в аэробных условиях основным источником энергии для миокарда являются высшие жирные кислоты (ВЖК). Так например, при окислении одной молекулы пальмитиновой кислоты, которая содержит 16 атомов углерода, образуется 130 молекул АТФ.

В результате поражения миокарда или длительной его перегрузки, окисление ВЖК в митохондриях нарушается, соответственно, и синтез АТФ снижается. Основным источником АТФ в этих условиях становится гликолитический путь (анаэробный) расщепления глюкозы, который примерно в 18 раз менее эффективен, чем ее митохондриальное окисление, и не может в достаточной мере компенсировать дефицит макроэнергических фосфатных соединений.

Вместе с тем, имеются исследования, согласно которым сердечная недостаточность может развиться на фоне нормального или незначительно сниженного уровня АТФ. Это происходит из-за нарушения системы транспорта энергии от мест ее продукции к энергорасходящим эффекторным структурам, прежде всего, к миофибриллам и саркоплазматической сети.

Транспорт энергии к эффекторным структурам обеспечивается при помощи креатинфосфата (КФ), с участием двух ферментов:

- АТФ-АДФ-транслоказы (обеспечивающей транспорт энергии АТФ из матрикса митохондрий через ее внутреннюю мембрану) и
- митохондриальной креатинфосфаткиназы (КФК), локализующейся на внешней стороне внутренней мембранных митохондрий (обеспечивающей транспорт макроэнергической фосфатной связи на креатин с образованием креатинфосфата). Далее креатинфосфат поступает в цитозоль.

Наличие креатинфосфаткиназы в миофибриллах и других эффекторных структурах обеспечивает эффективную утилизацию ими креатинфосфата для поддержания необходимой концентрации АТФ.



Рис 33.3 Основные звенья патогенеза сердечной недостаточности.

Система транспорта энергии в кардиомиоцитах существенно нарушается повреждающими факторами, определяющими развитие сердечной недостаточности. При действии патогенных факторов, вызывающих сердечную недостаточность, в начале в кардиомиоците в большей степени снижается концентрация креатинфосфата, а затем, и в меньшей мере, уровень АТФ. Кроме этого, развитие сердечной недостаточности сопровождается массивной потерей кардиомиоцитами креатинфосфаткиназы, о чем свидетельствует увеличение активности сердечных изоформ этого фермента в сыворотке крови. Учитывая, что около 90% общего количества энергии используется в реакциях, обеспечивающих контракtilный процесс (около 70% используется при сокращении миокарда, 15% - для транспорта ионов Са в саркоплазматической сети и обмена катионов в митохондриях, 5% - для активного транспорта ионов натрия через сарколемму), нарушение механизмов доставки АТФ к эффекторному аппарату кардиомиоцитов способствует быстрому и значительному снижению его сократительных способностей.

Сердечная недостаточность вследствие нарушений обеспечения миокарда энергией, может развиться и в условиях, когда синтез и транспорт энергии не нарушены. Это может быть следствием нарушения ферментных механизмов утилизации энергии в кардиомиоцитах, главным образом, за счет снижения активности АТФ-аз. Это относится, прежде всего к АТФ-азе миозина, $K^+ - Na^+$ - зависимой АТФ-азе сарколеммы, Mg^{2+} - зависимой АТФ-азе "кальциевого насоса" саркоплазматической сети. В результате, энергия АТФ не может быть использована эффекторным аппаратом клеток миокарда.

Таким образом, нарушение обеспечения кардиомиоцитов энергией на этапах ее синтеза, транспорта и утилизации, может быть как пусковым механизмом снижения сократительной функции миокарда, так и существенным фактором, усугубляющим ее депрессию.

33.1.5.2 Повреждение мембранныго аппарата и ферментных систем кардиомиоцитов

Существуют следующие основные механизмы повреждения мембран и ферментов кардиомиоцитов.

1. Чрезмерное образование свободных радикалов с усилением процессов перекисного окисления липидов мембран и кардиотоксическим действием продуктов этого процесса. Основные факторы, интенсификации липоперекисных реакций в миокарде следующие:

- увеличение содержания в миокарде прооксидантных факторов (продуктов гидролиза АТФ, катехоламинов, восстановленных форм метаболитов и коферментов, соединений с вариабельной валентностью, в частности, железа миоглобина);

- снижение активности и/или содержания факторов антиоксидантной защиты кардиомиоцитов как ферментной, так и неферментной природы (катализы, глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, токоферола, соединений селена, аскорбиновой кислоты и др.);

- избыток субстратов свободнорадикального перекисного окисления липидов (высших жирных кислот, фосфолипидов, аминокислот).

2. Чрезмерная активация гидролаз кардиомиоцитов, которое происходит вследствие:

- накопления ионов водорода, способствующих высвобождению и активации лизосомальных гидролаз);

- накопления ионов Ca^{2+} , активирующих свободные и мембранные липазы, фосфолипазы, протеазы);

- избыток катехоламинов и высших жирных кислот, продуктов свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ), которые активируют фосфолипазы.

3. Детергентное действие СПОЛ и продуктов гидролиза липидов. Конечные продукты этих реакций включаются в мембранны, вызывая их конформационные изменения и способствуя “вытеснению” из мембранны как интегральных, так и периферических белков (“депротеинизация” мембранны), липидов (“делипидизация” мембранны), а также формирование каналов-кластеров трансмембранный проницаемости.

4. Торможение процессов ресинтеза белковых и липидных молекул денатурированных мембранны, а также синтеза их *de novo*.

5. Изменение конформации белковых и липопротеидных молекул, которое происходит в результате дефицита обеспечения кардиомиоцитов энергией.

6. Перерастяжение и микроповреждения сарколеммы и мембранны органелл кардиомиоцитов, которое происходит вследствие увеличения внутриклеточного онкотического и осмотического давления, определяемого избытком гидрофильных катионов (натрия, кальция), органических соединений (лактата, пирувата, глюкозы, аденилнуклеотидов и др.).

В совокупности повреждения мембранны и ферментов указанными факторами представляют собой основное, а зачастую – начальное звено патогенеза сердечной недостаточности. Физико-химические и конформационные изменения белковых (структурных и ферментных), липидных, фосфолипидных и липопротеидных молекул обусловливают значительные, часто необратимые, нарушения структуры и функции мембранны и ферментов, в том числе митохондрий, саркоплазматической сети, миофибрилл, сарколеммы и других структур, которые обеспечивают реализацию сократительной функции сердца.

33.1.5.3 Дисбаланс ионов и жидкости в кардиомиоцитах

Нарушение ионного равновесия характеризуется изменением соотношения между отдельными ионами в гиалоплазме и клеточных органеллах (митохондриях, саркоплазматической сети, миофибриллах) с одной стороны, в самой гиалоплазме – с другой, и в третьих - по разные стороны сарколеммы кардиомиоцитов.

Различные факторы, вызывающие сердечную недостаточность, нарушают процессы энергообеспечения и повреждают мембранны кардиомиоцитов. Вследствие

этого, существенно изменяется проницаемость мембран для различных ионов. Также изменяется и активность ферментов, обеспечивающих трансмембранный транспорт катионов. В результате, нарушается равновесие и концентрация ионов. В особенности это относится к транспорту ионов натрия, калия, кальция, магния, т.е. тех ионов, которые обеспечивают реализацию возбуждения, электромеханического сопряжения, сокращения и расслабления миокарда.

При сердечной недостаточности снижается активность $K^+ - Na^+$ - зависимой АТФазы, что приводит к потере гиалоплазмой ионов K^+ и накоплению в кардиомиоците ионов натрия. Увеличение внутриклеточной концентрации натрия обусловливает задержку в миоплазме Ca^{2+} . Этот феномен является следствием нарушения функционирования натрий-кальциевого ионнообменного механизма. Этот механизм обеспечивает обмен двух ионов натрия, которые входят в клетку, на один ион кальция, который выходит из клетки, и реализуется благодаря наличию общего трансмембранного переносчика для ионов натрия и кальция. Увеличение концентрации внутриклеточного натрия, который конкурирует с кальцием за общий переносчик, препятствует выходу Ca^{2+} , способствуя, таким образом, накоплению ионов Ca^{2+} в клетке. Кроме того, при основных вариантах сердечной недостаточности увеличение содержания внутриклеточного Ca^{2+} обусловливается и другими факторами: увеличенной проницаемостью сарколеммы, которая в норме препятствует внутриклеточному притоку ионов Ca^{2+} по градиенту концентрации; снижением активности кальциевого насоса в саркоплазматической сети, акумулирующие Ca^{2+} ; снижением мощности энергозависимых механизмов, ответственных за удаление Ca^{2+} из сарколеммы. (см. *Повреждения клеток*)

Избыточное накопление ионов Ca^{2+} в гиалоплазме, в свою очередь, имеет несколько важных последствий:

- нарушается расслабление миофибрилл, что проявляется увеличением конечного диастолического давления и даже остановкой сердца в систолу (необратимая контрактура миокарда);

- увеличивается захват ионов Ca^{2+} митохондриями, что приводит к разобщению окисления и фосфорилирования и снижению содержания АТФ, что еще больше усугубляет повреждения, обусловленные дефицитом энергии. В условиях дефицита энергии активируется гликогенолиз и, как следствие, накопление ионов H^+ . Избыток протонов не только вытесняет Ca^{2+} из СПС, но и конкурирует с Ca^{2+} за «сайтусы» связывания с протамином. Все это обусловливает значительное снижение сократительной функции сердца;

- активируются кальций зависимые протеазы и липазы, которые, как было отмечено выше, усиливают повреждения мембранных аппаратов и ферментных систем кардиомиоцита;

- в кардиомиоците накапливаются ионы натрия и кальция, что способствует гипергидратации гиалоплазмы и органелл кардиомиоцитов. Вследствие этого имеет место чрезмерное растяжение мембран, ухудшается обеспечение клеток энергией (в связи с набуханием митохондрий, разрывом их мембран, дополнительным повреждением механизмов транспорта и утилизации АТФ), что еще больше увеличивает повреждение мембран.

В результате гипергидратации увеличивается объем клеток и внутриклеточных органелл.

33.1.5.4 Рассстройство нейрогуморальной регуляции функции сердца

Нервные и гуморальные регуляторные воздействия в существенной степени влияют на процессы происходящие в клетках миокарда. В физиологических условиях они обеспечивают реализацию адаптационных реакций, экстренные и долговременные изменения функции сердца согласно потребностям организма.

При сердечной недостаточности в формировании как адаптационных реакций, так и патологических реакций важную роль отводится нервным влияниям на сердце (симпатических и парасимпатических).

Развитие сердечной недостаточности характеризуется уменьшением концентрации нейромедиатора симпатической нервной системы (норадреналина) в тканях сердца. Это обусловлено, в основном, двумя факторами: в первую очередь, снижением синтеза норадреналина в нейронах симпатической нервной системы (в норме около 80% норадреналина, который находится в миокарде, синтезируется в нейронах симпатической нервной системы), во вторых – нарушением обратного захвата норадреналина нервными окончаниями из синаптической щели.

Одна из наиболее существенных причин нарушения биосинтеза нейромедиатора – снижение активности тирозингидроксилазы, фермента, ответственного за биосинтез катехоламинов. Уменьшение обратного захвата нейромедиатора нервными окончаниями аксонов симпатической нервной системы обусловлено, в основном, дефицитом АТФ (процесс обратного захвата нейромедиатора является энергозависимым), биохимическими изменениями в миокарде (ацидоз, увеличение содержания внеклеточного калия), а также повреждением мембран нервных окончаний симпатических нейронов. Сердечная недостаточность сопровождается также уменьшением сердечных эффектов, обусловленных норадреналином, что проявляется снижением адренореактивных свойств сердца.

Одним из главных последствий снижения эффективности симпатических влияний на миокард – это уменьшение степени управляемости и эффективности регуляции сердца. Это проявляется, прежде всего, снижением темпа и величина мобилизации его сократительной функции при различных адаптивных реакциях, особенно, в экстремальных условиях.

Содержание ацетилхолина – нейромедиатора парасимпатической нервной системы и холинреактивные свойства сердца, на различных этапах развития сердечной недостаточности, изменяются незначительно в сторону увеличения.

Последствия сердечной недостаточности

При снижении сократимости левого желудочка (недостаточность левого сердца), увеличивается диастолическое давление в левом желудочке, что приводит к ретроградному росту давления в левом предсердии и застою в легочных венах. Как следствие венозного застоя в легких устанавливается их гиперемия, а в тяжелых случаях – отек легких. В результате происходит нарушение диффузии газов на уровне альвеол (утолщается диффузионный барьер) с установлением гипоксемии и гипоксии.

В результате сердечной недостаточности и снижения систолического выброса, уменьшается минутный объем и устанавливается недостаточность кровообращения, а как следствие – циркуляторная гипоксия. Гипоксия, в свою очередь, запускает ряд компенсаторных реакций, направленных на обеспечение организма кислородом: увеличивается объем циркулирующей крови (за счет усиления эритропоэза и мобилизации депонированных эритроцитов), происходит спазм периферических сосудов и перераспределение сердечного выброса с приемущественным кровоснабжением жизненно важных органов, одышка и др.

Снижение минутного объема кровообращения может привести к недостаточности перфузии и функции жизненно важных органов (мозг, почки, печень).

При снижении сократительной способности правого желудочка (недостаточность правого сердца), увеличивается диастолическое давление в правом желудочке, что приведет к ретроградному росту давления в правом предсердии, в полых венах и венозному застою в большом круге кровообращения – печени, других органах брюшной полости, нижних конечностях.

Недостаточность правого желудочка развивается, как правило, вследствие патологических процессов, приводящих к росту периферического сопротивления в малом круге кровообращения (эмфизема легких, пневмосклероз и др.)

В результате венозного застоя в печени устанавливается гипоксия и реактивная пролиферация соединительной ткани с развитием цирроза. В свою очередь, цирроз печени приведет к порталной гипертензии и застою в системе воротной вены, в том числе в тонком кишечнике, что может быть причиной кишечной мальабсорбции.

Венозный стаз в печени сопровождается нарушением функций печени (нарушается углеводный, липидный, белковый обмен, метаболизм желчных пигментов, барьерная функция печени).

Венозный застой в нижних конечностях представляет собой один из основных факторов образования сердечных отеков (см “Сердечные отеки”).

33.2 Патологические процессы в эндокарде. Нарушение внутрисердечной гемодинамики

Нарушения внутрисердечной гемодинамики развиваются при наследственных или приобретенных валвулопатиях (приобретенные пороки сердца, незаращение межжелудочковой и жепредсердной перегородок, артериального протока, *foramen ovale* и другие наследственные кардиопатии)

Общая этиология. Повреждения клапанного аппарата сердца чаще всего являются следствием воспалительных процессов в эндокарде. В результате организации воспалительного очага, развивается склероз и недостаточность клапанов или же срастание их краёв и сужению отверстий.

Поражения клапанов иногда носят дистрофический характер, например, в связи с их атеросклеротической алтерации.

В некоторых случаях недостаточность клапанов развивается в результате чрезмерного расширения атриовентрикулярного отверстия (например при чрезмерной диллятации желудочек), при поражении папиллярных мышц и *chordae tendineae*.

Наследственные кардиопатии чаще всего являются результатом нарушений эмбриогенеза, возникших под влиянием патогенных факторов внешней среды. Чаще всего поражаются клапаны левого сердца; клапаны правого сердца поражаются гораздо реже.

33.2.1 Недостаточность двухстворчатого клапана (митральная недостаточность)

Митральная недостаточность представляет собой неполное смыкание створок левого атриовентрикулярного клапана с регургитацией крови во время систолы из левого желудочка в левое предсердие. Это наиболее часто встречающаяся патология клапанного аппарата сердца, которая вызывает нарушение кровообращения.

При недостаточности митрального клапана во время систолы желудочка часть крови из левого желудочка попадает в левое предсердие. Так как венозный возврат остается нормальным, количество крови, которое накапливается в левом предсердии увеличено (кровь притекающая по легочным венам плюс дополнительная фракция крови, поступающая из левого желудочка). Большой объем крови в левом предсердии приводит к его диллятации и увеличению силы его сокращения. Во время последующей диастолы в левый желудочек поступает больший объем крови - происходит перегрузка объемом левого желудочка, его тоногенная диллятация с включением компенсаторного механизма Франка-Старлинга. При последующей систоле левого желудочка, благодаря мобилизации механизма Франка-Старлинга, количество крови выбрасываемой в аорту нормализуется (часть крови возвращается в левое предсердие, а большая ее фракция – в аорту) и, таким образом, достигается компенсация дефекта клапана.

При митральной недостаточности, в результате регургитации крови в левое предсердие, уменьшается конечносистолическое давление в левом желудочке и его радиус. Согласно закону Laplace, напряжение в стенке сердца равняется производному между внутрижелудочковым давлением и его радиусом. Следовательно, напряжение стенки левого желудочка при митральной недостаточности уменьшается, уменьшается также и количество энергии, необходимой для поддержания напряжения в стенке, что

делает возможным использование большей части энергии для обеспечения процесса укорочения миофибрил сердца. В силу уменьшения напряжения в стенке левого желудочка, потребление кислорода минимальное. Таким образом, снижение напряжения в стенке левого желудочка позволяет ему длительное время обеспечить нормальный минутный объем и полную компенсацию кровообращения.

Длительная перегрузка левого желудочка и предсердия обусловливает их компенсаторную гипертрофию. В последующем развивается кардиосклероз и истощение левого желудочка и недостаточность левого сердца. Нарушение гемодинамических показателей при этом идентичны таковым при других случаях сердечной недостаточности, развивающейся при перегрузке сердца объемом.

Увеличение объема крови в левом предсердии приводит к увеличению давления в левом предсердии, которое распространяется ретроградно в легочных венах. В результате увеличения давления в легочных венах происходит венозный застой, а в случаях, когда давление в легочных венах и капиллярах превышает коллоидноосмотическое давление крови (более 25 мм рт.ст.), происходит экстравазация жидкости с отеком легких.

Одним из основных механизмов направленных на предупреждение отека легких в этих ситуациях - рефлекторный спазм легочных артериол (рефлекс Китаева). Благодаря такой вазоконстрикции приток крови в вены малого круга и к левому сердцу уменьшается. В результате наполнение и, соответственно, нагрузка на левый желудочек уменьшается, что предотвращает развитие его недостаточности. Это также способствует уменьшению давления в легочных венах и капиллярах и снижению риска развития отека легких.

Спазм легочных артериол оказывает дополнительное сопротивление току крови в системе легочной артерии и, как следствие, перегрузка сопротивлением правого желудочка. Длительная функциональная перегрузка правого желудочка приводит к его гипертрофии. Так как функциональные резервы правого желудочка значительно меньше, чем левого, это приводит довольно быстро к его недостаточности и развитию тотальной сердечной недостаточности и тяжелым гемодинамическим расстройствам.

33.2.2 Стеноз левого атриовентрикулярного отверстия

Стеноз левого атриовентрикулярного отверстия представляет собой следствие поражения митральных клапанов. При этой патологии затрудняется ток крови из левого предсердия в левый желудочек. В большинстве случаев развивается в результате воспалительных процессов в двухстворчатых клапанах и часто сочетается с недостаточностью митрального клапана, так как происходит одновременно деформация створок клапана с их сращением и сужением митрального отверстия.

Митральный стеноз оказывает препятствия переходу крови из левого предсердия в левый желудочек. Таким образом, создается перегрузка сопротивлением левого предсердия с включением гомеометрического механизма компенсации. Компенсаторная гиперфункция левого предсердия приводит к его компенсаторной гипертрофии. При незначительных стенозах, благодаря гипертрофии, левое предсердие способно преодолевать повышенное сопротивление и диастолическое наполнение левого желудочка остается нормальным. В последующем, развивается недостаточность левого предсердия, диастолическое давление в левом предсердии увеличивается и происходит его диллятация. В результате роста давления в левом предсердии увеличивается давление в легочных венах и капиллярах, происходит рефлекторная вазоконстрикция легочных артериол (рефлекс Китаева) и гипертензия в системе легочной артерии. Увеличение давления в легочной артерии оказывает сопротивление правому желудочку, что предопределяет его гипердинамию и, в последующем, гипертрофию, недостаточность и его диллятацию с исходом в тотальную сердечную недостаточность.

При значительных стенозах, объем крови поступающий в левый желудочек уменьшается, в силу чего его диастолическое наполнение снижается, ударный и минутный объемы уменьшаются, что обусловливает снижение артериального давления и нарушения кровообращения в большом круге.

33.2.3 Недостаточность клапанов ворты (аортальная недостаточность)

Аортальная недостаточность представляет собой неполное закрытие устья аорты во время диастолы левого желудочка. Вследствие этого во время диастолы происходит регургитация крови из аорты в левый желудочек.

Объем крови, который во время диастолы возвращается из аорты в левый желудочек определяется следующими условиями:

- величиной дефекта клапана, через которое происходит регургитация;
- периферическим сопротивлением сосудов и диастолическим давлением в аорте (повышенное сопротивление увеличивает регургитацию, сниженное – уменьшает);
- частотой сердечных сокращений (при брадикардии время диастолы увеличивается, а значит увеличивается и объем регургитирующей крови за этот период; при тахикардии объем возвратной крови уменьшается);
- диастолическими свойствами левого желудочка (при хронической аортальной недостаточности происходит постепенное гипертрофирование и диллятация желудочка, диастолическое растяжение увеличивается, что позволяет левому желудочку принять больше крови без нарастания в нем диастолического давления; при острой аортальной недостаточности, в отсутствии гипертрофии и диллятации, желудочек сможет принять меньше крови).

При недостаточности аортальных клапанов левый желудочек во время каждой диастолы получает кровь не только из левого предсердия, но также и из аорты. В результате, увеличивается диастолическое наполнение левого желудочка с последующей его перегрузкой объемом и тоногенной диллятацией. В этих условиях включается гетерометрический механизм компенсации, гиперфункция с последующей компенсаторной гипертрофией левого желудочка, что обеспечивает гемодинамическое равновесие.

Гипертрофия миокарда в последующем приводит к развитию кардиосклероза, к снижению систолического выброса и увеличению объема резидуальной крови в левом желудочке. Это приводит к его миогенной диллятации и к значительному снижению его сократительной способности - развивается недостаточность кровообращения в результате недостаточности левого желудочка.

При недостаточности аортальных клапанов, вследствии снижения диастолического давления в начальной части аорты, коронарный кровоток уменьшается, что приводит к ишемии миокарда и развитию метаболической сердечной недостаточности и недостаточности кровообращения.

Чрезмерное расширение левого желудочка растягивает фиброзное кольцо митрального отверстия, что приводит к развитию относительной недостаточности митрального клапана со всеми специфическими последствиями.

33.2.4 Стеноз аортального отверстия

Стеноз аортального отверстия создает препятствие на пути изгнания крови из левого желудочка в аорту. В силу увеличения сопротивления изгнанию крови происходит перегрузка левого желудочка сопротивлением с включением гомеометрического механизма компенсации. Внутрижелудочковое давление и напряжение стенок желудочка возрастают. Период изгнания крови удлиняется. Компенсаторная, приемущественно гомеометрическая гиперфункция, обусловливает развитие компенсаторной гипертрофии сердца. Гипертрофированное сердце развивает большую силу сокращения, что позволяет преодолевать сопротивление и поддерживать нормальный минутный объем через стенозированное отверстие, препятствуя, таким образом, развитию недостаточности кровообращения в течении длительного времени.

На конечных этапах гипертрофии, в миокарде создаются условия, предопределяющие развитие кардиосклероза. Как следствие, систолическая функция снижается и развивается левожелудочковая недостаточность. В результате уменьшения систолического выброса, минутный объем падает, что обуславливает снижение

артериального давления. Перфузия органов нарушается, что является причиной функциональных нарушений мозга, почек, печени и др. Значительное снижение давления в аорте обуславливает уменьшение коронарного кровотока и ишемию миокарда, что клинически может проявляться приступами стенокардии.

В результате недостаточной сократительной функции левого желудочка, объем резидуальной крови в нем возрастает, что приводит к увеличению конечнодиастолического давления и его диллятации. Это приводит к ретроградному увеличению давления в левом предсердии и легочных венах. В последующем возрастает давление в системе легочной атерии. Последнее обуславливает гиперфункцию и гипертрофию правого желудочка с последующей его недостаточностью и развитием тотальной сердечной недостаточности.

33.2.5 Недостаточность трехстворчатого клапана

Недостаточность трехстворчатого клапана представляет собой неполное егокрытие во време систолы правого желудочка, что делает возможным обратное поступление крови в правое предсердие.

Вследствие возврата части крови из правого желудочка в правое предсердие, диастолическое наполнение правого предсердия возрастает (кровь, поступающая из полых вен плюс кровь, поступающая из правого желудочка). При последующей диастоле происходит перегрузка объемом и гиперфункция (приемущественно гетерометрическая) правого желудочка. Гиперфункция правого желудочка ведет к его гипертрофии.

Функциональные резервы правого желудочка значительно меньше по сравнению с таковыми левого желудочка, в силу чего гиперфункция быстрее приводит к его недостаточности. Недостаточность правого желудочка приводит к еще большей его диллятации, что в еще большей степени расширяет атриовентрикулярное отверстие, усугубляя уже существующую атровентрикулярную недостаточность.

Увеличение давления в правом желудочке и правом предсердии распространяется ретроградно в системе полых вен, что приводит к венозному застою в большом круге кровообращения. В органах и тканях устанавливается циркуляторная гипоксия, что, в свою очередь, приводит к метаболическим нарушениям и функциональным расстройствам. Так, венозный застой в печени приводит к гипоксии паренхимы печени, дистрофическим процессам, реактивной пролиферации соединительной ткани и развитию кардиогенного цироза печени.

Цироз печени, в свою очередь, приводит к портальной гипертензии, экстравазации и накопление жидкости в брюшной полости – асциту.

Венозный застой в большом круге кровообращения способствует развитию периферических отеков.

При умеренной трикуспидальной регургитации, объем крови, поступающий в легочную артерию оказывается достаточным. При повышенном давлении в системе легочного кровообращения, количество крови, поступающей в легочную артерию уменьшается, а объем регургитирующей крови в правое предсердие увеличивается. Это происходит в силу того, что в этих условиях кровь легче поступает в правое предсердие чем в легочную артерию, что приводит к значительным нарушениям кровообращения как в малом, так и в большом круге.

33.2.6 Стеноз правого атриовентрикулярного отверстия

Стеноз правого атриовентрикулярного отверстия создает препятствие на пути изгнания крови из правого предсердия в правый желудочек. В результате нарастает давление в правом предсердии с его диллятацией. Увеличение давления в правом предсердии передается полым венам, вследствие чего происходит венозный застой в органах брюшной полости с серьезными нарушениями их функций.

Уменьшение тока крови через правое атриовентрикулярное отверстие обуславливает снижение минутного объема правого желудочка, а, следовательно, и

приток крови к левому отделу сердца. Это приводит к недостаточной функциональной востребованности левого отдела сердца, вследствие чего происходят значительные гемодинамические нарушения (уменьшение диастолического наполнения правого желудочка, что обуславливает снижение ударного и минутного объемов, снижение артериального давления). Нарушается кровоснабжение органов брюшной полости в результате чего нарушаются их функция.

Венозный застой в большом круге кровообращения обусловливает гипоксию и метаболические нарушения в тканях.

33.2.7 Врожденные пороки сердца

У плода обмен СО₂ и О₂ происходит в плаценте. Легкие не функционируют как специализированный орган газообмена, в силу чего у плода кровообращение совершается, преимущественно, по большому кругу в следующей последовательности. Кровь от плаценты, по сосудам пупочного канатика, попадает в нижнюю полую вену, правое предсердие и отсюда, через *foramen ovale*, часть крови переходит в левое предсердие, левый желудочек и, далее, в аорту. Другая часть крови проходит из правого предсердия переходит в правый желудочек и, далее, в легочную артерию. Из легочной артерии большая часть крови, через артериальный проток (Batelli), переходит в аорту и только незначительная часть крови проходит через легкие. (Кровь, приходящая к правому предсердию через верхнюю полую вену, проходит тот же путь). Из аорты, по пупочным артериям, кровь поступает в плаценту, где происходит обмен газов.

После рождения артериальный канал и *foramen ovale* закрываются, а плацентарное кровообращение отключается при отделении плода от плаценты. Таким образом, в постнатальном периоде устанавливаются два, соединенные последовательно, круга кровообращения .

Очная этиология. В развитии врожденной патологии сердца имеют значение как наследственные так и средовые факторы.

В большинстве случаев врожденные кардиопатии являются результатом нарушения эмбриогенеза под влиянием средовых факторов. Наиболее ранним плод является на 6-8 неделе беременности. Средовые факторы нарушающие эмбриогенез могут быть физические (проникающая радиация), химические, в том числе медикаменты (цитостатики, антибиотики, прогестерон), алкогольная интоксикация беременных, недостаточность витаминов или микроэлементов, сахарный диабет у беременных, биологические факторы (вирусные инфекции у беременных - рожа, герпес и др.).

Примерно в 10% случаев врожденные кардиопатии являются наследственными и возникают в результате генных мутаций или аномалии хромосом. Так, например, при синдроме Down обнаруживаются незаращение межпредсердной или межжелудочковой перегородок, персистирующий артериальный проток, тетрада Fallot; при синдроме Turner наблюдается коарктация аорты, незаращение межжелудочковой перегородки и др. Нередко наблюдается сочетанное влияние средовых и наследственных факторов.

Общий патогенез. При наличии сообщения между отделами сердца через *foramen ovale*, артериальный проток или незаращенные перегородки регистрируется шунтирование (сброс) крови слева направо или справа налево. Направление сброса крови определяется несколькими факторами:

- 1) разницей давления в сообщающихся отделах сердца;
- 2) сопротивлением, оказываемым сбросу крови;
- 3) величиной канала сообщения.

При шунтировании крови слева-направо (артерио-венозный шунт) гемодинамические нарушения обусловлены, в основном, нагрузкой объемом правого желудочка (например при незаращении межпредсердной перегородки), левого желудочка (например при персистенции артериального протока) или возможна перегрузка обоих желудочков (при незаращении межжелудочковой перегородки). В этих случаях вследствие перегрузки происходит гипертрофия соответствующего отдела сердца с последующим развитием кардиосклероза и недостаточности сердца.

При шунтировании со сбросом крови справа–налево (венозно-артериальный шunt) патогенез определяется гипоксемией. Гипоксемия обусловлена смешиванием венозной и артериальной крови. Гипоксемия также возникает вследствие гипоперфузии легких, имеющейся при таком шунтировании. Часть венозной крови не проходит через легкие и газообмен не происходит, что усугубляет гипоксемию. Вследствие гипоксемии развивается тканевая гипоксия, что обуславливает нарушение метаболизма, метаболический ацидоз, одышку, вторичный абсолютный эритроцитоз.

33.3 Нарушения сердечного ритма.

Нарушения ритма обусловлены изолированным или комбинированным расстройством основных свойств сердца: автоматизма, возбудимости, проводимости.

Синусовый узел, расположенный в правом предсердии, является пейсмекером первого порядка (доминирующий), который в норме генерирует 60-80 импульсов в минуту. Автоматизм атрио-вентрикулярного узла (пейсмекер второго порядка) – 40-60 импульсов в минуту, а волокон Пуркинье (пейсмекер третьего порядка) – 15-40 импульсов в минуту.

В норме импульс, зародившийся в синусовом узле, передается предсердиям и желудочкам и вызывает их возбуждение и сокращение, разряжая на своем пути пейсмекеры второго и третьего порядков. Синусовый узел называется номотопическим пейсмекером, а любой пейсмекер, расположенный вне синусового узла, называется эктопическим. Ритмы, генерируемые этими пейсмекерами, называются соответственно номотопическим и эктопическим. Нормальное распространение импульса из синусового узла и возбуждение предсердий и желудочков регистрирует на Электрокардиограмме (ЭКГ) обычные зубцы P, QRS и T.

33.3.1 Аритмии в результате нарушения автоматизма синусового узла.

Синусовая тахикардия.

Синусовая тахикардия характеризуется увеличением частоты сердечных сокращений.

Этиология. Синусовая тахикардия может быть вызвана следующими факторами:

- 1) усилением симпатических влияний на сердце (при физической нагрузке, эмоциональном стрессе, острой артериальной гипертонии, увеличении давления в правом предсердии, гипертермии, лихорадке и др.);
- 2) ослаблением парасимпатических влияний на сердце (при повреждении подкорковых ядер, ядер продолговатого мозга, проводящих путей, парасимпатических ганглиев, при снижении холинергических свойств миокарда);
- 3) повреждением синусового узла в результате воспаления, ишемии, некроза (при непосредственном влиянии на синусовый узел различных инфекционных, токсических факторов).

Патогенез.

Основными электрофизиологическими механизмами синусовой тахикардии являются уменьшение степени поляризации, ускорение процессов медленной диастолической спонтанной деполяризации и уменьшение порогового потенциала клеток синусового узла. В этих случаях функция пейсмекера также осуществляется синусовым узлом, но частота сердечных сокращений больше 80 в минуту. Распространение импульсов по предсердиям и желудочкам не изменено, поэтому на ЭКГ регистрируются обычные зубцы P,QRS, T . Интервалы R-R укорочены, но равны.

Последствия.

При умеренных тахикардиях минутный объем, артериальное давление и скорость кровотока увеличиваются, что способствует оптимальному обеспечению тканей кислородом и питательными веществами, и представляет собой важный приспособительный механизм при физической нагрузке, сердечной недостаточности, острой артериальной гипотонии и др.

Однако из-за укорочения диастолы и повышенного потребления кислорода значимость тахикардии как механизма компенсации относительна. При выраженных тахикардиях не вся приходящая кровь поступает в желудочки, диастолическое наполнение желудочек недостаточно, в результате чего, уменьшается систолический объем, а в результате снижается системное артериальное давление. Одновременно растет давление в левом предсердии, которое ретроградно передается в легочные вены, обусловливая рефлекторное сужжение легочных артерий и увеличение сопротивления в сосудах легких.

Вследствие уменьшения минутного объема сердца и артериального давления возникает гипоперфузия всех органов с нарушением их функций. Так, гипоперфузия почек приводит к уменьшению диуреза и активации юкстагломеруллярного аппарата с увеличением секреции ренина; снижение мозгового кровообращения приводит к расстройствам функций головного мозга и др. При выраженных тахикардиях укорочение диастолы приводит к уменьшению коронарного кровотока, что влечет за собой ишемию миокарда, приступы стенокардии и уменьшение функциональных способностей сердца.

Синусовая брадикардия.

Проявляется уменьшением частоты сердечных сокращений ниже 60 ударов в минуту (но не менее 30) с равными интервалами между сердечными циклами. Функцию пейсмекера выполняет синусовый узел. При брадикардии уменьшение частоты сердечных сокращений происходит, в основном, за счет удлинения диастолы, в то время как длительность систолы изменяется незначительно.

Этиология.

Синусовая брадикардия может быть вызвана следующими факторами:

- 1) усиливанием вагусных влияний на сердце при возбуждении ядер или нервных окончаний блуждающего нерва как следствие увеличения внутричерепного давления при менингитах, энцефалитах, внутричерепных кровоизлияниях, опухолях и сотрясениях мозга, увеличения давления в желудочке и тонуса миокарда (рефлекс Bezold-Jarisch), при надавливании на глазные яблоки (рефлекс DAГnini-Aschner), при сдавливании зоны бифуркации сонных артерий (рефлекс Hering) или солнечного сплетения и др.;
- 2) ослаблением симпатических влияний на сердце (повреждения гипоталамуса, эфферентных симпатических путей путей, узлов и нервных окончаний симпатической нервной системы, уменьшение адренергических свойств сердца);
- 3) непосредственным воздействием патогенных факторов на клетки синусового узла (механическая травма, кровотечения, некроз, токсические факторы, лекарства - хинин, препараты наперстянки, холиномиметики, опиоидные средства, различные метаболиты - свободный билирубин, желчные кислоты).

Патогенез.

Парасимпатическая нервная система уменьшает частоту сердечных сокращений посредством своего медиатора ацетилхолина, который удлиняет продолжительность диастолической деполяризации и увеличивает значения максимального диастолического потенциала и, вследствие этого, уменьшает возбудимость клеток синусового узла. При чрезмерном или длительном воздействии, перечисленные этиологические факторы могут обусловить не только синусовую брадикардию, но даже прекращение генерации импульсов в синусовом узле. Такое состояние получило название «отказ синусового узла» («*sinus arrest*»). ЭКГ регистрирует длинную паузу (отсутствие PQRST – изолиния), которая превышает два нормальных интервала R-R.

Последствия.

В случае падения частоты сердечных сокращений ниже 40 сокращений в минуту, синусовая брадикардия может обусловить существенное уменьшение минутного объема сердца и, опосредовано, недостаточность кровообращения. При выраженных брадиаритмиях гемодинамические нарушения подобны таковым при сердечной недостаточности – увеличивается давление в предсердиях, которое ретроградно передается в легочные вены, что обуславливает сужение артерол легких и повышение давления в малом круге кровообращения. Вследствие уменьшения минутного объема происходит нарушения кровообращения в различных органах и системах, что обуславливает их функциональные расстройства.

Синусовая аритмия.

Характеризуется неритмичной генерацией импульсов в синусовом узле и неравномерными интервалами между отдельными сердечными циклами.

Дыхательная синусовая аритмия развивается как следствие колебания тонуса блуждающего нерва в различные фазы дыхания – при вдохе частота сердечных сокращений увеличивается, а при выдохе – уменьшается. Эта аритмия исчезает при задержке дыхания, при физической нагрузке. Характерна, в особенности, в юношеском возрасте, в связи с чем такая аритмия называется юношеской.

Нереспираторная синусовая аритмия обычно обусловливается повреждением синусового узла (при ишемической кардиопатии, миокардите, интоксикации препаратами наперстянки и др.).

На ЭКГ регистрируются различной продолжительности интервалы R-R, разница между самым коротким и самым длинным интервалом превышает 10% от среднего интервала R-R.

Синусовые аритмии не влияют на системную гемодинамику.

33.3.2. Аритмии в результате нарушений возбудимости миокарда. Экстрасистолы

Экстрасистола представляет собой внеочередное (преждевременное) сокращение сердца или его отделов, вызванное импульсом, исходящим из эктопического очага.

Причинами возникновения эктопических очагов могут быть: воспалительные процессы в миокарде (миокардиты), ишемия миокарда, нарушение электролитного обмена (гиперкалиемия), ацидоз, интоксикации (никотином, этианолом), эндокринные расстройства (гипертиреозы).

Аритмогенным эффектом обладают и некоторые лекарства при их передозировке (препараты наперстянки, кофеин, тироксин).

Патогенез.

Одним из патогенетических механизмов экстрасистол может быть следующий. Собственный автоматизм нижележащих отделов проводящей системы сердца (потенциальные пейсмекеры) проявляется лишь при увеличении способности этих областей миокарда генерировать импульсы. Этот феномен возможен при возникновении разности потенциалов между расположенными рядом миоцитами, например, вследствие разновременного окончания деполяризации в них, что может вызвать возбуждение в волокнах, которые уже вышли из фазы рефрактерности. Это явление наблюдается при локальной ишемии миокарда, при отравлениях сердечными гликозидами и др.

Согласно закону периодической невозбудимости миокарда, сердечная мышца не реагирует на многочисленные импульсы внеузлового происхождения, приходящие в фазу абсолютной рефрактерности. В случаях, когда эти импульсы приходят в период нормальной возбудимости, но перед импульсом, генерированного синусовым узлом, они могут вызвать преждевременную деполяризацию и внеочередную систолу сердца. После экстрасистолы возникает рефрактерность, которая делает миокард невосприимчивым к очередному импульсу, исходящему из синусового узла. В силу этого, после

экстрасистолы, как правило, следует компенсаторная пауза, которая может быть полной или неполной.

В зависимости от локализации эктопического очага, из которого исходит внеочередной импульс, различают несколько видов экстрасистолы: предсердная, предсердно-желудочковая (атриовентрикулярная), желудочковая. Предсердная и предсердно-желудочковая экстрасистолы называются наджелудочковыми (суправентрикулямыми).

Экстрасистолы могут быть монотопными – из единственного очага, или политопными – из многочисленных эктопических очагов, одиночные или групповые, единичные или множественные (чаще, чем 5 в минуту).

Если экстрасистолы сочетаются в определенной последовательности с нормальными сердечными комплексами, говорят об аллоритмии. Аллоритмия может формироваться за счет сочетаний нормальных комплексов с предсердными, предсердно – желудочковыми или желудочковыми экстрасистолами. У человека при сердечной патологии чаще всего возникает три варианта аллоритмий: бигеминия – экстрасистола после каждого нормального комплекса, тригеминия – экстрасистола после каждого двух нормальных комплексов, квадrigеминия – экстрасистола после каждого трех нормальных комплексов. Наиболее часто встречается бигеминия.

Поскольку волна возбуждения, возникшая в необычном месте, распространяется в измененном (необычном) направлении, это отражается на структуре электрического поля сердца и находит отражение на ЭКГ. Каждый вид экстрасистолы имеет свою собственную электрокардиографическую картину, которая позволяет определить локализацию эктопического очага возбуждения.

Предсердная экстрасистола.

Предсердная экстрасистола возникает в ответ на эктопический импульс из предсердий, однако путь распространения возбуждения по предсердиям необычен. В случае генерирования импульса в верхней части предсердий его распространение по предсердиям не претерпевает существенных изменений, и на ЭКГ регистрируется положительный зубец Р; при возникновении импульса в средней части предсердий зубец Р двухфазный или уплощен; при импульсе из нижней части предсердий зубец Р отрицательный (из-за ретроградного распространения возбуждения). Так как прохождение импульса через атриовентрикулярное соединение и желудочки не изменено, остальные компоненты комплекса не изменены.

Предсердные экстрасистолы характеризуются некоторым удлинением интервала Т-Р после экстрасистолы. Это обусловлено тем, что направляющееся ретроградным путем возбуждение преждевременно разряжает нормальный синусовый импульс. Следующий предсердный импульс, возникающий через нормальный интервал, несколько отстает от момента окончания возбуждения желудочеков – неполная компенсаторная пауза.

Узловые экстрасистолы (предсердно-желудочковые).

Наблюдаются при возникновении эктопического очага возбуждения в атриовентрикулярном соединении (АВ) (узле).

Электрокардиографическая картина включает 3 варианта узловых экстрасистол:

- 1) экстрасистолы из верхней части АВ соединения – эктопический очаг расположен в верхней части предсердно–желудочкового соединения. Так как добавочное возбуждение распространяется на предсердия ретроградно, зубец Р отрицателен и предшествует комплексу QRS, но последний имеет нормальную конфигурацию;
- 2) экстрасистолы из средней части АВ соединения – эктопический очаг расположен в средней части предсердно – желудочкового соединения, в силу чего импульс достигает одновременно предсердия и желудочки. Экстрасистолический зубец Р сливаются с комплексом QRS, поэтому регистрируется только комплекс QRS и неизмененный зубец Т;

- 3) экстрасистолы из нижней части АВ соединения – эктопический очаг расположен в нижней части предсердно–желудочкового соединения. Так как импульс достигает сначала желудочки, а затем предсердия, то после неизмененного комплекса QRS, регистрируется отрицательный зубец Р. Наджелудочковые экстрасистолы, как правило, сопровождаются неполной компенсаторной паузой.

Желудочковые экстрасистолы.

Эктопический очаг локализован в одном из желудочеков. Этот импульс деполяризует сперва желудочек, в котором он возник, а затем распространяется на другой желудочек.

Для желудочковых экстрасистол характерно отсутствие зубца Р (так как в это время АВ узел находится в фазе абсолютной рефрактерности, то экстрасистолический импульс блокируется и не распространяется на предсердия), полная компенсаторная пауза (как правило), и деформированный комплекс QRS .

Последствия.

Степень нарушений кровообращения, вызываемых экстрасистолией, варьирует в зависимости от локализации очага, вызвавшего экстрасистолию, и от длительности его существования. Например, при желудочковой экстрасистолии сокращения желудочеков могут совпадать с систолами предсердий. В таких случаях систола предсердий не может преодолеть сопротивление давления, создаваемое систолой желудочеков. Расскрытие АВ клапанов становится невозможным (происходит «окклюзия, закупорка, предсердий»). Давление в предсердиях увеличивается, происходит их чрезмерное расширение и кровь из предсердий выбрасывается в вены.

Пароксизмальная тахикардия представляет собой группу, быстро повторяющихся экстрасистол. В этом случае нормальный ритм внезапно прерывается приступом сокращений с частотой от 140 до 250 в минуту. Длительность пароксизма может быть различной – от нескольких секунд до нескольких минут, часов, дней и даже недель, после чего он, так же внезапно, прекращается и устанавливается нормальный ритм.

Как и экстрасистолия, пароксизмальная тахикардия может быть наджелудочковой и желудочковой. Дистальные отделы проводящей системы сердца не способны воспроизвести высокую частоту импульсации, исходящую из проксимальных отделов, в силу чего при предсердной пароксизмальной тахикардии большая часть импульсов не может проводиться предсердно–желудочковым узлом. ЭКГ при атриальной пароксизмальной тахикардии имеет вид ряда экстрасистол из соответствующей области предсердий, с положительным, бифазным, уплощенным или отрицательным зубцом Р, за которым следует один неизмененный комплекс QRS и обычный зубец Т.

Трепетание предсердий.

Трепетание предсердий представляет собой предсердную тахиаритмию правильного ритма с частотой 220-350 в минуту (обычно 280-300 в минуту). Сокращения желудочеков могут быть ритмичными или неритмичными. Обычно они ритмичны с частотой около 150 в минуту. При трепетании предсердий каждая волна возбуждения охватывает все предсердие.

Причины. Часто возникает при органических повреждениях сердца: хроническая ишемическая кардиопатия, очаги некроза в миокарде, валвуолпатии, воспалительные процессы в перикарде, эндокринные нарушения (гипертиреоидизм), хронические алкогольные интоксикации, передозировка препаратов наперстянки.

Патогенез. Основные механизмы, лежащие в основе возникновения трепетания предсердий, могут быть следующими: циркулярное движение импульса; повторный вход импульса через многочисленные пути; один или несколько эктопических очагов возбуждения.

В результате частого и ритмичного возбуждения предсердий при их трепетании на ЭКГ регистрируются частые (от 200 до 400 в минуту) регулярные предсердные волны “F”

трепетания предсердий. Эти зубцы похожи друг на друга и имеют «пилообразную форму», непосредственно переходящие один в другой (не отделены изоэлектрической линией). Распространение импульса по желудочкам обычное, следовательно, комплекс QRS и зубец Т не изменены. Частота желудочных комплексов QRS при трепетании предсердий всегда меньше, по сравнению с частотой предсердных зубцов F. В большинстве случаев к желудочкам проводится каждый 2-ой, 3-ий, 4-ый импульс.

Последствия. При тахиаритмиях с высокой частотой (более 160-180 ударов в минуту) функциональные способности сердца значительно снижаются из-за укорочения периода диастолы, чрезмерного потребления кислорода в сочетании с уменьшением коронарного кровотока. Это может способствовать развитию сердечной недостаточности, с уменьшением минутного объема сердца, снижением артериального давления и тяжелыми гемодинамическими нарушениями.

Фибрилляция предсердий

Представляет собой нарушение ритма, при котором возбуждение и сокращение предсердий как единого целого заменено нерегулярными и некоординированными частыми сокращениями отдельных мышечных волокон предсердий под влиянием эктопических импульсов с частотой 350-700 в мин. В предсердно-желудочный узел за единицу времени из предсердий поступает различное количество импульсов. Часть этих импульсов, будучи очень слабыми, не достигают предсердно-желудочкового узла и желудочеков, а другая часть достигает предсердно-желудочкового узла в его рефрактерном периоде. В связи с этим только часть импульсов передаются к желудочкам, вызывая их возбуждение и хаотичное сокращение.

Так как при фибрилляции предсердий отсутствует возбуждение предсердий как единое целое, на ЭКГ отсутствует зубец Р, а на его месте регистрируются волны фибрилляции *f*, что отражает возбуждения отдельных мышечных волокон предсердий. Возбуждение желудочеков нерегулярно, но происходит в обычной последовательности, в силу чего на ЭКГ регистрируются неизмененные комплексы QRS и зубцы Т, но интервалы R-R неодинаковы.

Фибрилляция предсердий может быть постоянной или пароксизмальной, она возникает преимущественно при повреждении левого предсердия и ведет к катастрофическому уменьшению минутного объема сердца (до 30% от первоначального значения) и серьезным гемодинамическим нарушениям, более выраженным по сравнению с таковыми при трепетании предсердий.

Трепетание желудочеков представляет собой тяжелую аритмию желудочеков с частотой 150-300 в минуту с регулярным ритмом. Несмотря на то, что эти сокращения, недостаточные для обеспечения гемодинамики, все же они могут поддерживать минимальный кровоток в течении короткого периода времени. На ЭКГ регистрируются сливающиеся комплексы QRS и зубцы Т, образующие большие более или менее регулярные синусоидальные волны.

Фибрилляция желудочеков представляет собой хаотичные, частые, нерегулярные, фибриллярные сокращения частотой 150-500 в минуту и является выражением беспорядочной желудочковой деполяризации. Миокард функционально разделен на области с различными степенями деполяризации и реполяризации. Эффективное сокращение желудочеков невозможно.

Минутный объем сердца и артериальное давление падают до нуля. В гемодинамическом аспекте фибрилляция желудочеков равнозначна остановке сердца. На ЭКГ регистрируются хаотичные, нерегулярные волны низкой амплитуды и различной формы. Эти нарушения ритма возникают в терминальном периоде при ишемических кардиопатиях, остром инфаркте миокарда, миокардитах. Щни могут возникнуть и при эмболии легочной артерии, электротравмах, нарушениях электролитного баланса, тиреотоксических кризах и др.

Общий патогенез экстрасистол, пароксизмальных тахикардий, трепетания и фибрилляции предсердий и желудочеков включает два типа электрофизиологических механизмов:

- 1) *reentry* (повторный вход импульса), механизм циркуляции возбуждения;
- 2) формирование эктопических очагов автоматизма.

Повторный вход представляет собой один из общих механизмов возникновения аритмий сердца. Главным механизмом повторного входа является циркулярное движение возбуждения, которое состоит в следующем.

В нормальных условиях синусовый импульс распространяется во всех направлениях, возбуждает весь миокард и затухает тогда, когда вся масса желудочеков оказывается деполяризованной, в рефрактерном состоянии. При различных патологических состояниях сердца возникают локальные изменения свойств миокарда, создающие условия, при которых распространение импульса в одном направлении блокируется, т.е. волны деполяризации передаются вокруг сердца в одном направлении. Эти условия следующие:

1) *большая протяженность пути циркуляции* – в этом случае импульс возвращается в исходную точку через более длительный промежуток времени, когда мышца, ранее стимулированная, уже вышла из состояния рефрактерности, в силу чего импульс, не прекращаясь, повторяет свое круговое движение;

2) *малая скорость проведения импульса* – в этом случае импульс возвращается в исходную точку через более длительный промежуток времени, когда мышца, ранее стимулированная уже вышла из рефрактерного периода, и импульс может продолжить циркулировать без остановки;

3) *короткий рефрактерный период* мышцы – в этом случае также становится возможным повторный вход импульса на раннее возбужденную территорию.

Механизмы возникновения эктопических очагов также различны:

- 1) колебания (осцилляция) трансмембранныго потенциала;
- 2) остаточный (следовой) потенциал;
- 3) местный электрический ток повреждения.

Колебания трансмембранныго потенциала покоя клетки могут произойти в результате воздействия различных факторов (гипоксии, гипокалиемии, механического растяжения, гипоосмолярности, интоксикации и др.). Когда величина одной из осцилляций достигает порогового уровня, происходит быстрая деполяризация клетки и генерируется эктопический импульс возбуждения.

Следовой потенциал также может вызвать образование эктопического очага, генерирующего импульсы, в случае достижения им уровня порога возбуждения кардиомиоцита.

Местный электрический ток повреждения возникает в зонах миокарда с клеточными повреждениями. В этом случае между интактными и поврежденными соседними клетками создается региональный потенциал – эктопический очаг возбуждения.

При пароксизmalных тахикардиях, трепетании и фибрилляции предсердий и/или желудочеков в миокарде происходят физико-химические и метаболические нарушения.

Наибольшее значение имеет увеличение концентрации ионов K^+ во внеклеточном пространстве, поступающих из поврежденных кардиомиоцитов, внутриклеточное накопление Ca^{2+} в кардиомиоцитах, ацидоз, накопление в кардиомиоцитах свободных жирных кислот и цАМФ.

Основными причинами электролитного дисбаланса являются нарушения функции энергозависимых ионных насосов мембран кардиомиоцитов и их органелл.

Увеличение количества лактата в миокарде также является важным фактором возникновения аритмий. Повышение содержания лактата в миокарде сочетается со снижением потенциала покоя, укорочением длительности потенциала действия и уменьшением его амплитуды, ускорением фазы деполяризации.

Значительную роль в аритмогенезе играет увеличение содержания свободных жирных кислот в кардиомиоцитах. Увеличение содержания свободных жирных кислот в ишемизированном миокарде происходит, в частности, из-за активации липолиза под влиянием катехоламинов, захвата кардиомиоцитами свободных жирных кислот из

плазмы крови, гидролиза фосфолипидов мембран. Основу аритмогенного эффекта свободных жирных кислот составляет уменьшение значения потенциала действия.

33.3. 3 Аритмии в результате нарушений проводимости.

Способностью проводить импульс обладают все клетки миокарда, но в наибольшей степени этой способностью обладают клетки проводящей системы сердца.

Общая этиология. Функциональные или органические изменения в проводящей системе с нарушениями проводимости могут возникнуть в результате действия следующих факторов:

- 1) усиление парасимпатических влияний на сердце и/или изменения холинергических свойств сердца (отрицательный дромотропный эффект ацетилхолина);
- 2) непосредственное повреждение клеток проводящей системы сердца (некроз, кровоизлияния, хирургическая травма, опухоли, рубцы, чрезмерное растяжение сердечной мышцы, отравления алкоголем, никотином, препаратаами наперстянки, хинидином, β -адреноблокаторами, бактериальными токсинами; вирусные инфекции, гиперкалиемия).

Нарушение синусо – предсердной проводимости (синоатриальная блокада)

Синоатриальная блокада представляет собой такое нарушение проводимости, при котором импульсы из синусного узла не могут распространяться на предсердия. Различают синоатриальные блокады I, II, III степени (соответственно, замедление проведения импульса из синусового узла на миокард предсердий, частичное проведение импульсов и полная блокада с задержкой всех генерированных импульсов в синусном узле). В последнем случае электрическая и механическая активность сердца не проявляется – возникает электрическая асистолия, с последующей механической асистолией. В отсутствии синусных влияний (в большинстве случаев), функцию пейсмекера берет на себя предсердно-желудочковый узел, который устанавливает собственный узловой ритм.

Нарушения внутрипредсердной проводимости (внутрипредсердная блокада)

При этой блокаде нарушается проведение импульса по проводящим путям предсердий.

Так как синусный узел расположен в правом предсердии, возбуждение правого предсердия в норме наступает несколько раньше левого. Увеличение гетерохронности возбуждений в патологических состояниях обусловливает различные степени нарушения внутрипредсердной проводимости, расширение и расщепление зубца Р.

Нарушения атриовентрикулярной проводимости (атриовентрикулярная блокада)

Нарушения атриовентрикулярной проводимости характеризуются запаздыванием или остановкой проведения импульсов из предсердий к желудочкам. Нарушения атриовентрикулярной проводимости делятся на две большие группы: полная и неполная атриовентрикулярная блокада. Неполная атриовентрикулярная блокада, в свою очередь, может быть I и II степени.

При атриовентрикулярной блокаде I степени проведение импульса замедлено, но проводятся все импульсы. На ЭКГ эта блокада проявляется постоянным удлинением интервала P-Q. Распространение импульсов по желудочкам обычное, следовательно комплекс QRS и зубец Т – нормальные.

Атриовентрикулярная блокада II степени может быть нескольких типов: тип Mobitz I (с периодами Wenckebach), тип Mobitz II, атриовентрикулярная блокада 2:1, атриовентрикулярная блокада высокой степени.

Атриовентрикулярная блокада II степени тип Mobitz I характеризуется прогрессивным нарушением проводимости через атриовентрикулярный узел до полной блокады импульса с выпадением одного желудочкового сокращения. Во время продолжительной паузы атриовентрикулярная проводимость восстанавливается, и атриовентрикулярный узел с легкостью проводит следующий импульс к желудочкам.

Впоследствии атриовентрикулярная проводимость вновь ухудшается и начинается новый подобный цикл. На ЭКГ постепенное ухудшение атриовентрикулярной проводимости проявляется прогрессивным удлинением интервала P-Q от одного комплекса к другому. В момент когда проведение импульса от предсердий к желудочкам полностью блокируется, за зубцом Р не следует комплекс QRS и регистрируется длинная пауза. После паузы отмечается самый короткий интервал P-Q, и цикл повторяется. Периоды постепенного удлинения интервалов P-Q и выпадение последующего комплекса QRS называется периодами *Wenckebach*. Так как прохождение импульса через по желудочкам не изменено, комплекс QRS и Т обычны.

Атриовентрикулярная блокада II степени тип Mobitz II. Для этой блокады также характерно ухудшение атриовентрикулярной проводимости с соотношением блокирования атриовентрикулярной проводимости 4:3; 3:2; 5:4 или беспорядочным образом. В отличие от типа *Mobitz I* на ЭКГ выпадение комплекса QRS не сопровождается постепенным удлинением интервала P-Q, который остается постоянным (нормальный или удлиненный).

Атриовентрикулярная блокада II степени 2:1 характеризуется блокированием каждого второго синусового импульса и выпадением каждого второго сокращения желудочек. На ЭКГ каждый второй зубец Р не сопровождается комплексом QRS и зубцом Т.

Атриовентрикулярная блокада высокой степени. При этом типе блокады проводимость через атриовентрикулярное соединение нарушается в такой мере, что через желудочки не проводятся два или более последовательных синусовых импульсов, в силу чего выпадают два или более желудочных сокращений. На ЭКГ после нормального комплекса PQRS могут регистрироваться два или более последовательных зубцов Р, на которые приходится один единственный комплекс QRST.

Атриовентрикулярная блокада III степени - полная атриовентрикулярная блокада. Характеризуется полным прекращением (преходящим или постоянным, необратимым) прохождения синусовых импульсов к желудочкам через атриовентрикулярное соединение, через ствол пучка Гиса до его ветвления.

В таких случаях деятельность желудочек под влиянием импульсов, исходящих из синусового узла, невозможна. В этих условиях включаются пейсмекеры II или III порядка, которые берут на себя управление работой желудочек. При такой блокаде предсердия возбуждаются импульсами, исходящими из синусового узла, а желудочки возбуждаются импульсами, исходящими от очагов автоматизма II или III порядка, расположенных ниже блока. Таким образом, предсердия и желудочки функционируют независимо друг от друга, каждый в своем собственном ритме, при этом частота предсердных сокращений больше чем желудочек. На ЭКГ регистрируются зубцы Р независимые от комплексов QRS. Интервалы P-P и R-R равны между собой, постоянны, но интервал P-P всегда меньше по сравнению с R-R.

Последствия. При атриовентрикулярной блокаде, сопровождающейся значительным уменьшением частоты сердечных сокращений, отмечаются тяжелые гемодинамические нарушения. Так, при желудочных брадикардиях с частотой менее 40 ударов в минуту сердечный выброс уменьшается настолько, что гемодинамические расстройства в организме схожи с таковыми при сердечной недостаточности: увеличивается давление в левом предсердии и ретроградно в легочных венах, повышается периферическое сопротивление в большом и малом кругах кровообращения. Из-за значительного уменьшения сердечного выброса возникает гипоперфузия почек, головного мозга.

Особую важность представляет момент перехода неполной атриовентрикулярной блокады в полную. Нижележащие центры автоматизма начинают функционировать только через некоторое время (5-10 сек.), после прекращения поступления к желудочкам импульсов из синусового узла. Этот период называется преавтоматической паузой, на протяжении которой наблюдается асистolia желудочек. Из-за прекращения притока крови развивается гипоксия головного мозга, сопровождающаяся потерей сознания,

судорогами (синдром Morgagni-Adams-Stokes). Возможна смерть, однако, обычно при возобновлении сокращений желудочков под влиянием импульсов, исходящих из центров II или III порядка, указанные явления прекращаются. Это явление может повторяться много раз.

Нарушения внутрижелудочковой проводимости.

Эти блокады представляют собой замедление или блокирование проведения возбуждения по одной из ветвей пучка Гиса, по их ветвлению и волокнам Пуркинье. Чаще встречается нарушение проведение импульса по одной из ветвей пучка Гиса, из-за чего такие блокады называются пучковыми.

В случае полной блокады одной из ветвей пучка Гиса (однопучковая блокада) возбуждение распространяется по двум другим ветвям, оставшимся интактными. Так, к примеру, при полной блокаде правой ветви импульс возбуждает вначале левый желудочек, после чего возбуждение по терминальным ветвлению правой ветви, оставшимися интактными, распространяется на правый желудочек. Проведение импульса на правый желудочек происходит необычно, поэтому оно замедлено.

Нарушения проводимости в ветвях пучка Гиса, как правило, не оказывают негативных влияний на гемодинамику.

33.4. Недостаточность кровообращения вследствие уменьшения притока крови к сердцу

Этот тип недостаточности кровообращения возникает в случаях, когда к сердцу возвращается меньше крови (тяжелые гиповолемии, артериальный коллапс), или в случаях, когда сердце не в состоянии принять весь венозный возврат (увеличение давления в перикардиальной полости, снижение эластических свойств перикарда).

Первый случай встречается при тяжелых гиповолемиях любого генеза (острые кровопотери, выраженная дегидратация) или при резком расширении сосудов (коллапс). Второй – при увеличении давления в полости перикарда (скопление жидкости). В норме, интраперикардиальное давление варьирует во время дыхания между -5 и +5 см H_2O . Больше всего интраперикардиальное давление снижается во время систолы желудочков.

В случае, когда внутриперикардиальное давление равно нулю или отрицательно создается эффективное трансмуральное давление, которое способствует растяжению желудочков и мобилизации механизма Frank-Starling.

Возрастание интраперикардиального давления увеличивает диастолическое давление преимущественно в правом желудочке.

Перикард, практически, не влияет на систолическую функцию. Однако, в патологических ситуациях, когда происходит острое расширение сердца, эффект сжатия оказывается, в основном, на правый желудочек.

Скопление жидкости в полости перикарда может происходить очень быстро либо постепенно. Быстрое скопление жидкости возникает при травматическом гемоперикарде (тампонада) или при быстро развивающихся острой перикардитах. Из-за ограниченной растяжимости перикарда повышается давление в перикардиальной полости, что препятствует расширению сердца в диастоле, в силу чего диастолическое наполнение сердца уменьшается. Снижение конечнодиастолического объема сердца сочетается с возрастанием конечносистолического давления. Рост конечнодиастолического давления приводит к увеличению давления в предсердиях, полых и легочных венах.

В результате снижения объемов сердца резко уменьшается ударный объем, а следовательно, и минутный объем. Минутный объем падает и в силу не включения механизма Frank-Starling в условиях значительного падения конечнодиастолического объема.

В результате уменьшения минутного объема, снижается систолическое артериальное давление, а диастолическое остается в норме, или даже слегка повышенено. Поддержание

уровня диастолического давления обеспечивается активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая, в свою очередь, активируется из-за гипоперфузии почек.

Включение компенсаторных механизмов в этих условиях происходит рефлекторно с участием сигналов, исходящих от следующих рецепторных полей:

- 1) устьев полых и легочных вен – вследствие роста давления на этом уровне;
- 2) аорты и каротидного синуса – вследствие снижения давления на путях оттока, с последующим уменьшением депрессорного эффекта;
- 3) перикарда, раздражаемого повышенным внутриперикардиальным давлением.

При перезке буждающих и депрессорных нервов, а также при выключении рецепторных полей с помощью новокаина, приспособительные механизмы не включаются, и нарушения кровообращения протекают намного тяжелее. При быстром росте внутриперикардиального давления (тампонада сердца), мобилизация мощных механизмов компенсации, которые привели бы к усилению сокращений миокарда (гомео- и гетерометрические механизмы, инотропный эффект катехоламинов), невозможна. Работает только относительно слабый и энергетически расточительный механизм компенсации и поддержания артериального давления – тахикардия, к которой затем присоединяется сужение периферических сосудов.

В случае постепенного накопления жидкости в полости перикарда работа компенсаторных механизмов оказывается более эффективной, в результате чего нарушения кровообращения наступают гораздо позже и при большем скоплении жидкости в полости перикарда.

33.5. Патологические процессы в кровеносных сосудах. Нарушения кровообращения вследствие сосудистой недостаточности

С морфофизиологической точки зрения, кровеносные сосуды классифицируются на компенсирующие, резистивные, обменные и емкостные.

Компенсирующие сосуды представлены аортой и артериями эластического и миоэластического типа. В систолу эластические и коллагеновые структуры этих сосудов растягиваются, накапливая потенциальную энергию, а в диастолу, благодаря своей эластичности, они возвращаются к первоначальной форме, передавая кровотоку дополнительную кинетическую энергию. Таким образом, компенсирующие сосуды сглаживают колебания артериального давления и преобразовывают толчкообразные выбросы крови в более равномерный кровоток. Важным является при этом то, что поддержание постоянного функционального напряжения за счет указанных структур не требует энергетических затрат.

Резистивные сосуды, или сосуды сопротивления, представляют собой концевые артерии, артериолы (в меньшей степени капилляры и венулы). Именно концевые артерии и артериолы, локализованные в прекапиллярных областях сосудистого русла, оказывают наибольшее сопротивление кровотоку. Сопротивление, оказываемое кровотоку в резистивных сосудах возникает благодаря их структурной особенности (относительно малый просвет в сочетании с толстыми стенками и с развитой гладкой мускулатурой), а также способности мышечных структур находиться в состоянии постоянного тонуса и активно менять величину просвета под действием нейрогуморальных факторов. Этим обеспечивается соответствие просвета резистивных сосудов объему находящейся в них крови, также как постоянство и адекватность кровоснабжения органов.

Согласно современным представлениям, сосуды обладают базальным и вазомоторным тонусом.

Базальный компонент тонуса определяется твердой “капсулой” сосуда, образованной коллагеновыми волокнами, и миогенным фактором – той частью мышечного сокращения сосудистой стенки, которая возникает в ответ на действие гидростатического давления крови.

Вазомоторный компонент тонуса сосудов зависит от сосудосуживающей симпатической иннервации и представляет собой ту часть сокращения стенки сосуда, которая определяется а-адренэргическим эффектом катехоламинов.

Между этими двумя компонентами сосудистого тонуса существует прямая зависимость – увеличение базального компонента влечет за собой увеличение и вазомоторного.

Сосуды обмена – капилляры и венулы, представляют собой основную зону двустороннего обмена между кровью и интерстициальной жидкостью водой, газами, электролитами, питательными веществами и метаболитами.

Емкостные сосуды представлены, главным образом, венами. Благодаря своей высокой растяжимости, вены способны вмещать и вбрасывать в обращение большие объемы крови. В связи с этим они могут играть роль *депо крови*. Около 75-80% крови сосредоточено именно в этих сосудах.

В закрытой сосудистой системе изменения емкости какого-либо отдела обязательно должно сопровождаться перераспределением объема крови. Поэтому изменения емкости вен, наступающие при сокращении их гладкой мускулатуры, влияют на распределение крови во всей кровеносной системе и тем самым, прямо или косвенно, на общие параметры кровообращения. Вены способны депонировать большое количество крови и возвращать её в общий кровоток при необходимости. Особенна выражена эта способность у печеночных вен, крупных вен чревной области, вен подсосочкового подкожного сплетения. Легочные вены также способны кратковременно депонировать и возвращать в кровоток большие объемы крови. Мобилизация крови из емкостных сосудов осуществляется как за счет активных сокращений мышечных волокон, так и пассивно, за счет эластической отдачи.

Подобная классификация сосудов позволяет рассмотреть специфику их патологии. Так, например, атеросклероз поражает преимущественно артерии эластического и миоэластического типа, артериальная гипо- и гипертензия следует отнести преимущественно к патологии сосудов резистивного типа, а нарушения проницаемости сосудистой стенки является характерным проявлением патологии обменных сосудов.

Факторами, определяющими артериальное давление, являются: минутный объем и общее периферическое сопротивление (ОПСС) кровотоку, создаваемое резистивными сосудами.

Согласно данным ВОЗ, нормальные значения систолического артериального давления в аорте и крупных артериях варьируют между 110-130 мм рт.ст., а диастолического – между 65-85 мм рт.ст.

Все разновидности нарушений системного артериального давления делятся на две категории: артериальная гипертензия и артериальная гипотензия.

33.5.1. Системная артериальная гипертензия (АГТ)

Системная артериальная гипертензия представляет собой стойкое повышение систолического давления свыше 140 и диастолического свыше 90 мм рт.ст.

Артериальные гипертензии классифицируются на основе следующих критериев: по происхождению, по первичному механизму возникновения, по минутному объема сердца, по виду повышенного артериального давления, по клиническому течению. По происхождению выделяют первичную (эссенциальную) и вторичную (симптоматическую) артериальную гипертензию. Последняя, в зависимости от основного патогенетического звена, классифицируется на нефрогенную, эндокринную, гемическую, нейрогенную, метаболическую (гипоксическую) и смешанную гипертензию.

33.5.1.1. Эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГТ)

В случае, повышения уровня артериального давления в отсутствии очевидных причин, говорят об эссенциальной или первичной артериальной гипертензи (ЭАГТ).

Эссенциальная артериальная гипертензия представляет собой широко распространенную патологию сосудов резистивного типа (75-90% от всех артериальных гипертензий).

Этиология. Несмотря на высокую частоту (поражает примерно 10% от общего населения), этиология эссенциальной артериальной гипертензии не ясна. Возможными причинами эссенциальной артериальной гипертензии могут быть:

- хроническое психоэмоциональное перенапряжение, повторяющиеся негативные эмоции;
- генетические дефекты клеточных мембран и мембранных ионных насосов;
- генетические дефекты структур вегетативной нервной системы, участвующие в регуляции артериального давления.

Развитию ЭАГТ способствуют факторы риска:

- 1) избыточная масса тела (примерно у 1/3 людей с ожирением обнаруживается артериальная гипертензия);
- 2) сахарный диабет (30-40% случаев сахарного диабета у пожилых людей сочетается с артериальной гипертензией);
- 3) избыточное потребление соли;
- 4) психоэмоциональное перенапряжение, стрессовые ситуации при природных бедствиях (землетрясениях, наводнениях, пожарах и пр.);
- 5) гиподинамия (седентаризм);
- 6) избыточное потребление алкоголя, кофе.

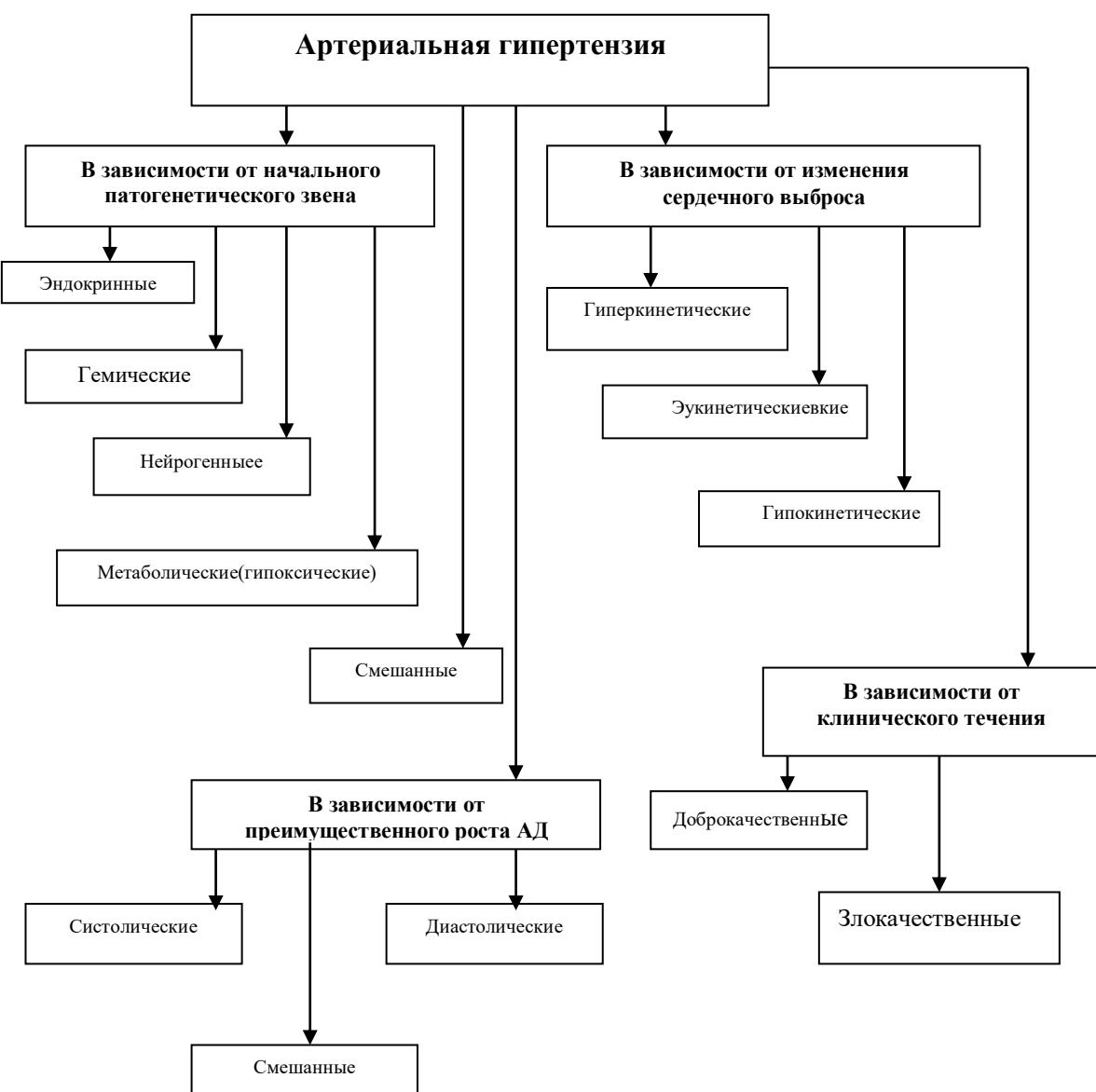


Рис.33.4 Типы артериальных гипертензий

Патогенез ЭАГТ очень сложен и изучен недостаточно.

В механизмах возникновения, поддержания и прогрессирования ЭАГТ участвуют несколько патогенетических факторов: гемодинамические, нейрогенные, генетические, эндокринные и гуморальные, сосудистая реактивность.

Гемодинамические факторы. Как уже было отмечено, факторами, определяющими АД являются: сердечный выброс, объем циркулирующей крови и общее периферическое сопротивление сосудов. Следовательно, артериальная гипертензия (АГ) возникает в случае, когда одновременно увеличивается сердечный выброс (за счет увеличения систолического объема и частоты сердечных сокращений), объем циркулирующей крови и общее периферическое сопротивление сосудов или при увеличении каждого из этих параметров в отдельности.

Среди перечисленных факторов особенное значение в увеличении АД принадлежит общему периферическому сопротивлению сосудов. Увеличение общего сопротивления сосудов при АГ определяется несколькими факторами: симпатико-адреналовой стимуляцией, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, увеличением чувствительности сосудов к действию вазоконстрикторов, структурными изменениями артериол.

Так, увеличенный сердечный выброс, с одной стороны, и повышенное общее периферическое сопротивление сосудов, с другой стороны, определяют стабильное повышение артериального давления (рис. 33.5.).

Нейрогенные факторы. Центральная нервная система (ЦНС) и, в особенности, её вегетативный отдел непосредственно участвуют в регуляции АД. В экспериментальных условиях, АГ можно воспроизвести при повреждении вентромедиальной области гипоталамуса, ядра солитарного тракта и других образований.

Длительный эмоциональный стресс приводит к гиперактивности симпатических нервных центров (локализованных в гипоталамусе), что, через стимуляцию альфа-1 адренорецепторов мышечного волокна сосудов, приводит к сужению артериол и увеличению общего периферического сопротивления сосудов. Кроме того, при стимуляции бета-1 адренорецепторов сердца происходит увеличение частоты и силы сердечных сокращений и, опосредованно, также и сердечного выброса. Констрикция емкостных сосудов приводит к увеличению венозного возврата и, таким образом, сердечного выброса.

Длительное сокращение гладкой мускулатуры сосудов резистивного типа приводит к её гипертрофии, утолщению сосудистой стенки и сужению просвета сосудов, что еще больше увеличивает общее периферическое сопротивление сосудов. В случае уменьшения просвета афферентных артериол нефронов, в патогенез артериальной гипертензии вовлекаются и нейрогенные факторы.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система имеет большое значение в регуляции артериального давления и электролитного баланса, в особенности Na^+ и K^+ .

Стимуляция почечных бета-адренорецепторов приводит к гиперсекреции ренина юкстагломеруллярным аппаратом почки, который конвертирует ангиотензиноген в ангиотензин I, с последующим образованием ангиотензина II (АГ II). Ангиотензин II обладает двумя основными биологическими эффектами: вазоконстрикцией, увеличивающей общее периферическое сопротивление сосудов и стимуляцией секреции альдостерона. Альдостерон способствует почечной реабсорбции Na^+ и воды, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови, а также к повышению чувствительности сосудов к действию сосудосуживающих агентов, потенцируя, таким образом, гипертензию.

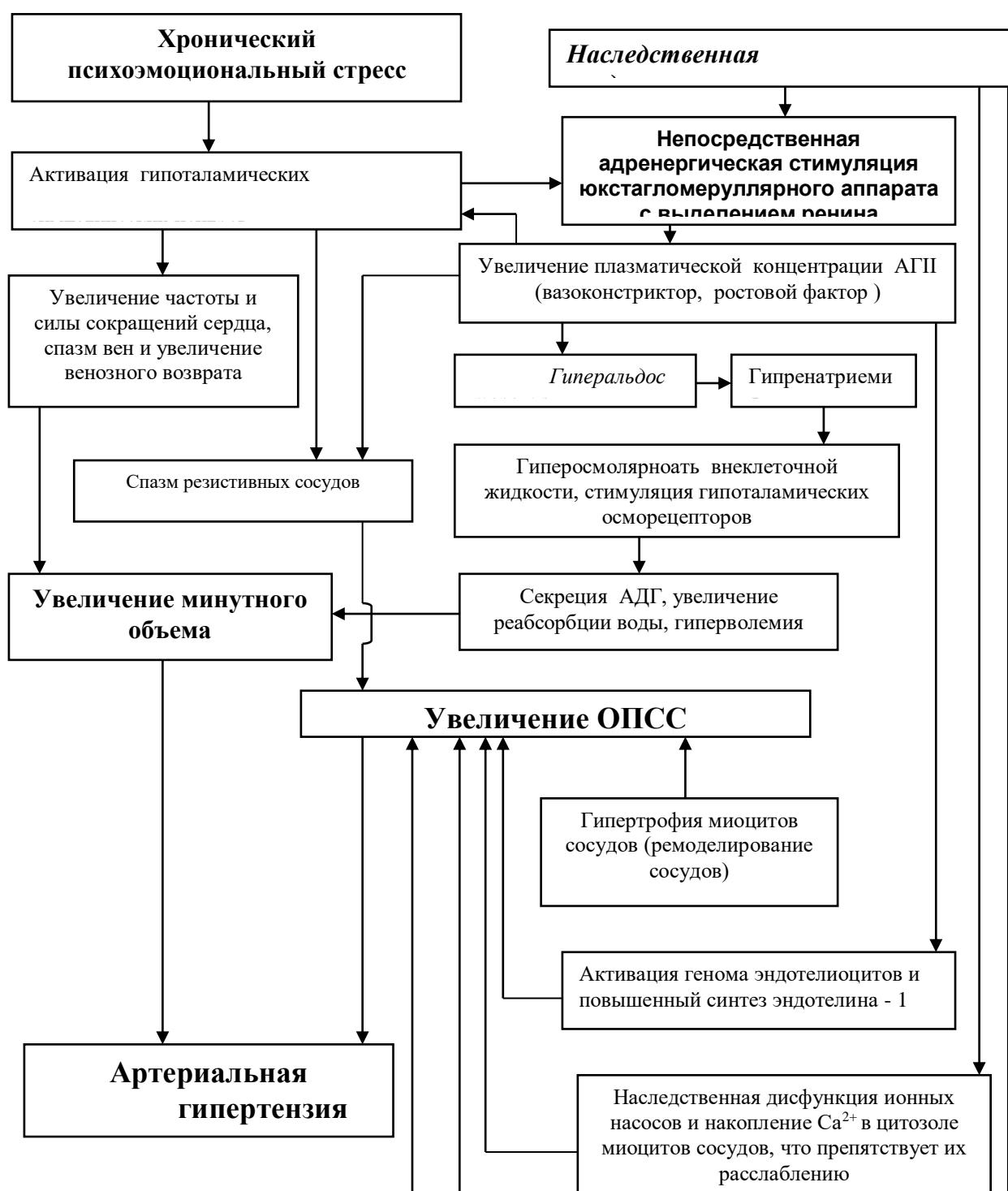
Наряду с этими двумя основными эффектами, АГ II обладает и другими свойствами: стимулирует центральные симпатические рецепторы и повышает секрецию

catecholaminов, стимулирует гипертрофию миоцитов (в том числе и сосудистых), активирует секрецию вазопрессина, антагонизирует действие предсердного натрийуритического фактора, вызывает сужение афферентных артериол, способствуя, таким образом, регуляции гломеруллярной фильтрации.

Генетические факторы. В последние годы были описаны различные генетические аномалии механизмов трансмембранных транспорта электролитов, в первую очередь Na^+ . Накопление внутриклеточно натрия, а затем и Ca^{2+} , приводит к гипергидратации гладкомышечных клеток, сужению просвета сосудов и росту ОПСС, а также к гиперреактивности сосудов на гуморальные и нейрогенные прессорные стимулы,

В результате нарушения систем трансмембранных транспорта Ca^{2+} , внутриклеточная концентрация этого иона возрастает, что обуславливает вазоконстрикцию и увеличение ОПСС, а, следовательно, и АГ.

В патогенезе ЭАГТ генетические факторы могут реализоваться и через патогенную экспрессию генома эндотелиоцитов, при которой снижено образование эндогенных вазодилататоров, продуцируемых эндотелиоцитами (монооксида азота, простациклина, сосудорасширяющих простагландинов и др.).



Особую роль в патогенезе ЭАГТ отводится *сосудистой гиперреактивности* – чрезмерная вазоконстрикторная реакция на действие обычных нейрогенных или гуморальных стимулов. Это зависит от состояния мембранны сосудистых миоцитов, от концентрации Ca^{2+} в цитоплазме, от взаимодействия агонистов с сосудистыми рецепторами. Особое значение придается генетически обусловленным мембранным аномалиям с повреждением ионных насосов, из-за чего нарушается активный транспорт Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . Так, продолжительное увеличение в цитоплазме концентрации Ca^{2+} нарушает физиологический цикл сокращение-расслабление со снижением расслабления и ростом сосудистого тонуса, что и обуславливает снижение пороговой концентрации вазоактивного вещества, необходимого для инициации вазоконстрикции. Увеличение сосудистой реактивности может возникать и при снижении чувствительности бета-рецепторов на стимуляцию агонистами и/или при увеличении чувствительности альфа-рецепторов на действие сосудосуживающих агентов.

При ЭАГТ происходят значительные изменения морфологии артерий и артериол.

В артериях среднего калибра и артериолах имеет место “гипертензивное мышечное ремоделирование”. Это проявляется гипертрофией гладкой мускулатуры, обусловленной как ростом артериального давления, так и усилением симпатической активности с увеличением концентрации адреналина и норадреналина, как местно, так и в общем кровотоке. Ангиотензин II также стимулирует гипертрофию гладких мышечных волокон сосудов. В настоящее время считается, что АГ II соединяется в сосудах с рецептором АГ II тип I и, как результат, запускается целая цепь биохимических реакций, которые, в итоге, активируют экспрессию генов, синтез белков, митогенез и гипертрофию.

В гладкомышечной клетке сосудов АГ II активирует FGF (*fibroblast growth factor*), PDGF (*platelet derived growth factor*) с митогенным действием, а также и TGF-B_i (*transforming growth factor – Bi*), который стимулирует клеточную гипертрофию и модулирует митогенную активность FGF и PDGF.

Гипертензивное ремоделирование сосудов включает и гиперплазию интимы, что уменьшает просвет сосудов, увеличивая периферическое сопротивление. Сосудистый эндотелий синтезирует ряд эндогенных биологических активных веществ - вазоактивных, прокоагулянтов и антикоагулянтов, промоторов клеточного роста и их ингибиторов. Вазоактивные вещества, вырабатываемые нормальными эндотелиоцитами (простациклин, моноксид азота (NO), гепаринсульфат) угнетают рост клеток и способствуют поддержанию сосудистой структуры. Минимальные повреждения эндотелия приводят к потере способности эндотелиоцитов синтезировать ингибиторы клеточного роста. Такие повреждения и нарушения эндотелиальных функций возникают при ЭАГТ, в силу чего, в отсутствие ингибиторов клеточного роста, АГ II оказывает непосредственный ростовой эффект на гладкую мускулатуру сосудов.

Последствия АГ. При АГ увеличивается сопротивление току крови, что обуславливает перегрузку сопротивлением левого желудочка, преимущественно гомеометрическую гиперфункцию.

АГ способствует атерогенезу как в больших эластических сосудах, так и в сосудах сердца, мозга, почек. Сосудистые повреждения в почках обуславливают их ишемию, которая приводит к прогрессирующему повреждению структуры и нарушению функции почек с установлением почечной недостаточности. Как следствие роста АД, в может наступить разрыв церебральных сосудов и внутримозговое кровоизлияние. Повышение давления может способствовать возникновению диффузного отека мозга и развитию гипертензивной энцефалопатии.

33.5.1.2. Вторичные артериальные гипертензии (симптоматические)

Симптоматические гипертензии являются следствием первичного поражения каких-либо органов или физиологических систем, участвующих в поддержании системного уровня артериального давления.

Наиболее распространеными вторичными АГ являются нефрогенные (около 14-20% от всех АГ), эндокринные (около 3%), нейрогенные (около 2%). Вторичные АГ могут развиваться и в результате избыточного потребления соли или медикаментозных препаратов с гипертензивным эффектом (адреномиметиков, тиреоидных гормонов, вазопрессина, синтетических аналогов минералокортикоидов).

Нефрогенная артериальная гипертензия

Выделяют две формы нефрогенных АГ:

- 1) реноваскулярная гипертензия (при ишемии почек)
- 2) ренопривная гипертензия.

Реноваскулярная АГ

Этиология. Причиной этой АГ является гипоперфузия почек любого происхождения: сдавление почечных артерий опухолью, рубцом или компрессия ветвей почечных артерий при гломерулонефrite, сужение или обтурация почечных сосудов эндоваскулярными факторами.

Патогенез. Механизм развития реноваскулярной АГ схематически можно представить следующим образом.

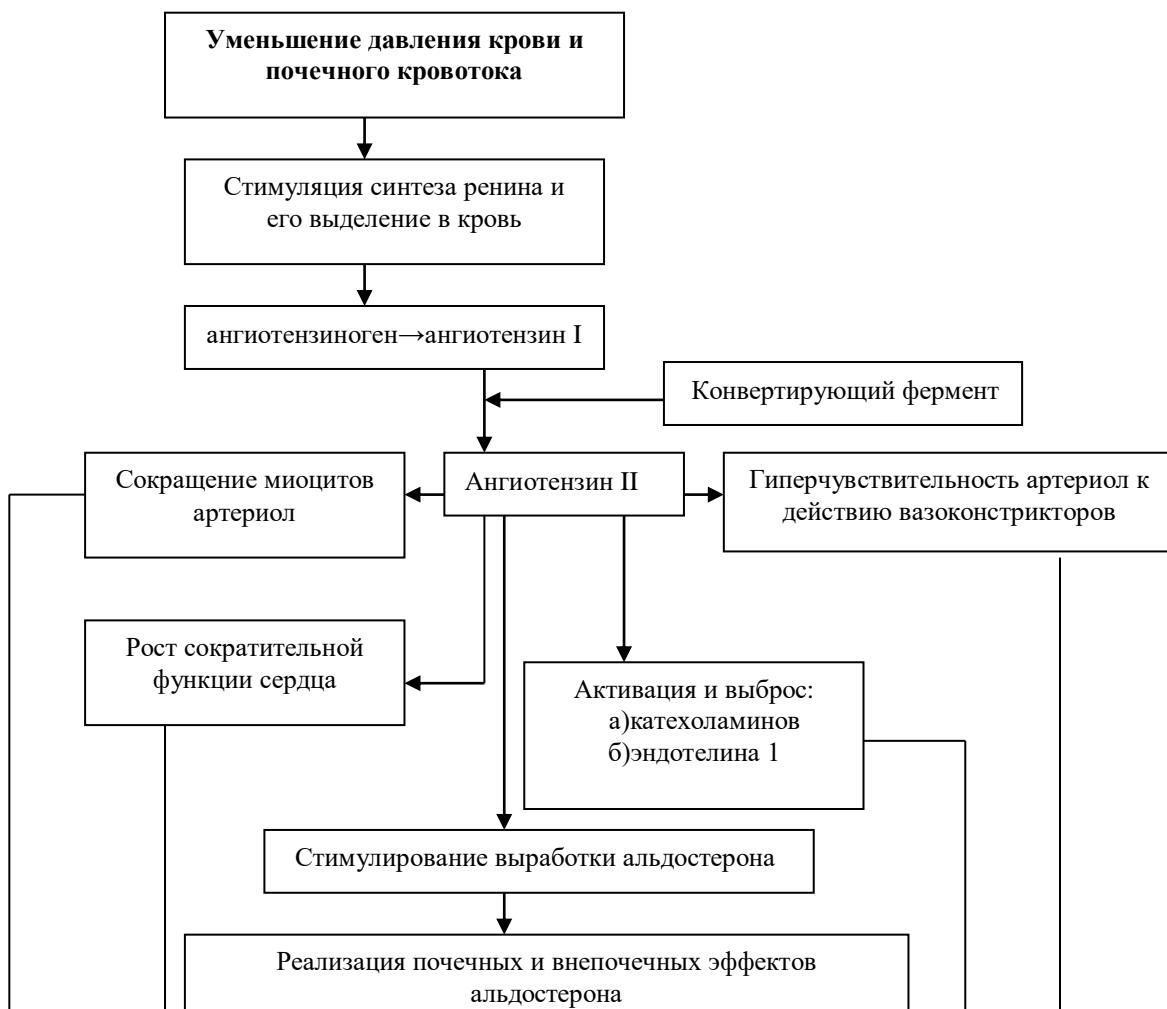


Рис. 33.6. Основные патогенетические звенья нефрогенной реноваскулярной АГ.

Под влиянием различных факторов (снижение объема крови притекающей к почкам, воспринимаемого волюморецепторами клеток юкстагломеруллярного аппарата, снижение перфузионного давления в афферентной артериоле почечного клубочка ниже 100 мм рт.ст., снижение скорости циркуляции жидкости на уровне зоны *macula densa*, уменьшение растяжения гранулярных клеток – внутрипочечных барорецепторов, симпатическая активация) значительно повышается секреция ренина в клетках юкстагломеруллярного аппарата. (Симпатическая нервная система путем активации бетаадренорецепторов почечных гранулярных клеток непосредственно стимулирует секрецию ренина).

Ренин представляет собой фермент, который расщепляет ангиотензиноген (сывороточный alfa-2 глобулин, синтезируемый гепатоцитами) с образованием декапептида ангиотензина I (АГ I), который не влияет на тонус сосудов. Под воздействием конвертирующего фермента АГ I расщепляется с образованием октапептида, названного ангиотензином II (АГ II). Процесс конверсии АГ I в АГ II осуществляется, в основном, в легких (около 50% АГ II), в плазме крови и интерстициальной ткани почек (около 10-20% АГ II).

Ангиотензин II является одним из наиболее мощных сосудосуживающих факторов, известных в настоящее время. Его сосудосуживающий эффект в 40-100 раз превышает эффект норадреналина. Ангиотензин II инактивируется ангиотензиназами.

Вазоконстрикторный (гипертензивный) эффект АГ II реализуется несколькими механизмами: сокращением гладкой мускулатуры артериол в зоне прекапиллярного русла, активацией высвобождения катехоламинов из симпатических нервных окончаний, повышением чувствительности кровеносных сосудов к катехоламинам и другим веществам с сосудосуживающим эффектом.

При метаболизации АГ II образует ангиотензин III (АГ III) с выраженным положительным хронотропным эффектом, что проявляется увеличением частоты сердечных сокращений, сердечного выброса и уровня АД.

Наряду с перечисленными эффектами, АГ II стимулирует синтез и выделение альдостерона, который увеличивает реабсорбцию Na^+ из первичной мочи – процесс, реализуемый путем активации фермента сукцинатдегидрогеназы. Повышение концентрации натрия в крови увеличивает осмотическое давление крови с активацией гипоталамических осморецепторов, что обусловливает повышенную выработку и выделение в кровь супраоптическими ядрами антидиуретического гормона.

Антидиуретический гормон повышает реабсорбцию воды, что приводит к увеличению объема жидкости в сосудистом русле, способствуя повышению систолического АД, то есть, развивается артериальная гипертензия.

Высокая концентрация альдостерона увеличивает чувствительность сосудов к действию вазоконстрикторных агентов.

Таким образом, альдостерон представляет собой основное финальное эффекторное звено каскада реакций интегральной функциональной системы ренин-ангиотензин-альдостерон.

Ренопривная артериальная гипертензия. Почки выделяют серию веществ с сосудорасширяющими свойствами, являющимися компонентами гипотензивной системы (депрессоры), недостаточность которых приводит к развитию артериальной гипертензии.

Этиология. Причиной ренопривной АГ является уменьшение массы паренхимы почек и снижение секреции веществ с гипотензивным эффектом. Уменьшение массы паренхимы почек может быть следствием экстирпации части почек, односторонней ренэктомии, некроза почек, диффузного нефросклероза, гидронефроза, почечного поликистоза и др.

Патогенез. Механизм развития ренопривной АГ заключается в снижении синтеза и выделения в кровь факторов с антигипертензивным эффектом – простагландинов и кининогенов.

Простагландини образуются в интерстициальных клетках мозгового вещества почек, расположенных в области противоточной множительной системы. Из двух групп почечных простагландинов, ПГА и ПГЕ, последний быстро разрушается, в силу чего оказывает, в основном, локальное влияние на внутрипочечную гемодинамику. ПГА, обладающий длительным периодом полураспада, участвуют в регуляции системного артериального давления. В целом, простагландиновый и кининовый компоненты почечной гипотензивной системы рассматриваются как физиологические антагонисты системы ренин-ангиотензин-альдостерон.

Снижение гипотензивного эффекта, наряду с активацией почечной вазопрессорной системы, (R-АГ-А1), обусловливает доминирование гипертензивных систем и развитие персистирующей нефрогенной АГ.



Рис. 33.7.Основные звенья патогенеза нефрогенной ренопривной АГ

Эндокринные артериальные гипертензии.

Эндокринные артериальные гипертензии (эндокриногенные, гормонально зависимые), принципиально развиваются при участии двух механизмов.

Первый механизм реализуется путем увеличения инкремции и (или) активности гормонов с гипертензивным эффектом. Второй – через повышение чувствительности сосудов и сердца к действию этих гормонов. Первый механизм приводит к формированию АГ, а второй – к “закреплению”, стабилизации повышенного уровня АД при артериальных гипертензиях другого происхождения, включая, ЭАГТ. При хроническом течении АГ оба механизма реализуются, как правило, в ансамбле.

Артериальная гипертензия при эндокринопатиях надпочечников

Надпочечники – основной эндокринный орган, который обеспечивает регуляцию системного артериального давления. Все гормоны надпочечниковых желез, в большей или меньшей степени, участвуют в регуляции артериального давления, а при патологии участвуют в формировании и стабилизации (закреплении) артериальной гипертензии.

Основными разновидностями надпочечниковой гипертензии являются “кортикостероидные” и “cateхоламиновые”.

Группа кортикостероидных АГ включает гипертензии, вызванные гиперпродукцией минералокортикоидных гормонов и АГ, вызванные гиперпродукцией глюкокортикоидных гормонов.

Минералокортикоидные гипертензии обусловлены главным образом гиперпродукцией альдостерона.

Этиология. *Первичный гиперальдостеронизм* в большинстве случаев обусловлен гормонально активными опухолями с локализацией в клубочковой зоне коры надпочечников или при её гиперплазии (синдром Кона). *Вторичный гиперальдостеронизм* является результатом вторичной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (например, при сердечной, почечной недостаточности) или недостаточном распаде альдостерона с его акумуляцией (например, при печеночной недостаточности).

Патогенез. Повышение артериального давления при гиперальдостеронизме обусловлено, главным образом, почечным эффектом альдостерона, который, в конечном итоге, приводит к гиперволемии, увеличению минутного объема и АГ.



Рис. 33.8. Общие патогенетические механизмы эндокринных АГ.

Артериальные гипертензии вследствие гиперпродукции глюкокортикоидов

Этиология. Причиной гиперсекреции глюкокортикоидов, чаще всего, являются гиперплазия или гормонально-активная опухоль пучковой зоны коры надпочечников – кортикостерома

Патогенез. Механизм развития АГ при гиперсекреции кортикостероидов связывают с двумя биологическими эффектами глюкокортикоидов:

- 1) глюкокортикоиды активируют симпатическую нервную систему и повышают чувствительность сосудов к действию вазопрессорных агентов. Более того, кортизол стимулирует синтез ангиотензиногена в печени с увеличением активности ренин-ангиотензин альдостероновой системы;
- 2) глюкокортикоиды обладают и альдостероновым эффектом, что обуславливает задержку солей и воды, увеличение ОЦК, способствуя, таким образом, росту АД.

Катехоламиновые АГ развиваются в результате стойкого увеличении концентрации катехоламинов в крови (адреналина, норадреналина).

Этиология. Причинами значительного увеличения уровня катехоламинов в крови, как правило, являются опухоль мозгового вещества надпочечников – феохромоцитома.

Патогенез. Норадреналин стимулирует, в основном, альфа-адренорецепторы и, в меньшей мере, бета-адренорецепторы, приводя к повышению АД, главным образом за счет сужения артериол. Адреналин стимулирует как альфа- так и бета-адренорецепторы, в силу чего происходит не только вазоконстрикция, но также возрастает работа сердца (за счет положительного хронотропного и инотропного эффектов) наряду с увеличением минутного объема. Это и обуславливает развитие АГ.

Следовательно, когда в организме увеличивается, главным образом, концентрация адреналина, АГ является, в основном, систолической, сопровождающейся тахикардией. Когда высокий уровень катехоламинов обусловлен, главным образом, норадреналином, АГ является систолически-диастолической, но с менее выраженной тахикардией.

Катехоламины, вызывая сужение приносящих артериол клубочков, снижают перфузионное давление в них и активируют ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Включение этого механизма потенцирует гипертензию, способствуя развитию стабильной АГ.

АГ при гипертиреоидных состояниях

Этиология. Причиной развития гипертриеоидных состояний с последующей АГ является гиперплазия или опухоль щитовидной железы, сопровождающиеся гиперпродукцией и выделением в кровь избытка тиреоидных гормонов.

Патгенез. В основе развития АГ при гипертреозе лежит кардиотонический эффект тироксина (T_4) и трийодтиронина (T_3), проявляющийся значительным увеличением минутного объема сердца. Возрастание минутного объема сердца осуществляется благодаря выраженной тахикардии (положительный хронотропный эффект T_3 и T_4), нередко достигающей 120- 160 сокращений в минуту, а также за счет увеличения систолического выброса (благодаря положительного инотропного эффекта). В связи с этим АГ при гипертриеоидных состояниях носит гиперкинетический характер.

АГ при изменении состояния крови

Изменения состояния крови (увеличение ее массы или вязкости) также могут обусловить развитие АГ. Так, например, при болезни Vaquez, вторичных эритроцитозах, гиперпротеинемии и других подобных ситуациях нередко (25-50% случаев) отмечается стойкое повышение артериального давления. АГ в этих случаях объясняется увеличением массы циркулирующей крови (что обуславливает увеличение объема венозного возврата к сердцу и, как следствие, увеличение минутного объема сердца), а также увеличенной вязкостью крови. Последняя создает дополнительное сопротивление току крови. Это стимулирует сократительную функцию миокарда, способствуя, таким образом, увеличению сердечного выброса, что способствует развитию АГ.

В целом, анализ результатов исследований, посвященных проблеме этиологии и патогенеза АГ, позволяет сделать некоторые общие заключения:

- 1) несмотря на многообразие причинных факторов и сложность патогенеза, можно выделить несколько общих механизмов формирования АГ: нейрогенный (центральный и рефлекторный), эндокринный, нефрогенный и гемический;
- 2) отдельные клинические разновидности АГ редко развиваются на основе включения лишь одного из механизмов повышения АД. Если этиологический фактор во-время не устранен, в механизм развития АГ, как правило, включаются и другие патогенетические факторы, которые способствуют стабилизации гипертензии;
- 3) в процессе развития АГ, наряду с расстройствами физиологических механизмов регуляции кровообращения и уровня АД, наблюдаются и включение патогенетических механизмов. Первый феномен наблюдается, как правило, на начальных этапах развития АГ, второй – на этапах стабилизации АД на повышенном, гипертензивном, уровне. К этим механизмам относятся, в частности, формирование гиперактивного состояния (доминанты возбуждения) на различных уровнях (“этажах”) регуляции системного АД, увеличение образования и выброса в кровь гипертензивных факторов, наряду с уменьшением гипотензивных агентов, ослабление, вплоть до истощения, гипотензивных систем регуляции АД, чрезмерное повышение чувствительности стенок сосудов к воздействию гипертензивных факторов;
- 4) в механизме формирования артериальных гипертензий существенное значение имеет не только активация прессорной системы или факторов с гипертензивным эффектом, но также и снижение активности депрессорных систем и агентов. Чаще инициальную роль в развитии АГ играет превалирование гипертензивных механизмов.

33.5.2 Гипертензия малого круга кровообращения

Легочное кровообращение отличается от системного более низким давлением крови. В физиологических условиях систолическое давление в малом круге равно примерно 20-25 мм рт.ст., а среднее давление – 10-17 мм.рт.ст., что составляет всего 1/6 часть системного артериального давления. Так как минутный объем малого круга равеняется минутному объему большого круга кровообращения, общее сопротивление в малом круге в 6-8 раз меньше системного периферического сопротивления.

Соответственно, и механическая работа, совершаемая правым желудочком меньше, по сравнению с работой левого желудочка, поэтому мускулатура правого желудочка менее развита.

В легочном кровообращении различают давление крови в системе *легочной артерии* (прекапиллярное) и давление крови легочных венах (посткапиллярное). Гипертензия малого круга представляет собой увеличение давления в системе легочной артерии (прекапиллярное давление) выше 30 мм рт.ст. и среднего давления выше 20 мм рт.ст. В большинстве случаев гипертензия малого круга является следствием диффузного поражения легких.

Этиология Причинные факторы, вызывающие гипертензию малого круга кровообращения могут быть: уменьшение парциального давления кислорода в алвеолах, эмболия ветвей легочной артерии или обтурация легочных капилляров, увеличение давления в легочных капиллярах, патологические процессы в паренхиме легких (фиброз), чрезмерное увеличение перфузии легких.

Основной фактор, который обуславливает легочную гипертензию, является увеличение сопротивления выбросу крови из правого желудочка. Это может определяться несколькими механизмами:

- 1) рефлекторный спазм легочных сосудов
- 2) анатомическое уменьшение бассейна легочной артерии
- 3) обструкция сосудов экстраваскулярными факторами
- 4) увеличение перфузии легких
- 5) уменьшение эластичности сосудов легких
- 6) компрессия сосудов легких экстраваскулярными факторами.

Рефлекторный спазм сосудов легочного ствола происходит при эмоциональном перенапряжении, стрессах, эмболии ветви легочной артерии, при алвеолярной гипоксии (рефлекс Euler-Liljestrand). Включением этого механизма объясняется гипертензия малого круга у лиц, проживающих в высокогорных районах.

На начальных этапах, при алвеолярной гипоксии, гипертензия малого круга развивается в результате рефлекторного спазма сосудов. В последующем, по мере развития отсроченных компенсаторных механизмов, включаются и другие патогенетические факторы, направленные на повышение давления в легочных сосудах: гипертрофия правого желудочка, в результате длительного увеличения давления в сосудах легких происходит гипертрофия их мышечного слоя,

Развивается абсолютная полицитемия и увеличивается вязкость крови. Гипертензивный эффект гипобарической гипоксии может усиливаться низкой температурой высокогорья через активацию симпатоадреналовой системы

Рефлекторный спазм легочных артериол (рефлекс Китаева) наступает во всех случаях венозного застоя и увеличения давления в легочных венах (посткапиллярная гипертензия), при сдавлении легочных вен опухолью, при митральном стенозе или недостаточности митрального клапана, левожелудочковой недостаточности любого происхождения. Этот рефлекс, направленный на уменьшение притока венозной крови к левому отделу сердцу и предупреждения развития отека легких, в то же время, увеличивает сопротивление в системе легочной артерии и способствует установлению гипертензии малого круга кровообращения

Анатомическое уменьшение бассейна легочной артерии происходит при поражении паренхимы легких (фиброз, эмфизема легких, силикоз, туберкулез).

Во всех этих случаях уменьшается ёмкость бассейна легочной артерии и эластичность сосудов, что приводит к увеличению давления в легочной артерии.

Увеличение сопротивления системическому выбросу происходит и при обструкции легочных сосудов экстраваскулярными факторами (легочная тромбэмболия). При легочных тромбэмболиях происходит резкое повышение давления в легочном стволе. Это стимулирует барорецепторы сосудов легких с включением рефлекса Schwieg-

Парина, для которого характерно: снижение системного артериального давления, брадикардия, кровенаполнение селезенки, спленомегалия и диллятация сосудов скелетных мышц. Этот защитный рефлекс, направленный на уменьшение притока крови в малый круг и предупреждения развития отека легких, в некоторых случаях (при чрезмерном выражении) может привести к остановке сердца и смерти.

Гипертензия малого круга может развиться и при гиперперфузии легких.

Известно, что растяжимость сосудов легких очень велика, в связи с чем, даже значительные увеличения объема циркулирующей крови в них сглаживаются и не приводят к гипертензии малого круга. Легочная гипертензия развивается только в тех случаях, когда объем циркулирующей крови в малом круге в три раза превышает норму и такая ситуация продолжительна. Такие ситуации встречаются при врожденных кардиопатиях, сопровождающиеся значительным шунтированием крови слева направо (например, при незаращении межпредсердной или межжелудочковой перегородок, персистирующем артериальном канале и др.).

Последствия Длительное повышение давления в малом круге кровообращения приводит к гипертрофии и диллятации правого желудочка, с последующим развитием кардиосклероза, что характеризует легочное сердце.

Гипертрофия и диллятация правого желудочка приводит к смещению во время систолы межжелудочковой перегородки в сторону левого желудочка, из-за чего нарушается диастолическая функция левого желудочка.

Вследствие чрезмерной диллятации правого желудочка происходит расширение триkuspidального фиброзного кольца с развитием функциональной недостаточности трикусидального клапана.

Снижение миутного объема правого желудочка приводит к метаболическим нарушениям в тканях с гипоксией, гиперкапнией и метаболическому ацидозу.

33.5.3 Артериальная гипотензия

Артериальная гипотензия представляет собой стойкое уменьшение артериального давления менее 110/65 мм.рт.ст. При вазогенной артериальной гипотензии падение артериального давления обусловлено, в основном, снижением тонуса резистивных сосудов.

В настоящее время различают физиологическую и патологическую артериальную гипотензию

Физиологическая артериальная гипотензия не сопровождается другими отклонениями от нормы и рассценивается как индувидуальный вариант нормы .

Считается, что при физиологической артериальной гипотензии регуляция АД осуществляется на более низком уровне, чем обычно. Такая гипотензия обнаруживается, в основном, у лиц с астеническим конституциональным фенотипом. Артериальная гипотензия также регистрируется у постоянно тренирующихся спортсменов, у жителей высокогорных районов, тропиков заполярья.

33.5.3.1 Патологическая артериальная гипотензия

Патологическая артериальная гипотензия может быть острой и хронической.

Острая патологическая артериальная гипотензия отмечается при острой сосудистой недостаточности, тяжелых гиповолемиях, резком снижении сердечного выброса.

Острая сосудистая недостаточность характеризуется резким значительным снижением артериального и венозного давления.

Этиология Острая сосудистая недостаточность не является отдельной нозологической единицей. Она может возникнуть внезапно как осложнение при неблагоприятном развитии уже имеющихся болезненных процессов. Снижение общего периферического сопротивления сосудов может возникнуть при воздействии на резистивные и емкостные сосуды разнообразных патогенных факторов: инфекционные и

неинфекционные интоксикации, неправильное применение медицинских препаратов (адреноблокаторов и адренолитиков), избыток биологически активных веществ (гистамина, аденоцина, серотонина), ионизирующая радиация, свободные радикалы, гипоксия, эндокринные нарушения (надпочечниковая недостаточность) и др.

Резкое падение общего периферического сопротивления может возникнуть в связи с чрезмерным раздражением депрессорных рефлексогенных зон и усилением парасимпатических влияний на сосуды или в связи с угнетением прессорных нейронов в кардиовазомоторном центре.

При острой сосудистой недостаточности из-за ареактивного состояния сосудов, драматическое падение артериального давления не может быть компенсировано за счет регионарной вазоконстрикции.

Патогенез. При сосудистой недостаточности в результате быстрой рефлекторной диллятации сосудистого русла, нарушается соотношение между вместимостью сосудистого русла и объемом циркулирующей крови, что, наряду с уменьшением тонуса сосудов, в еще большей степени способствует снижению артериального давления.

Патогенные факторы уменьшают общее периферическое сопротивление сосудов путем снижения их нейрогенного и миогенного тонуса и реактивности в отношении прессорных агентов.

Отметим, что при острой сосудистой недостаточности гемодинамические расстройства обусловлены не только падением сосудистого тонуса, но также и в результате систолически-диастолической дисфункции сердца.

Проявления Недостаточность кровообращения, вызванной сосудистой недостаточностью характеризуется следующими явлениями:

- снижением как систолического так и диастолического артериального давления
- уменьшением систолического и минутного объемов
- падением венозного давления
- уменьшением скорости кровотока
- уменьшением объема циркулирующей крови как следствие депонирования крови и экстравазации жидкости.

Острая сосудистая недостаточность является основным патогенетическим механизмом шока и вазогенного коллапса.

Коллапс. Коллапс, также как шок и кома, является одним из критических состояний, представляющих непосредственную опасность для жизни и требующих немедленных терапевтических действий.

В практической медицине наиболее распространена классификация коллапса по этиологическому фактору. Так как уровень системного артериального давления, в основном, определяется общим периферическим сопротивлением сосудов, объемом циркулирующей крови и сердечным выбросом, коллапс может развиться при включении следующих патогенетических механизмов: резкое снижение общего периферического сопротивления сосудов, уменьшение объема циркулирующей крови (ОЦК) и значительное снижение сердечного выброса. Таким образом, различаются следующие виды коллапса: вазогенный, геморрагический, кардиогенный, инфекционный, токсический, радиационный, гипертермический, панкреатический, ортостатический, эндокринный и др.

Снижение общего периферического сопротивления сосудов является следствием острой сосудистой недостаточности.

Абсолютное уменьшение ОЦК может быть обусловлено утратой части крови при кровопотере, плазморрагии (при ожогах), обезвоживании организма различного происхождения (ограниченное поступление жидкости в организм, профузные поносы, интенсивное потоотделение, неукротимая рвота, массивная полиурия).

Первичное уменьшение сердечного выброса может быть результатом острой сердечной недостаточности при инфаркте миокарда, тампонаде сердца, некоторых видах аритмий, тяжелых инфекциях и интоксикациях и других патологических состояниях, приводящих к ослаблению сократительной функции сердца или уменьшению венозного

возврата крови и соответствующему снижению систолического объема. В этом случае коллапс является одним из проявлений острой сердечной недостаточности/

Нарушение физиологических функций при сосудистой недостаточности

Острая сосудистая недостаточность обычно развивается внезапно и протекает с тяжелыми нарушениями центральной и периферической гемодинамики, со снижением ОЦК. Кровь накапливается на периферии и в депо. Как было отмечено выше, при сосудистой недостаточности происходят тяжелые нарушения системного кровообращения, характеризующиеся уменьшением ОЦК и скорости кровотока, увеличением депонирования крови, снижением венозного возврата крови к сердцу, падением тонуса артериол и вен, резким снижением общего периферического сопротивления сосудов. Генерализованное снижение тонуса сосудов не может быть компенсировано за счет вазоконстрикции в какой-либо области организма, так как сосуды не реагируют на вазопрессорные влияния. Тахикардия, возникающая как реакция компенсации гипоксии, усугубляет ситуацию, так как при тахикардии укорачивается время диастолы, что в еще большей степени уменьшает конечнодиастический объем.

Наряду с падением перфузионного давления, снижается циркуляция крови на уровне микроциркуляторного русла с застоем крови в капиллярах. В этих условиях устанавливается гипоксия циркуляторного типа, вследствие чего происходит нарушение метаболизма, повышение проницаемости сосудистой стенки с накоплением жидкости в интерстициальном пространстве. Значительные потери внутрисосудистой жидкости еще больше усугубляют гиповолемию. Гемоконцентрация, возникающая вследствии экстравазации жидкости и ухудшение реологических свойств крови могут способствовать агрегации эритроцитов и кровянных пластинок, с последующим развитием стаза, образованием микротромбов, синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС).

В результате резкой артериальной гипотензии падает фильтрационное давление в почках, возникает олигурия или даже анурия с развитием острой почечной недостаточности экстраренального происхождения.

При острой сосудистой недостаточности происходит депонирование крови в емкостных сосудах, ОЦК уменьшается, снижается возврат венозной крови к сердцу и диастолическое наполнение сердца. Вследствие падения конечнодиастолического объема, растяжение миофибрилл в диастоле недостаточно, что приводит к снижению сократительной силы сердца. Уменьшение сократительной способности сердца происходит и в результате коронарной недостаточности, обусловленной уменьшением диастолического давления в аорте. Все это приводит к снижению ударного и минутного объемов и, соответственно, к развитию недостаточности кровообращения.

В результате гипоперфузии мозга при коллапсе наблюдаются нарушения функции центральной нервной системы: общая заторможенность, резкая слабость, ослабление зрения, головокружения, звон в ушах, расширение зрачков, иногда тошнота, рвота, судороги. В некоторых случаях теряется сознание.

Хроническая патологическая артериальная гипотензия

Хроническая патологическая артериальная гипотензия может быть первичной – нейроциркуляторная дистония гипотензивного типа и вторичной (симптоматической).

Причины нейроциркуляторной артериальной гипотензии до сих пор остаются неясными. Считается, что основным патогенетическим фактором этой формы гипотензии является перенапряжение основных корковых процессов (возбуждения и торможения), их несбалансированность с преобладанием процессов торможения. Это торможение распространяется на подкорковые (вегетативные) образования, включая сосудов двигателный центр. Снижение вазоконстрикторных влияний, обусловленное преобладанием процессов торможения в сосудов двигателном центре, составляет

непосредственную причину падения тонуса сосудов резистивного типа, уменьшения периферического сопротивления и артериального давления.

Нарушение механизмов, регулирующих тонус сосудов, приводит к снижению тонуса артериол, расширению их просвета, уменьшению периферического сопротивления и артериального давления.

Лептосомический (астенический) конституциональный фенотип, для которого характерно преобладание холинергических влияний, является условием для развития первичной артериальной гипотензии.

Чаще встречается *симптоматическая артериальная гипотензия*

Этиология Симптоматическая артериальная гипотензия является следствием поражения сердца (пороки, миокардиты, инфаркт миокарда), головного мозга (сотрясения), легких (крупнозная пневмония), печени (гепатит, механическая желтуха), эндокринных расстройств (болезнь Адиссона), а также эндогенные и экзогенные интоксикации.

Патогенез. Учитывая, что артериальное давление определяется минутным объемом, объемом циркулирующей крови и сосудистым тонусом, в патогенетическом аспекте возможны три варианта развития артериальной гипотензии:

- при недостаточной сократительной способности сердца
- при уменьшении объема циркулирующей крови
- при падении тонуса сосудов.

В каждом конкретном случае патогенез второй артериальной гипотензии имеет свои специфические особенности, при которых один или несколько из этих патогенетических факторов имеет первостепенное значение.

Вследствие снижения тонуса артериол, значительная часть крови застаивается в нижележащих отделах тела, в особенности, в капиллярах органов брюшной полости и нижних конечностей, в силу чего уменьшается венозный возврат крови к сердцу. В результате депонирования крови в этих территориях, уменьшается ОЦК – наступает «минус декомпенсация» кровообращения.

Вследствие уменьшения венозного возврата крови к сердцу, диастолическое наполнение желудочков оказывается недостаточным, что приводит к снижению ударного объема.

Снижение артериального давления ниже нормального уровня, через барорецепторы активирует бульбарные кардиоваскулярные центры, стимулируя, таким образом, симпатическую нервную систему. Это приводит к тахикардии и периферической вазоконстрикции, направленных на достаточную перфузию жизненно важных органов. Вследствие тахикардии, хроническая артериальная гипотензия, в большинстве случаев, сопровождается увеличением минутного объема. Однако, все эти меры оказываются недостаточными для восстановления уровня АД.

Одной из клинических разновидностей артериальной гипотензии является ортостатическая гипотензия, характеризующаяся резким снижением артериального давления при перемене положении тела из горизонтального в вертикальное. Вследствие падения артериального давления происходит гипоперфузия мозга и потеря сознания (обморок).

34. Патофизиология внешнего дыхания

34.1. Нарушения легочной вентиляции

34.1.1. Этиология и общий патогенез нарушений легочной вентиляции

34.1.1.1. Общие патологические процессы и изменения состава крови

34.1.1.2. Патологические процессы в дыхательной рефлекторной цепи

34.1.1.3. Патологические процессы, протекающие в грудной клетке

Экстрапаренхимальная легочная рестрикция

34.1.1.4. Патологические процессы в паренхиме лёгких

Инtrapаренхимальная легочная рестрикция

34.1.1.5. Обструкция верхних воздухоносных путей

34.1.1.6 Обструкция нижних воздухоносных путей

34.1.2. Проявления и последствия нарушений легочной вентиляции

34.2. Нарушения диффузии газов в лёгких

34.2.1. Этиология и общий патогенез нарушений альвеоло-капиллярной диффузии

34.3. Нарушения гемоперфузии лёгких

34.3.1. Этиология и общий патогенез нарушений легочной перфузии

34.4 Нарушения транспорта газов

34.4.1. Этиология и общий патогенез нарушений транспорта кислорода и углекислого газа

Дыхательная система представляет собой совокупность анатомических структур, имеющих в качестве главной функции обеспечение организма кислородом и выделение из организма углекислого газа. Дыхательная система включает в себя: нервный аппарат (нервные рецепторы, афферентные пути, дыхательный центр, эfferентные пути); дыхательные мышцы (внутренние и наружные межреберные мышцы, диафрагма, дополнительные дыхательные мышцы); грудную клетку (позвонки, рёбра, грудину), плевра, легкие (воздухоносные пути, легочная ткань), легочное кровообращение.

Главной функцией дыхательной системы является *внешнее дыхание*, которое осуществляется несколькими процессами: легочной вентиляцией, альвеолярно-капиллярным обменом газов, перфузией легких кровью, транспортом газов к /от тканей.

Утилизация кислорода в клеточных процессах, называется *внутренним дыханием* (клеточное дыхание).

Внешнее дыхание может быть нарушено легочными и внелегочными патологическими процессами.

Внелегочные патологические процессы включают интегральные патологические процессы (нарушения метаболизма, водного, электролитного, кислотно-основного гомеостаза, дизоксии, дистермии) и типические патологические процессы, локализованные в системах организма – центральной нервной системе (травмы, повышенное внутричерепное давление, отек мозга, кровоизлияние, опухоли, воспаление, стаз, ишемия, аноксия, изменение возбудимости дыхательного центра), эндокринной системе (гипер - и гипотиреоидизм, гипер - и гипокортицизм, гипер - и гипоинсулинозм), сердечно-сосудистой системе (недостаточность кровообращения в большом и малом кругах, гипоперфузия легких, повышенное внутрилегочное давление), почках (почечная недостаточность), печени (печеночная недостаточность), системе крови (гемоглобинопатии, анемии), костно-мышечной системе (контрактура и параличи дыхательной мускулатуры), плевре (повышенное внутриплевральное давление, плевральный выпот, спайки, пневмо-, гидро- и гемоторакс). Следует отметить, что внелегочные патологические процессы приводят к нарушению внешнего дыхания при интактных легких.

Таблица 34.1

Типические патологические процессы и изменения дыхания

Типические патологические процессы	Изменения внешнего дыхания
---	-----------------------------------

<u>Внелегочные патологические процессы</u>	
<i>Патологические процессы в ЦНС</i>	Центральные нарушения вентиляции -
<i>Интегральные патологические процессы</i>	дыхательная недостаточность
<i>Патологические процессы в рефлекторной дуге</i>	центрального генеза
<i>Патологические процессы в скелете</i>	
грудной клетки	
<i>Патологические процессы в плевре</i>	Реактивные нарушения вентиляции
<i>Патологические процессы в малом</i>	
круге кровообращения	Рестриктивные нарушения вентиляции -
<i>Патологические процессы в системе крови</i>	рестриктивная дыхательная
	недостаточность
<u>Легочные патологические процессы</u>	
<i>Патологические процессы в верхних</i>	Обструктивные нарушения вентиляции
воздухоносных путях	обструктивная дыхательная
<i>Патологические процессы в нижних</i>	недостаточность
воздухоносных путях	
<i>Патологические процессы в паренхиме легких</i>	Нарушение альвеолярно-капиллярной
	диффузии
	Нарушения легочной перфузии
	Нарушения транспорта газов кровью

Легочные патологические процессы включают повреждение верхних дыхательных путей (воспаление, опухоли, инородные тела, сдавление, стеноз, обструкция, образование рубцов), нижних дыхательных путей (воспаление, спазм, отек, склероз), легочной паренхимы (воспаление, стаз, отек, склероз, инфильтрация, инфаркт, респираторный дистресс, деструкция легких с уменьшением диффузионной поверхности).

Специфические проявления внелегочных и легочных патологических процессов включают в себя изменения внешнего дыхания *центрального генеза* (повреждение нервной системы), *реактивного характера* (ответ на общее нарушение гомеостаза и внелегочные патологические процессы), *рестриктивного* (патологические процессы, локализованные в грудной клетке, дыхательных мышцах, плевре, паренхиме легких), *обструктивного* (патологические процессы, локализованные в воздухоносных путях), *перфузионного* и в результате нарушения *транспорта* газов.

Типические патологические процессы и специфические проявления дыхания приведены таблице 34.1.

Общий патогенез типических патологических процессов изложен в соответствующем разделе учебника «Общая патологическая физиология», поэтому здесь будут изложены патологические процессы, которые изменяют легочную вентиляцию, альвеолярно-капиллярную диффузию, легочную перфузию и транспорт газов, а также их проявления со стороны внешнего дыхания.

34.1. Нарушение легочной вентиляции.

Легочная вентиляция представляет собой обмен воздуха между атмосферой и альвеолярным пространством и включает в себя процессы вдоха и выдоха. Вентиляция обеспечивает поступление воздуха из атмосферы в альвеолы, и обратно – из альвеол в атмосферу.

Вдох состоит из цепочки процессов: возбуждение центра вдоха, сокращение дыхательных мышц, расширение грудной клетки, прохождение атмосферного воздуха по воздухоносным путям, наполнение и расширение легочных альвеол. Выдох может быть как пассивным, так и активным.

Внешнее дыхание регулируется дыхательным центром. Дыхательный центр состоит из пневмотаксического центра, расположенного в Варолиевом мосту, центра вдоха и центра выдоха, локализованных в стволе мозга. Для нейронов дыхательного центра характерна способность спонтанно (автоматически), ритмично генерировать нервные импульсы в отсутствии раздражителей из внешней или из внутренней среды. Последовательность процессов вдоха-выдоха обеспечивается взаимно антагонистическими отношениями между инспираторными и экспираторными нейронами – возбуждение нейронов вдоха тормозят нейроны выдоха и наоборот. Импульсы, исходящие от периферических рецепторов (хеморецепторы сосудов, мышечные и скелетные интерорецепторы) и от прямого воздействия на дыхательный центр химических раздражителей, лишь модулируют возбудимость дыхательного центра, модифицируя частоту и амплитуду дыхания.

Нервные импульсы, генерированные в инспираторных нейронах передаются через медуло-спинальный эfferентный путь на мотонейроны шейного отдела спинного мозга (C4 - иннервируют диафрагму) и грудного отдела (T1 - T12 - иннервируют наружные межреберные мышцы) и инициируют вдох. Нервно-мышечные соединения являются холинергическими. Сокращение дыхательной мускулатуры вызывает экскурсию (расширение) грудной клетки в сагittalном направлении (увеличивается расстояние между грудной и позвоночником), фронтальном (поднятие ребер в горизонтальное положение) и продольном направлении (опущение диафрагмы). Результатом расширения грудной клетки является увеличение её объема. Легкие не контактируют непосредственно со стенками грудной клетки, так как отделены от них виртуальной полостью (плевральная полость) – пространство, заполненное малым количеством (ок. 1мл) смазывающей жидкости, которая обеспечивает легкое скольжение листков плевры. Давление в межплевральном герметичном пространстве постоянно пониженное (отрицательное) по сравнению с атмосферным давлением, но колеблется в зависимости фазы дыхания: на вдохе разница составляет 6-8 см. водного столба, а на выдохе - 3-5 см. водного столба. Из-за отрицательного давления, созданного в плевральной полости, легкие во время вдоха следуют за экскурсией грудной клетки, альвеолярное пространство расширяется, создавая здесь отрицательное давление по сравнению с атмосферой. Градиент давления между атмосферой и легочными альвеолами (давление выше в атмосфере) заставляет атмосферный воздух проникать в альвеолы, вплоть до выравнивания внутриальвеолярного давления с атмосферным. Одновременно с наполнением альвеол воздухом альвеолярные стенки расширяются, возбуждая mechanoreцепторы, расположенные в их толще. Нервные импульсы, генерированные mechanoreцепторами, посредством обратной связи (*feed-back*) тормозят центр вдоха, прерывая его.

Выдох может быть как пассивным, так и активным. У здоровых людей в покое выдох является пассивным актом. Существует несколько сил, которые обеспечивают пассивный выдох. К ним относятся следующие: поверхностное натяжение плевральной жидкости, направленное к центру грудной клетки (центростремительная сила), сила гравитации (тяжесть грудной клетки, приподнятой при вдохе), эластичность мышц, суставов, эластическая тяга легочных альвеол. Эти силы возвращают грудную клетку в первоначальное положение, сжимая легкие и формируя градиент давления между альвеолами и атмосферой с более высоким давлением в альвеолах. Это приводит к выталкиванию альвеолярного воздуха в атмосферу – таким образом осуществляется пассивный выдох.

Таблица 34.2

Статические и динамические показатели внешнего дыхания

Статические показатели внешнего дыхания

Объемные значения показателей

	внешнего дыхания (литры)
Общий объем легких	5,97
Жизненный объем	4,78
Дыхательный объем	0,5
Резервный объем вдоха	3,28
Резервный объем выдоха	0,98
Остаточный объем	1,19

Динамические показатели внешнего дыхания	Значение динамических показателей
Частота дыхания в покое	16 движений/ мин.
Максимальный скорость выдоха	500 л/мин.
Максимальная скорость вдоха	300 л/мин.
Максимальный минутный объем	130 л/мин.
Минутный объем альвеолярной вентиляции в покое	4.9 л/мин.
Минутный объем вентиляции мертвого анатомического пространства	2.1 л/мин.

Активный выдох (произвольный или непроизвольный при гипоксемии) осуществляется за счет сокращения мышц выдоха (внутренние межреберные и мышцы брюшного пресса). Сокращение внутренних межреберных мышц развиваются силы противоположные силам наружных межреберных мышц, что приводит к сокращению объема грудной клетки. Сокращение мышц брюшного пресса повышают внутрибрюшное давление, которое смещает внутренние органы и диафрагму внутрь грудной клетки. Оба действия увеличивают внутригрудное давление, создавая положительный градиент давления и форсированный выход альвеолярного воздуха в атмосферу. После выдоха следует дыхательная пауза (апноэ), которая завершает цикл внешнего дыхания.

Легочная вентиляция зависит от двух параметров: амплитуды (глубины) и частоты дыхания. Вентиляционные параметры легких зависят от анатомических особенностей дыхательного аппарата и количественно оцениваются статическими и динамическими показателями.

Статические и динамические показатели дыхания у молодых здоровых мужчин (средние значение) представлены в таблице 34.2.

34.1.1. Общая этиология и патогенез нарушений легочной вентиляции

Общими причинами нарушения легочной вентиляции являются типические патологические процессы, локализованные как в легких (легочные патологические процессы), так и вне легких. К внелегочным патологическим процессам относятся те процессы, которые поражают составные элементы аппарата дыхания и, также, интегральные патологические процессы.

34.1.1.1. Интегральные патологические процессы и изменения состава крови

К биохимическим параметрам крови, которые поддерживаются внешним дыханием, относятся следующие: парциальное давление кислорода в артериальной крови (PaO_2), парциальное давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) и концентрация ионов водорода (pH). В свою очередь, эти биохимические параметры крови посредством кибернетической обратной регуляции (*feed-back*) изменяют внешнее дыхание с целью поддержания гомеостаза внутренней среды.

На уровне моря парциальное давление кислорода в атмосферном воздухе составляет 155 мм рт.ст., в альвеолярном воздухе и артериальной крови – примерно 100 мм рт.ст., а в венозной крови – лишь 40 мм рт.ст. Поддержание в альвеолярном воздухе и в крови

более низкого, по сравнению с атмосферой, давления кислорода - это способ защиты клеток организма от токсического действия кислорода.

Содержание углекислого газа в атмосферном воздухе составляет 0,03%, а парциальное давление его – 0,22 мм рт. ст. В тоже время, давление углекислого газа в альвеолярном воздухе и в артериальной крови равно 40 мм рт. ст., а в венозной крови – 46 мм рт. ст. Таким образом, давление углекислого газа в альвеолярном воздухе превышает примерно в 200 раз его давление в атмосфере. Увеличенная концентрация углекислого газа в крови обеспечивает поддержание кислотно-щелочного баланса и значения рН внутренней среды равное примерно 7,36, что является более жизненно важным параметром, чем концентрация кислорода. Можно считать, что легочная вентиляция активно поддерживает постоянно повышенную концентрацию углекислого газа в альвеолах и, соответственно, в крови. Изменения концентрации углекислого газа в альвеолярном воздухе (и в артериальной крови) характеризуют состояние легочной вентиляции: 40 мм рт. ст. – нормовентиляция, > 41 мм рт. ст. – гиповентиляция, < 39 мм рт. ст. – гипервентиляция.

Концентрация ионов водорода в крови выражается отрицательным десятичным логарифмом – рН, который в норме в артериальной крови равен примерно 7,36 (в клетках – 6,9). Исключительно важным является значение внешнего дыхания в быстрой регуляции кислотно-щелочного равновесия посредством интенсификации вентиляции и выделения излишков углекислого газа при ацидотических состояниях или посредством замедления вентиляции и удержания в организме углекислого газа при алкалозных состояниях. В свою очередь, первичные расстройства легочной вентиляции ведут к дыхательному ацидозу или алкалозу.

Биохимические параметры крови, контролируемые внешним дыханием – PaO₂, PaCO₂, pH, воспринимаются хеморецепторами стенок сосудов, сосредоточенными преимущественно в каротидном клубочке и в аорте. Каротидные и аортальные хеморецепторы в ответ на снижение парциального давления кислорода и pH и на увеличение парциального давления углекислого газа генерируют нервные импульсы, которые передаются через афферентные пути (волокна блуждающего нерва) к дыхательному центру. Каротидный клубочек в 7 раз более чувствителен, чем аортальные рецепторы и его возбуждение одновременно увеличивает частоту и глубину дыхания, в то время как возбуждение рецепторов аортальной зоны – лишь ускоряет внешнего дыхания. Наряду с периферическими хеморецепторами существует также и рецепторы в мозге – центральные хеморецепторы. Предназначение центральных и периферических рецепторов различно. Так, например, через периферические рецепторы преимущественно реализуется влияние гипоксемии на внешнее дыхание, в то время как гиперкапния и ацидоз действуют преимущественно на центральные рецепторы, которые воспринимают химический состав межклеточной жидкости ствола мозга. В этом контексте, роль периферических рецепторов состоит в поддержании дыхательных рефлексов в условиях острой глубокой гипоксии, когда нервные центры заторможены из-за нехватки энергии и, потому, не реагируют на прямое действие химических раздражителей. Таким образом, периферические рецепторы могут считаться последней структурой дыхательного рефлекса, которая продолжает функционировать при тяжелой гипоксии. Тот факт, что периферические хеморецепторы не реагируют на незначительные изменения рO₂ в крови свидетельствует о том, что эти структуры не предназначены для регуляции внешнего дыхания в состоянии покоя или при физической нагрузке, но только для поддержания дыхания в условиях глубокой гипоксии или при нарушениях центральных механизмов дыхания.

Интегральные атологические процессы существенно влияют на внешнее дыхание. К ним относятся тяжелые расстройства нервной деятельности (мозговая кома), эндокринопатии (гипотиреоидизм, гипокортицизм, гипер – и гипоинсулинизм), почечная недостаточность, печеночная недостаточность, недостаточность кровообращения, анемии, нарушения метаболизма (гипогликемия, гиперкетонемия), нарушения водного баланса (эксикоз, отек мозга), электролитные нарушения (гипонатриемия, гиперкалиемия), изменения осмотического давления (гиперосмия, гипоонкция), нарушения кислотно-щелочного равновесия (ацидоз, алкалоз), дистермии (гипо – и гипертермия). Экзогенной причиной нарушения легочной вентиляции являются изменения состава атмосферы – гипоксия и гиперкапния атмосферы.

Общим патогенетическим знаменателем перечисленных выше патологических процессов является гипоксемия, гиперкарпния, гипер-Н-иония, а возможный финальный эффект – паралич дыхательного центра, остановка внешнего дыхания (апноэ).

Гипоксемия представляет собой уменьшение напряжения кислорода в артериальной крови ниже 50 мм рт.ст. Гипоксемия увеличивает легочную вентиляцию, хотя в меньшей степени, чем чистая гиперкарпния или гиперкарпния в комбинации с гипоксией. Глубокая гипоксемия приводит к угнетению дыхательного центра и к остановке дыхания – апноэ. В связи с более высокой, по сравнению с кислородом, чувствительностью дыхательного центра к углекислому газу, чрезмерное выведение его из организма при гипервентиляции с установлением гипокарпии уменьшает возбудимость дыхательного центра, что подавляет легочную вентиляцию и вызывает даже апноэ. Это происходит при гипоксии, ассоциированной с гипокарпней, при гипероксемии (повышение давления кислорода в крови), при вдыхании чистого кислорода. Это вызывает гипероксию с одновременной гипокарпней. Сочетание гипероксии с гипокарпней еще больше снижает реактивность дыхательного центра и может привести даже к его торможению. В таких случаях для поддержания возбудимости дыхательного центра рекомендуется ингаляция карбогена – смеси газов, состоящей из 94% кислорода и 6% углекислого газа.

Гиперкарпния представляет собой увеличение напряжения углекислого газа в артериальной крови (выше 46 мм рт. ст.). Гиперкарпния является результатом его возросшей продукции либо затруднения его выведения из организма. Гиперкарпния является самым сильным возбудителем дыхательного центра, вызывая гипервентиляцию, в то время как гипокарпния вызывает гиповентиляцию, вплоть до остановки дыхания. Например, повышение давления углекислого газа в артериальной крови с 40 до 60 мм рт. ст. увеличивает объем легочной вентиляции с 7 л/мин до 65 л/мин, а давление углекислого газа в крови равное 70 мм рт. ст. является максимально переносимым и увеличивает легочную вентиляцию до 75 л/мин. Концентрация CO₂ выше 70 мм рт. ст. вызывает паралич дыхательного центра и остановку дыхания. Снижение давления углекислого газа в крови уменьшает реактивность дыхательного центра также и для других раздражителей (включая гипоксию) вплоть до паралича дыхательного центра и остановки легочной вентиляции.

H⁺-гипериония (ацидоз) представляет собой повышение концентрации ионов водорода в крови. Постоянство концентрации ионов водорода в крови поддерживается различными гомеостатическими механизмами, одним из которых является легочная вентиляция, что обеспечивает выделение избытка углекислого газа. Дыхательный центр исключительно чувствителен к колебаниям pH – уменьшение этого параметра на 0,1 единицы возбуждает дыхательный центр и увеличивает легочную вентиляцию на 2 л/мин., в то время как повышение значения pH приводит к подавлению дыхательного центра и гиповентиляции. Следует отметить, что параллельно с непосредственным действием, ионы водорода влияют на дыхательный центр и посредством выделения углекислого газа из бикарбонатов плазмы крови, что также вызывает гиперкарпнию и гипервентиляцию.

Гипоксемия, гиперкарпния, ацидоз различного происхождения ведут к реактивным изменениям внешнего дыхания: одышка, глубокое и ускоренное дыхание, периодическое дыхание, апноэ, легочная.

Изменения внешнего дыхания, как ответ на изменение биохимического состава крови, первоначально имеют адекватный гомеостатический характер и направлены на поддержание гомеостаза посредством приведения внешнего дыхания в соответствие с потребностями организма. Следует подчеркнуть, что даже адаптивные или компенсаторные легочные реакции могут привести к различным дисгомеостазам – дыхательному алкалозу, одновременно с повышением проницаемости кровеносных сосудов мозга, повышением внутричерепного давления и отеку мозга. Предельные изменения состава крови ведут к апноэ – клинической смерти.

34.1.1.2. Патологические процессы в рефлекторной дуге внешнего дыхания

Периферические рецепторы являются источником афферентного возбуждения и поддерживают активность дыхательного центра. Дефицит афферентных импульсов обнаруживается у недоношенных новорожденных детей и проявляется асфикссией. В таких случаях необходима дополнительная афферентация, например, посредством механического раздражения кожи ягодиц, ножек чтобы инициировать первый вдох. Напротив, избыток афферентных импульсов вызывает частое, но поверхностное дыхание с увеличением доли вентиляции мертвого анатомического пространства и соответствующим уменьшением альвеолярной вентиляции. В качестве источника чрезмерной афферентации могут служить патологические процессы, локализованные в брюшине, легких, коже.

Дыхательный центр, характеризуется пейсмекерной деятельностью – способностью спонтанно генерировать эфферентные нервные импульсы, под влиянием которых происходит инициация внешнего дыхания – вдоха и выдоха. Частота импульсов, генерированных дыхательным центром, модулируется периферическими нейрорецепторами - хеморецепторами, которые воспринимают биохимические параметры крови (давление О₂, СО₂, концентрацию ионов водорода) и механорецепторами дыхательных мышц, воздухоносных путей, плевры. Таким образом, активность дыхательного центра приводится в соответствии с актуальными потребностями организма и сохраняется гомеостаз биохимических параметров.

Нарушение деятельности дыхательного центра может произойти из-за патологических процессов, повреждающих любую часть дыхательного рефлекса: нейрорецепторы, афферентные пути, нервные центры, эфферентные пути. Непосредственными причинами нарушения активности дыхательного центра являются прямые его повреждения (энцефалиты, повышенное внутричерепное давление, черепно-мозговые травмы, тяжелые гипоксии, шок, кома, передозировка снотворных и седативных средств, наркоз, наркотики).

К нарушениям дыхательного центра относятся снижение его возбудимости, паралич.

Нарушения активности дыхательного центра проявляются в виде первичной гиповентиляции, ночного апноэ (остановка дыхания во сне), апнейзиса, периодического дыхания, остановки дыхания. Нужно отметить, что первичные повреждения дыхательного центра приводят к нарушению легочной вентиляции при сохранении всего функционального потенциала дыхательного аппарата (дыхательных мышц, грудной клетки, плевры, воздухоносных путей и легочной паренхимы), однако этот потенциал невостребован.

Нервно – мышечный дыхательный аппарат (дыхательная “помпа”, жизненная “помпа”) включает межреберные нервы и мышцы, диафрагмальный нерв и диафрагму и может быть поврежден на уровне центральной и периферической нервной системы, на уровне нервно – мышечных соединений или непосредственно на уровне дыхательных мышц.

Паралич диафрагмы. Диафрагма является самой важной дыхательной мышцей и имеет наибольшее (после сердца) жизненное значение для человека. Диафрагма иннервирована диафрагмальным нервом, берущим начало от С4 (частично от С3 и очень редко от С5).

Дисфункции диафрагмы являются следствием нейрогенных нарушений (прерывание передачи импульсов из нервной системы вследствие травм спинного мозга, сирингомиелии, полиомиелита) и нарушений проводимости диафрагмального нерва (травма, хирургическое вмешательство на грудной клетке и сердце, радиотерапия, опухоли - 30% случаев, нейроинфекции, аневризма аорты, выпотной плеврит, загрудинный зоб, герпес, уремия, инфекции, сахарный диабет). Нарушения функции диафрагмы могут быть вызваны также различными врожденными анатомическими дефектами (диафрагмальная грыжа со смещением брюшных органов в грудную полость). Все перечисленные повреждения могут вызвать односторонний либо двухсторонний паралич диафрагмы.

Патологические процессы, повреждающие нервно-мышечные соединения диафрагмы и межреберных мышц – это отравление антихолинэстеразными препаратами и продуктами бытовой химии (инсектициды), курапеподобными веществами, ботулиническим токсином, а также невриты и миозиты.

Любые нарушения функции диафрагмы и межреберных мышц вызывают изменения вентиляции посредством ограничения экскурсий грудной клетки и неспособности

создавать отрицательное внутригрудное давление, достаточное для осуществления вдоха. Функциональная неспособность межреберных мышц компенсируется диафрагмой, в то время как отсутствие сокращений диафрагмы не могут быть компенсированы межреберными мышцами. Это обусловлено тем, что при повреждении диафрагмы во время вдоха, вызванного сокращением межреберных мышц, происходит смещение парализованной диафрагмы и брюшных органов в полость грудной клетки, что делает невозможным процесс вдоха. Организм человека не обладает другими механизмами, способными компенсировать дыхание, нарушенное обездвиженной диафрагмой, поэтому двухсторонний паралич диафрагмы ведет к серьезным нарушениям дыхания – рестриктивная недостаточность вентиляции со снижением общей и жизненной емкости легких до 50 % и к асфиксии. Односторонний паралич диафрагмы часто протекает бессимптомно.

34.1.1.3. Патологические процессы в грудной клетке. Внепаренхимальная рестрикция легких

Примечательным свойством дыхательного аппарата является податливость (растяжимость, способность к расширению), которая позволяет расширение грудной клетки и прием атмосферного воздуха при вдохе. Общая растяжимость дыхательного аппарата является алгебраической суммой растяжимости грудной клетки и легких. Она зависит от любых изменений в грудной клетке, плевре и легких. Так как объем выдыхаемого воздуха прямо зависит от степени растяжимости дыхательного аппарата, её уменьшение ведет к *рестриктивной дыхательной недостаточности*.

Легочная рестрикция возможна при уменьшении общей растяжимости дыхательного аппарата за счет преимущественного уменьшения растяжимости грудной клетки (*экстрапаренхимальная легочная рестрикция*), либо за счет преимущественного уменьшения растяжимости легких (*внутрипаренхимальная легочная рестрикция*). Легочная рестрикция любого происхождения сопровождается сокращением экспансии легких и уменьшением статических и динамических дыхательных показателей.

Экстрапаренхимальная легочная рестрикция вызвана повреждениями грудной клетки, нервно-мышечного аппарата, плевры. При рестриктивных нарушениях наблюдается уменьшение полной растяжимости дыхательного аппарата, что ведет к уменьшению легочных объемов.

Повреждения грудной клетки, которые чаще всего приводят к нарушению вентиляции - это кифосколиоз, анкилозный спондилит, ожирение, торакопластика.

Повреждения плевры. Плевра (висцеральный и париетальный листки) образует герметически закрытую полость, которая, посредством изменений внутриплеврального давления, осуществляет экскурсию легких. Повреждения плевры нарушают герметичность плевральной полости либо вызывают внутриплевральную гипертензию. В обоих случаях имеет место сдавление или даже спадение легкого, рестрикция их экскурсий с нарушением вентиляции. К наиболее частым повреждениям плевры относятся плевральный выпот, пневмоторакс, гемоторакс, опухоли.

Плевральный выпот. В норме, плевральная полость содержит примерно 1 мл жидкости, которая формируется из равновесия между фильтрационными силами (гидростатическое давление в кровеносных сосудах висцеральной и париетальной плевры) и силой резорбции (онкотическое давление в сосудах крови и давление интерстициальной жидкости, зависящее от лимфатического дренажа). Плевральный выпот представляет собой дисбаланс этих сил с преобладанием фильтрации плазмы над резорбцией фильтрата и лимфатического дренажа. Выпот представлен транссудатом и экссудатом.

Транссудат представляет собой скопление ультрафильтрата плазмы крови в плевральной полости вследствие врожденных пороков сердца, цирроза печени, ателектатической болезни, нефротического синдрома, перitoneального диализа, микседемы, облитерирующего перикардита. Транссудат имеет характерные физико-химические свойства - прозрачный или опалесцирующий, низкая вязкость, содержит до 3% белков, небольшое количество клеток, стерilen.

Экссудат образуется при воспалительных процессах (плевриты любой этиологии, парапневмонии), злокачественных опухолях, эмболии легочной артерии, сосудистых коллагенозах, туберкулезе, саркоидозе, асбестозе, панкреатите, травме, перфорации пищевода, радиационном плеврите. Дифференциация экссудата от транссудата основывается на определении физико-химических, биохимических и биологических свойств и имеет диагностическое значение. Так, экссудат характеризуется абсолютной концентрацией белков более 3%, содержанием серопротеинов более 50% от концентрации белков в плазме крови, активностью лактатдегидрогеназы более 60% от её активности в плазме крови, содержанием холестерина более 45 мг/дл. Экссудат характеризуется высоким содержанием клеток (лейкоцитов) и, как правило, инфицирован патогенными микроорганизмами, вызвавшими воспаление. В случае установленного экссудата, необходим дифференцированный цитологический анализ, окраска по Грамму, бактериологический анализ для получения дополнительной информации об этиологии воспалительного процесса.

Пневмоторакс представляет собой наличие в плевральной полости воздуха, проникшего через повреждения грудной клетки или через поврежденный бронх, сообщающийся с плевральной полостью. Сообщение плевральной полости с атмосферой выравнивает давление воздуха в альвеолах с давлением в атмосфере, затрудняя или делая невозможным вдох (при двустороннем пневмотораксе).

Наличие жидкости (транссудата, экссудата, крови) или воздуха в плевральной полости уменьшает экскурсию легких, уменьшая статические и динамические показатели внешнего дыхания (дыхательный объем, резервный объем вдоха, минутный объем дыхания) и, в дальнейшем, приводит к дыхательной недостаточности.

Подытоживая изложенное, необходимо отметить следующее. При первичных поражениях нервно-мышечного аппарата, грудной клетки и плевры имеет место уменьшение эффективности дыхательных движений, уменьшение растяжимости структур дыхательного аппарата, и, в конце концов, происходит уменьшение легочной вентиляции. В этих случаях первоначально функция дыхательного центра сохранена. Впоследствии, когда изменяется газовый состав крови и кислотно-щелочной баланс, нарушается и функция дыхательного центра, что усугубляет нарушения вентиляции. При первичных рестриктивных нарушениях необходимость дыхательных путей, альвеолярно-капиллярная диффузия, а также перфузия легких не нарушены. Впоследствии, однако, нарушаются и эти функции - происходит рефлекторный спазм сосудов в слабо вентилируемых альвеолах, что ведет к гипоперфузии этих альвеол, изменяется структура альвеолярной стенки с нарушением диффузии, присоединяется воспалительный процесс, который приводит к обструкции дыхательных путей. Таким образом, в finale устанавливаются комплексные процессы со смешанными рестриктивными, обструктивными, диффузионными и перфузионными нарушениями.

34.1.1.4 Патологические процессы в легочной паренхиме. Легочная интрапаренхимальная рестрикция

Пространством эффективной легочной вентиляции являются альвеолы – диффузионная единица дыхательного аппарата. Общее количество альвеол увеличивается от 10 млн при рождении ребенка до, приблизительно, 300 млн у взрослых. Одновременно, с возрастом происходит и увеличение в объеме существующих альвеол. Совокупность легочных альвеол со средним диаметром 0,25 мм и капилляров малого круга образует контакт крови с воздухом с общей площадью ок. 80 м².

Альвеолы, как и все структуры грудной клетки, обладают двумя основными качествами: растяжимостью и эластичностью.

Растяжимость – это способность растягиваться под действием приложенной центробежной силы, что позволяет увеличение объема и наполнение их атмосферным воздухом при вдохе. Уменьшение растяжимости ведет к сокращению экскурсии легких – наступает рестрикция легких с рестриктивными нарушениями вентиляции.

Второй характерной особенностью альвеол является эластичность – способность возвращаться к первоначальной форме и объему после того, как они были подвержены

деформации во время вдоха. Эластичность альвеол обусловлена их собственной эластичностью (благодаря наличию в их стенах эластических волокон) и поверхностным натяжением жидкости, покрывающей их сурфактант. Сурфактант – это вещество фосфолипидной природы, которое уменьшает поверхностное натяжение на границе альвеола-воздух. Благодаря сурфактанту, эластичность альвеол становится величиной непостоянной, изменяющейся при вдохе и выдохе. Так, при наполнении воздухом и растяжении альвеол, их поверхность увеличивается, а концентрация сурфактанта уменьшается (при этом неизменное количество сурфактана распределено на большей альвеолярной поверхности). Это увеличивает поверхностное натяжение и эластическую центростремительную силу, что препятствует чрезмерному расширению альвеол.

При выдохе процессы идут в обратном направлении: выход воздуха из альвеол ведет к уменьшению их объема и площади поверхности, а концентрация сурфактана растет, так как общее неизменное количество сурфактана распределяется на меньшей альвеолярной поверхности. Это уменьшает поверхностное натяжение и эластическую силу альвеол, что препятствует их спадению и слипанию. Благодаря этому механизму, даже при максимальном выдохе, стенки альвеол не прилипают друг к другу, а в альвеолах сохраняется определенный объем воздуха, называемый остаточным.

Внутрипаренхимальная рестрикция легких представляет собой уменьшение общей растяжимости дыхательного аппарата за счет сокращения растяжимости и эластичности легких. Встречается при диффузных поражениях легких, в результате которых устанавливается избыточная эластическая сила легких, что и ведет к уменьшению всех легочных объемов.

Итак, рестриктивное уменьшение легочной вентиляции является результатом обратимого или стойкого уменьшения эластичности и растяжимости легочной паренхимы. Процессы, вызывающие рестрикцию легких многочисленны. К ним относятся: системные заболевания (коллагенозы – склеродермия, полимиозит, дерматомиозит, системная красная волчанка, ревматоидный артрит, анкилозирующий спондилит); некоторые медикаменты (нитрофураны, золото, циклофосфамид, метотрексат); первичные заболевания легких (саркоидоз, легочный васкулит, альвеолярный протеиноз, эозинофильная пневмония, облитерирующий бронхиолит, организация пневмонии); инфильтрация легких неорганической пылью (силикоз, асбестоз, пневмокониоз, бериллиоз); фиброз легких, вызванный тяжелыми металлами, органической пылью, идиопатический пневмофиброз, после острой интерстициальной пневмонии, интерстициальной лимфоцитарной пневмонии, радиотерапии. Дополнительно к уменьшению общего и дыхательного объема легких, фиброзирующие процессы создают дисбаланс между вентиляцией и перфузией, нарушают диффузию кислорода, создают внутрилегочное шунтирование, что поддерживает умеренную гипоксемию даже в покое и тяжелую гипоксемию при физической нагрузке. В ответ на гипоксемию появляется легочная гипервентиляция, обеспечиваемая, преимущественно, увеличением частоты дыхания, т.к., функциональные объемы легких уменьшены. Более поздними последствиями являются воспаление и прогрессирующее фиброзирование паренхимы легких, уменьшение васкуляризации одновременно с повышением периферического сопротивления в малом круге, легочная гипертензия, легочное сердце.

Рестрикция легких различного генеза ведет к рестриктивной дыхательной недостаточности. Как правило, рестриктивные процессы характеризуются уменьшением функционального остаточного объема легких (FRC, с англ. *Functional residual capacity*). FRC – это объем воздуха, остающегося в легких после спокойного выдоха, когда дыхательные мышцы полностью расслаблены, а движение потока воздуха остановлено. Таким образом, FRC представляет собой сумму резерва выдоха и остаточного объема. Значение FRC определяется равновесием между центростремительной эластической силой легких и центробежной эластической силой грудной клетки. Фиброзирующие поражения легких характеризуются уменьшением FRC и других легочных объемов, являясь исходом поражения легких, плевры или структур грудной клетки.

Рестрикция легких ведет к уменьшению их наполнения воздухом, и, соответственно, уменьшению вентилируемой альвеолярной поверхности, доступной для газообмена. Тяжесть рестриктивных нарушений соответствует степени уменьшения общего объема, жизненной емкости, дыхательного объема и функционального остаточного объема легких, при сохранении проходимости дыхательных путей. В итоге, уменьшается общая диффузия способность легких и, одновременно, увеличивается сопротивление сосудов малого круга, дыхание становится частым и поверхностным. В случае, когда рестриктивные нарушения вызваны альтерацией легочной паренхимы, параллельно нарушается и трансальвеолярный газообмен, что клинически проявляется дефицитом кислорода в крови, особенно при физической нагрузке.

Пневмосклероз – типический патологический процесс, характеризуемый избыточным ростом соединительной ткани в интерстиции легких – межальвеолярных перегородках и смежных структурных, включая кровеносные сосуды (см. гл. 14, том 1).

Причинами пневмосклероза могут быть воспалительные процессы в легочной паренхиме (пневмонии), нарушение крово- и лимфообращения (продолжительная венозная гиперемия, стаз крови или лимфостаз), инфаркт легких, пропитывание ксенобионтами – антракоз, силикоз, асбестоз, острый респираторный дистресс – синдром, аллергические воспаления и др.

В патогенезе пневмосклероза (фиброза) участвует много факторов, но наиболее частыми является воспаление легочной паренхимы (пневмониты, альвеолиты). Клетки, участвующие в воспалении (лимфоциты, макрофаги, нейтрофилы) выделяют цитокины, активирующие размножение фибробластов и избыточное образование коллагеновых волокон.

Пневмосклероз нарушает все функции дыхательного аппарата – вентиляцию, диффузию, перфузию. Таким образом, избыточный рост соединительной ткани уменьшает как растяжимость, так и эластичность легочной паренхимы, одновременно вызывая уменьшение дыхательного объема, гиповентиляцию, увеличение остаточного объема. Также снижается диффузия способность фиброзированного альвеолярно-капиллярного барьера, уменьшается общая площадь диффузии, а, в дальнейшем, при вовлечении в процесс бронхов, наблюдается их обструкция, вызывающая обструктивные нарушения вентиляции. Фиброзирование кровеносных сосудов ведет к уменьшению площади общего поперечного сечения сосудов малого круга с легочной гипертензией, а, в дальнейшем, и к легочному сердцу.

Эмфизема легких. Эмфизема легких – это стойкое избыточное расширение воздушных пространств легких дистальнее терминальных бронхиол. При эмфиземе легких наблюдается деструкция фибриллярного каркаса альвеолярной стенки, их чрезмерное расширение, разрушение и уменьшение общего количества альвеол, уменьшение общей поверхности диффузии, растяжение капилляров малого круга.

В настоящее время, в патогенезе эмфиземы легких принята гипотеза нарушения равновесия содержания в легких протеиназ и антипротеиназ. Первичной причиной нарушения баланса протеиназ/антипротеиназ может быть врожденный либо приобретенный дефицит антипротеазных ферментов или повышение протеазной активности в альвеолах. Согласно этой гипотезе, разрушение легочной паренхимы может быть следствием снижения антипротеазной защиты легких, избытка выделяемых в легких протеиназ либо комбинированным действием обоих факторов. Таким образом, эмфизема представляется результатом нарушения равновесия между протеиназами и антипротеиназами в сторону преобладания протеиназ.

В норме, в крови циркулирует определенное количество ферментов, включая протеазы экзокринных пищеварительных желез (главным образом, поджелудочной железы). Эти циркулирующие ферменты диффундируют из крови и накапливаются в легочной паренхиме. Другим источником ферментов для паренхимы легких являются фагоциты (особенно полиморфноядерные лейкоциты), количество которых значительно возрастает при воспалительных процессах в легких. Таким образом, в легочной паренхиме появляется протеазный потенциал, представленный панкреатическими протеазами из

системного кровотока, а также коллагенозой, эластазой и другими протеазами, продуцированными нейтрофилами и мононуклеарными фагоцитами. Эти ферменты разрушают межклеточное вещество паренхимы легких (эластические и коллагеновые волокна, основное вещество), уменьшают эластичность альвеол и вызывают эмфизему.

Протеазный потенциал легочной паренхимы прямо пропорционален интенсивности воспалительного процесса и усиливается провоспалительными факторами (например, сигаретным дымом).

Повреждающему действию протеолитических ферментов в легких противостоит антипротеазная система, представленная различными антиферментами, которые подавляют протеолитическую активность, поддерживая целостность альвеолярной паренхимы. Основной их функцией является инактивация протеаз, продуцируемых нейтрофилами и выделяемых в легочный интерстиций при воспалительных процессах (трипсина, эластазы, протеазы 3, катепсина G). Эластаза нейтрофилов представляет собой основную протеиназу, ответственную за деструкцию альвеол.

Общая антипротеазная активность альвеол представлена почти исключительно (около 95%) альфа-1-антитрипсином (ААТ). ААТ синтезируется, в основном, гепатоцитами; после выхода из печени он циркулирует в несвязанном виде в крови до диффузии в интерстициальную и альвеолярную жидкость. Дефицит ААТ может быть наследственным и приобретенным.

Наследственный дефицит ААТ – одно из наиболее распространенных врожденных заболеваний представителей белой расы, которое встречается с частотой 1:3–5 тыс. (надо отметить, что среди летальных генетических дефектов, дефицит ААТ стоит на первом месте. Генетический дефект проявляется неспособностью печени синтезировать ААТ, низким содержанием ААТ в плазме, и, как следствие, сниженным содержанием его в альвеолах. Было установлено, что содержание ААТ в плазме ниже 20–53 ммоль/л предрасполагает в эластолизу с ранней панацинарной эмфиземой, а достоверный риск эмфиземы появляется при уровне ААТ в плазме ниже 1 ммоль/л.

Основной причиной приобретенной недостаточности ААТ является курение. Повреждающее действие сигаретного дыма заключается в иницииации воспалительных процессов в легочной паренхиме с эмиграцией лейкоцитов, секрецирующих протеолитические ферменты, в прямом угнетении ААТ, в повреждении ресничек эпителия бронхов, гиперплазии и гиперсекреции бронхиальных желез. Сигаретный дым – это единственный экзогенный фактор, с доказанным риском развития эмфиземы легких. У курильщиков риск развития эмфиземы легких в 2,8 раз больше, чем у некурящих. Увеличение смертности от эмфиземы было достоверно установлено у курильщиков со стажем более 20 лет.

Другими экзогенными факторами развития эмфиземы легких являются внутривенные инфузии медикаментов, содержащих волокна целлюлозы, тальк (например, метадон, метилфенидат), кокаин, героин, иммунодефициты различного генеза, хронические инфекции, СПИД, васскулиты, заболевания соединительной ткани.

При отсутствии ААТ в альвеолах нарушается равновесие между протеазами и антипротеазами с последующим нарушением целостности альвеолярной стенки, что снижает механическую прочность и эластическую тягу альвеол. Уменьшение эластичности делает невозможным возврат альвеол на выдохе к первоначальному объему, что вызывает чрезмерное их расширение, увеличение остаточного объема, то есть воздуха, который не может быть выведен из альвеол даже при максимальном форсированном выдохе. Соответственно, пропорционально увеличению остаточного объема, уменьшается дыхательный объем и жизненная емкость легких – таким образом, устанавливается эмфизема легких.

Эмфизема легких подразделяется на центрацинарную, панацинарную и парасептальную.

Центроацинарная эмфизема легких начинается в дыхательных бронхиолах и распространяется дистально. Эта форма эмфиземы, названная также центролобулярной, связана с курением и развивается преимущественно в верхних отделах легких.

Панацинарная эмфизема легких равномерно разрушает все близлежащие альвеолы и локализуется преимущественно в нижних отделах легких. Наблюдается у гомозиготных пациентов с дефицитом ААТ.

При парасептальной (дистальной ацинарной) эмфиземе легких повреждаются преимущественно дистальные воздухоносные пути и альвеолярные мешки. Процесс локализуется вокруг легочных перегородок или плевры. Хотя воздухообмен сохранен, верхушечные эмфизематозные пузыри могут привести к спонтанному пневмотораксу.

Эмфизема легких, как правило, сопровождается хроническим бронхитом, вследствие чего патологические изменения появляются не только в легочной паренхиме, но и в средних и крупных бронхах. Хронический бронхит характеризуется увеличением в объеме и усилением секреции желез слизистой оболочки бронхов, очагами плоскоклеточной метаплазии слизистой бронхов, воспалением и утолщением их стенок, дисфункцией ресничек (гипо- или акинезия ресничек), гиперплазией гладких мышц бронхов. В дыхательных бронхиолах, пораженных одновременно с более крупными бронхами, происходит мононуклеарное воспаление с закупоркой просвета слизистыми пробками, клеточной метаплазией, гиперплазией гладкой мускулатуры, фиброзом и деформацией. Таким образом, эмфизема легких и воспаление мелких дыхательных путей всегда встречаются вместе. Все это, наряду с потерей эластического каркаса альвеол, нарушают вентиляцию легких.

Эмфизема легких характеризуется увеличением остаточного объема легких, уменьшением резервного объема выдоха, форсированным выдохом в покое (экспираторная одышка). При эмфиземе имеет место «клапанный» обтурационный механизм – при вдохе слизистая пробка из бронхиолы аспирируется в альвеолы, не мешая вдоху, а при выдохе возвращается в бронхиолы, затрудняя его. При стойкой хронической эмфиземе легких эти изменения становятся необратимыми, что вызывает морфологические изменения в легких, вплоть до пневмосклероза.

При умеренной эмфиземе уменьшение вентиляции в большей степени связано с потерей эластичности, чем с воспалением. Напротив, при далекую зашедшем процессе уменьшение вентиляции в большей степени связано с изменением свойств бронхиол.

При эмфиземе легких, одновременно с разрушением альвеол, изменяются также и сосуды малого круга. Так, в интиме артерий и артериол появляются аномальные продольные мышечные волокна с утолщением мышечной оболочки и фиброзированием интимы. Расширение бронхиальных вен может привести к шунтированию вен большого круга с левым предсердием.

Патогенетическая коррекция нарушенного равновесия протеазы/антипротеазы состоит в угнетении воспалительных явлений в альвеолах, генерирующие протеазы, лечение астмы, предупреждение и лечение респираторных инфекций, стимулирование продукции ААТ либо заместительная терапия этим препаратом. В настящее время для лечения дефицита ААТ предлагается заместительная терапия антиэнзимами, к примеру, еженедельные внутривенные инфузии проластина, который содержит человеческие плазматические белки, в том числе и фракции антипротеаз. Следует отметить, что для курильщиков единственной возможностью продления жизни является отказ от этой привычки.

Ателектаз. Ателектаз (гр. *ateles* и *ekta* – полное бездействие) – уменьшение объема, спадение и прекращение вентиляции части или всего легкого. В зависимости от этиологии ателектаз делится на обструктивный и необструктивный.

Обструктивный ателектаз – это результат обструкции долевых или сегментарных бронхов (соответственно возникает долевой или сегментарной ателектаз). Обструкция бронхов приводит к прекращению вентиляции части пораженного легкого, газы из альвеол абсорбируются в кровь, альвеолы спадаются. В начале процесса перфузия спавшегося участка продолжается еще какое-то время, но, в отсутствии вентиляции, региональная гипоксемия приводит к рефлекторной вазоконстрикции сосудов невентилируемых альвеол. Это уменьшает до минимума перфузию ателектазированного участка с перераспределением крови к вентилируемым альвеолам.

Необструктивный ателектаз может быть следствием многих факторов. К ним относятся: **а)** потеря контакта между париетальной и висцеральной плеврой, наличие в плевральной полости воздуха, экссудата, транссудата, крови (пассивный ателектаз); **б)** повышение внутриплеврального давления, сдавление легких (компрессионный ателектаз); **в)** отсутствие сурфактанта, острый респираторный дистресс, лучевая пневмония, травма легкого, пневмосклероз и инфильтративные поражения легких, которые увеличивают поверхностное натяжение альвеол, снижая их растяжимость и провоцируя спадение этих альвеол (адгезивный ателектаз).

Из-за отключения участка легкого от вентиляции уменьшается дыхательный объем и возрастает объем функционального мертвого пространства – так возникает гиповентиляция с гипоксемией и гиперкапнией. В невентилируемых участках кровеносные сосуды спазмируются (рефлекторная вазоконстрикция), что приводит к нарушению равновесия вентиляции-перфузии, что усугубляет гипоксемию. Кроме того, вазоконстрикция в малом круге кровообращения приводит к легочной гипертензии и, в последующем, к легочному сердцу.

Уменьшение объема легочной паренхимы встречается при пневмэктомии, деструктивных процессах в легких и также приводит к рестриктивному нарушению вентиляции легких.

Отек легких. Отек легких – это избыточное накопление жидкости сосудистого происхождения в интерстиции легочной паренхимы или в полости альвеол. В норме существует равновесие между выходом в интерстиций фильтрата крови и её удалением с лимфой (лимфатический дренаж). Отек представляет собой преобладание фильтрации над дренажем вследствие первичного увеличения выхода жидкости из сосудов, либо нарушения лимфатического дренажа при нормальной фильтрации. В самом начале процесса излишек жидкости накапливается в интерстиции межальвеолярных перегородок (*интерстициальный отек легких*), а впоследствии жидкость выходит в полость альвеол (*альвеолярный отек легких*). Оба этих процесса уменьшают объем альвеолярного пространства и нарушают легочную диффузию.

Причинами отека легких могут быть: **а)** факторы повышающие гидростатическое давление крови в сосудах малого круга (гидростатический фактор, кардиогенный отек легких); **б)** повышение проницаемости сосудистой стенки при вдыхании окислов азота, фосгена, при гипероксии, аспирации воды или желудочного сока, при действии эндотоксинов, лучевых поражениях (мембраногенный фактор, токсический отек легких); в этом случае интерстициальный отек легких наступает при нормальном давлении крови в капиллярах; **в)** блок лимфатического дренажа (лимогенный отек). В каждом случае патогенез отека легких зависит от вызвавшей его причины.

В легких существуют различные противоотечные механизмы. Так, проницаемость для воды альвеолярного эпителия меньше, чем проницаемость сосудистого эндотелия, что препятствует, какое-то время, выходу жидкости из интерстиция в альвеолы. Более того, повышение давления жидкости в интерстиции приводит к её обратной фильтрации в сосуды, что препятствует развитию альвеолярного отека. Накопление жидкости в интерстиции разбавляет белки, уменьшает онкотическое давление, что также способствует возврату жидкости в просвет сосудов. Существенным компенсаторным противоотечным механизмом является усиление лимфатического дренажа и отток избытка интерстициальной жидкости.

Гиперемия легких (артериальная и венозная гиперемия) имеет в качестве главного патогенетического звена увеличение давления крови в легочных капиллярах и венах с нарушением циркуляции в малом круге кровообращения и в бронхиальных сосудах большого круга кровообращения.

Увеличение давления крови в бассейне легочных артерий, в капиллярах и легочных венах увеличиваю фильтрацию жидкости из сосудов в межклеточное пространство и в альвеолы (транссудация, межклеточный и альвеолярный отек). Отек, в свою очередь, уменьшает податливость и растяжимость альвеол, увеличивает сопротивление,

оказываемое диффузии газов, увеличивает альвеолярное мертвое пространство (альвеолы, которые не участвуют в диффузии), увеличивают количество неоксигенированной крови притекающей к левому сердцу – венозная примесь (уменьшается процент оксигемоглобина в артериальной крови), приводит к гипоксемии и гиперкапнии. В хронических случаях происходит перерождение стенок кровеносных сосудов и альвеол – возникает пневмосклероз, зарастание сосудов соединительной тканью, уменьшение емкости малого круга, гипертензия в малом круге, гиперфункция, гипертрофия и недостаточность правого желудочка.

Застой крови в бронхиальных венах ведет к набуханию слизистой бронхов, сужению их просвета и увеличению аэродинамического сопротивления.

Особым случаем легочного застоя и отека легких является острая недостаточность левого желудочка – сердечная астма.

Легочный застой проявляется одышкой, гипервентиляцией, рестриктивными и обструктивными нарушениями вентиляции, нарушением диффузии газов.

Острый респираторный дистресс-синдром у взрослых. Острый респираторный дистресс-синдром («шоковое легкое», болезнь гиалиновых пленок) представляет собой симптомокомплекс, который включает воспаление и инфильтрацию легочной паренхимы, увеличение проницаемости альвеоло-капиллярного барьера, альвеолярный легочный отек, формирование протеиновых пленок, которые покрывают альвеолярную поверхность. Летальность при этом синдроме составляет ок. 50%. Причинами острого респираторного дистресс-синдрома является диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, ожоги, обширные травмы, геморрагический шок, вдыхание жидкостей (например, при утоплении), тотальные пневмонии, массивные трансфузии, обширные микроэмболии, внутрисосудистая агрегация клеток крови, инактивация альвеолярного сурфактана. Результатом действия этих факторов является значительное увеличение проницаемости биологических мембран, включая и альвеолярно-капиллярный барьер, усиленная фильтрация и накопление в альвеолах внутрисосудистой жидкости богатой протеинами, включая фибриноген. Коагуляция протеинов формируют гиалиновые пленки, которые покрывают альвеолы и препятствует диффузии газов, что приводит к тяжелой гипоксемии, которая не устраняется даже при вдыхании чистого кислорода. Индурация стенок альвеол уменьшает податливость легких, а инактивация сурфактана ведет к их спадению и формированию множественных микроателектазов.

Острый респираторный дистресс-синдром у новорожденных. Острый респираторный дистресс у новорожденных имеет в своей основе два патогенетических фактора: ишемия легочной паренхимы и недостаточность образования альвеолярного сурфактана.

Ишемия альвеолярной паренхимы с гипоксией ведет к увеличению проницаемости биологических мембран и обильной фильтрации внутрисосудистой жидкости в межклеточное пространство и в альвеолы. Белки, которые входят в состав плазмы крови, включая фибриноген, формируют «гиалиновые» пленки, которые покрывают поверхность альвеол.

Альвеолярный сурфактант синтезируется у плода, начиная с 20-ой недели пренатального периода, но более активно – после 35–36-ой недели. Это объясняет большую частоту случаев острого респираторного дистресс синдрома у недоношенных детей. До рождения объем легких ребенка составляет ок. 40 мл, а при переходе на внешнее дыхание – ок. 200 мл. Первый вдох у здорового новорожденного происходит без участия сурфактана и, для разлипания альвеол, нуждается в большом транспульмонарном давлении, равном 40 мм рт. ст. После разлипания альвеол, произведенного первым вдохом, вступает в действие альвеолярный сурфактант, который уменьшает поверхностное натяжение альвеол, снижает необходимое усилие для их расправления при вдохе и, таким образом, облегчает последующие дыхательные движения. При недостаточности сурфактана поверхностное натяжение альвеол большое, сопротивление альвеол при их расширении так же большое, что требует значительных усилий дыхательной мускулатуры не только для осуществления первого, но и всех последующих вдохов. У этих детей, после

первого вдоха, амплитуда дыхания прогрессивно уменьшается, несмотря на сильные сокращения дыхательных мышц. Создается впечатление, что мышцы не в состоянии раскрыть ригидные легкие. В зависимости от тяжести, процесс длится 4–5 дней, а максимальная летальность наблюдается на протяжении первых двух дней жизни ребенка.

Образование гиалиновых пленок на поверхности альвеол нарушает альвеолярно-капиллярную диффузию, вызывая гипоксемию.

Заключение. Одним из следствий первичных повреждений легочной паренхимы является внутрипаренхимальная легочная рестрикция – уменьшение дыхательного объема пропорционально уменьшению объема легких, нарушения соотношения вентиляции и перфузии легких, внутрилегочное шунтирование, нарушение диффузии кислорода, умеренная гипоксемия в покое и тяжелая гипоксемия при физической нагрузке, дыхательная недостаточность рестриктивного типа. В ответ на гипоксемию появляется легочная гипервентиляция, направленная на поддержание минутного объема дыхания посредством увеличения частоты дыхания.

Более поздними последствиями являются воспаление и замещение паренхимы легких фиброзной тканью, сокращение количества кровеносных сосудов в легких (уменьшение васкуляризации) одновременно с увеличением периферического сопротивления в малом круге кровообращения, легочная гипертензия, легочное сердце.

Рестрикция легких любого генеза приводит к рестриктивной дыхательной недостаточности. Рестриктивные повреждения характеризуются уменьшением объемов легких: общего объема, жизненной емкости, дыхательного объема и остаточного функционального объема легких, одновременно с сохранением нормального сопротивления воздухоносных путей. Клинически, рестриктивная недостаточность проявляется гипоксемией, которая резко нарастает при физических нагрузках.

34.1.1.5. Обструкция верхних дыхательных путей

Воздухоносные пути служат для проведения атмосферного воздуха к альвеолам и составляют воздухоносную систему (лишь в дыхательных бронхиолах имеет место обмен газов). Воздухоносные пути состоят из трахеи, главных, лobarных, сегментарных бронхов, терминальных бронхиол и, частично, дыхательных бронхиол. Последние делятся на 2–11 альвеолярных протоков, которые переходят в альвеолярные мешочки, состоящие из альвеол – функциональная единица, где происходит обмен газов.

Стенки воздухоносных путей, вплоть до бронхов с диаметром до 1 мм, защищены от спадения хрящевым каркасом. Все структуры воздухоносной системы снабжены гладкой мускулатурой, и лишь альвеолы не обладают сократимостью. Терминальные и дыхательные бронхиолы также наделены гладкими мышцами, однако в их стенке отсутствует механическая хрящевая подложка, что делает возможным их спазмирование до полного закрытия просвета, как это бывает при приступах бронхиальной астмы.

Воздухоносные пути обладают аэродинамическим механическим сопротивлением. Учитывая тот факт, что движение воздуха через воздухоносные пути имеет преимущественно ламинарный характер (лишь в местах разветвления, сужения или расширения движение становится турбулентным), аэродинамическое сопротивление может быть описано уравнением Hagen – Poiseuille:

$$R = \frac{\Delta P}{Q},$$

где ΔP – это разница между атмосферным и внутриальвеолярным давлением, Q – объемная скорость вдыхаемого воздуха, R – аэродинамическое сопротивление. Аэродинамическое сопротивление зависит от плотности вдыхаемого воздуха: например, сжатый воздух имеет большую плотность и, поэтому, обладает большим сопротивлением, чем воздух при нормальном атмосферном давлении. Таким образом, аэродинамическое сопротивление дыхательных путей является изменчивой величиной, которая зависит от диаметра воздухоносных путей (увеличивается при сужении бронхов), от плотности воздуха (увеличивается параллельно увеличению давления), от характера движения

воздуха (растет при переходе от ламинарного движения к турбулентному), от объемной скорости воздуха (увеличивается пропорционально увеличению скорости). Все это определяет то, что при спокойном дыхании, аэродинамическое сопротивление дыхательных путей меньше, чем эластическая сила легких и выдох осуществляется пассивно. При форсированном, учащенном дыхании, аэродинамическое сопротивление превышает эластическую силу легких, из-за чего необходима дополнительная энергии для выполнения выдоха, который становится активным. Аэродинамическое сопротивление вместе с эластическим сопротивлением альвеол и неэластическим сопротивлением тканей грудной клетки, определяют дыхательное усилие – механическую работу, выполняемую дыхательной мускулатурой.

Наиболее выраженной формой поражения функции дыхательных путей является их обструкция.

Обструкцией называют увеличение сопротивления воздухоносных путей, которое препятствует или делает невозможной легочную вентиляцию и приводит к обструктивной недостаточности дыхания. Обструкция дыхательных путей делится по анатомической локализации, степени сужения (стеноза) путей и по биомеханике дыхания:

1) обструкция, которая нарушает одновременно вдох и выдох:

а) сжатие или сдавление верхних дыхательных путей;

б) спазм с обструкцией мелких дыхательных путей (хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма);

2) лабильная обструкция, которая зависит от фазы и особенностей дыхания (форсированный вдох и выдох):

а) обструкция, преимущественно на выдохе (паралич голосовых связок, размягчение трахеи в части расположенной вне грудной клетки);

б) обструкция преимущественно на выдохе (коллапс трахеи при размягчении трахеи в части расположенной в грудной клетке, бронхиальный коллапс или коллапс бронхиол при эмфиземе легких).

При обструкции воздухоносных путей сопротивление потоку воздуха увеличивается на величину, равную кубу радиуса, что вызывает значительное затруднение дыхания. Так, при уменьшении радиуса бронхов в 2 раза, сопротивление возрастает в 16 раз. По этой причине, даже незначительное уменьшение просвета воздухоносных путей существенно увеличивает сопротивление. В этом отношении особую опасность представляют отделы воздухоносных путей проксимальнее бифуркации трахеи, которые обусловливают примерно 80% общего сопротивления бронхиального дерева.

Обструкция гортани или трахеи (инородные тела, опухоли, отек) ведет к летальным нарушениям вентиляции – асфиксии.

Асфиксия представляет собой острую дыхательную недостаточность, характеризующуюся одновременным нарушением поступления кислорода (гипоксемия) и выделения углекислого газа (гиперкарпния). В развитии асфиксии выделяют несколько периодов. Первый период проявляется частым и глубоким дыханием с преимущественным затруднением вдоха – инспираторная одышка. Второй период характеризуется прогрессивным уменьшением частоты дыхания с сохранением максимальной амплитуды и экспираторной одышкой. В третьем периоде, одновременно с уменьшением частоты, уменьшается и амплитуда дыхания; этот период постепенно приводит к остановке дыхания (терминальная пауза), за которой следует восстановление дыхания на короткий период (агональное, терминальное дыхание, гаспинг-дыхание), завершающейся окончательной остановкой дыхания – клиническая смерть.

При обструкции бронхов большого калибра (например, внутрибронхиальный рост опухоли) вентиляция данной области легкого (доля, сегмент) отсутствует, заключенный в этой области воздух рассасывается, а легкие спадаются – происходит обструктивный ателектаз.

34.1.1.5 Обструкция нижних воздухоносных путей

Обструкция бронхиол – главное патогенетическое звено бронхиальной астмы и хронического обструктивного бронхита. Характеризуется сужением мелких дыхательных

путей (метасегментарных бронхов и терминальных бронхиол). Сужение вызвано их спазмом, накоплением слизи, воспалением и набуханием слизистой. Плюс к этому, выдох сопровождается дополнительной обструкцией, патогенез которой состоит в том, что эти мелкие воздухоносные пути лишены хрящевой подложки и, по этой причине, высокое давление, которое создается в легких во время выдоха, сжимает их до полного коллапса. Эту же роль играет и капелька слизи, находящаяся в просвете бронхиол, которая ведет себя подобно клапану - во время вдоха переносится по направлению к альвеолам, что не препятствует вдоху, однако во время выдоха отступает в бронхиолу, которую закупоривает, препятствуя выдоху. Любое хроническое нарушение выдоха приводит к гиповентиляции легких и увеличению остаточного объема – возникает острые легочная эмфизема.

В конечном итоге, обструктивная недостаточность дыхания характеризуется увеличением сопротивления воздухоносных путей на вдохе или на выдохе, инспираторной либо экспираторной одышкой, уменьшением резервов вдоха и выдоха, увеличением функциональной остаточной емкости, альвеолярной гиповентиляцией, сдавлением слабо вентилируемых легочных областей, вазоконстрикцией, увеличением сосудистого сопротивления в невентилируемых областях.

Бронхиальная астма или гиперреактивность воздухоносных путей представляет собой их хроническое воспаление с патогенетическим участием различных клеток мезенхимального происхождения - мастоцитов, эозинофилов, Т-лимфоцитов, макрофагов, нейтрофилов и эпителиальных клеток. У предрасположенных к астме людей воспаление вызывает повторные приступы одышки, затрудненное дыхание, кашель, особенно ночью или утром.

Патогенез астмы является комплексным и включает 3 главных компонента: воспаление воздухоносных путей, перемежающаяся обструкция и гиперчувствительность бронхов.

Воспаление воздухоносных путей при бронхиальной астме может быть острым, подострым и хроническим, но наличие отека или слизи способствует обструкции и гиперреактивности бронхов. Основные клетки, участвующие в воспалении воздухоносных путей выделяют медиаторы воспаления и аллергии. Мастоциты и эозинофилы секретируют гистамин, факторы хемотаксиса, лейкотриены, простагландины, катионные белки, макрофаги, активные Т-лимфоциты поддерживают воспалительный процесс посредством выделения цитокинов, фибробласти, эпителиоциты, эндотелиальные клетки способствуют хроническому течению данного процесса. Такие факторы, как молекулы адгезии (селектины, интегрины) способствуют переходу воспалительного процесса на воздухоносные пути. В итоге, происходит инфильтрация стенок бронхиол мононуклеарными клетками, нейтрофилами и эозинофилами, гипертонус гладких мышц бронхов, гиперсекреция слизи, отшелушивание эпителия, гиперплазия гладких мышц и ремоделирование воздухоносных путей.

Обструкция воздухоносных путей при бронхиальной астме вызвана сужением просвета бронхов, отеком, образованием слизистых пробок, ремоделированием воздухоносных путей (деформация, утолщение, сужение). Степень обратимости обструкции зависит от структурных изменений дыхательных путей, вызванных воспалением.

Гиперреактивность воздухоносных путей обусловливает чрезмерный спастический ответ бронхов на многочисленные неспецифические стимулы (на температуру и влажность вдыхаемого воздуха, на загрязнение воздуха, на физическую работу, на психогенные факторы). Как правило, клиническая тяжесть астмы коррелирует со степенью гиперчувствительности бронхов.

Существует также и астма (правильнее, бронхоспазм), провоцируемая физическим усилием, патогенез которой является противоречивым. Физическое напряжение действует в качестве триггера, запускающего острый спазм бронхов с повышенной реактивностью. Встречается такой вид астмы у лиц, страдающих атопией, аллергическим ринитом, фиброкистозом и даже у здоровых людей. Клиницисты часто игнорируют эту форму

астмы. Болезнь, вероятно, опосредована потерей воды и тепла из воздухоносных путей. Так, оптимальными для дыхательных путей являются температура вдыхаемого воздуха равная 37⁰С и относительная влажность воздуха равная 100%. При гипервентиляции, вызванной физической работой (или при эмоциональной гипервентиляции), носовые ходы не в состоянии обеспечить необходимый транзит воздуха, что вынуждает дышать ртом. При этом вдыхаемый воздух не увлажняется и не согревается, что и вызывает бронхоспазм. Бронхоальвеолярный смыв в этих случаях не демонстрирует повышения медиаторов воспаления.

Таким образом, при обструктивных повреждениях первоначально сохранен весь функциональный потенциал дыхательного аппарата (реализация дыхательного усилия, растяжимость и эластичность структур), за исключением воздухопроводящей способности легких – увеличивается сопротивление воздухоносных путей. В дальнейшем, после установления газового и кислотно-щелочного дисбаланса, нарушается и функция дыхательного центра с прогрессированием патологических процессов вплоть до торможения и остановки дыхания.

Общим последствием обструкции воздухоносных путей, как верхних, так и нижних, является обструктивная дыхательная недостаточность.

34.1.1. Проявления и последствия нарушения легочной вентиляции

Нарушения легочной вентиляции функционально проявляются стереотипными изменениями, главными из которых являются центральная альвеолярная гиповентиляция, вторичная гиповентиляция, гипервентиляция, апнейзис, периодическое дыхание, дисбаланс вентиляция/перфузия, гипервентиляция мертвого пространства, одышки, дыхательные алкалоз и ацидоз, дыхательная недостаточность.

Центральная легочная гиповентиляция может иметь идиопатический характер (невыясненной этиологии), либо связана с нарушением дыхательного центра, именно с ворастанием его порога возбуждения. Синдром вторичной гиповентиляции встречается у тучных людей (дневная гиповентиляция), а синдром первичной гиповентиляции (синдром Piquic) встречается у людей без ожирения.

Апнейзис – это дыхание с продолжительным, судорожным вдохом и с запаздыванием выдоха. Патогенез этой формы нарушения легочной вентиляции состоит в нарушении антагонистических взаимоотношений центра вдоха и выдоха и активности пневмотаксического центра, в результате чего наступает позднее затормаживание вдоха.

Периодическое дыхание характеризуется периодически повторяющимися короткими периодами (примерно 20 сек.) отсутствия дыхания (апное). В норме, при постоянной концентрации кислорода в крови, дыхательный объем и частота дыхания в состоянии бодрствования варьирует в малых пределах, а колебания давления кислорода в крови не превышают 2–3 мм рт. ст. Во сне и при применении седативных средств, дыхание становится ослабленным и нерегулярным – происходят периодические изменения амплитуды и частоты дыхания, определяемые уменьшением чувствительности дыхательного центра и увеличением порога возбуждения на действие физиологических стимулов. При этом необходима более высокая степень гипоксемии, гиперкапнии, а, следовательно, и большая продолжительность периода апноэ для достижения пороговых значений этих параметров. Этот феномен нерегулярного дыхания становится более выраженным и проявляется как в состоянии покоя, но особенно во сне и при приеме транквилизаторов, у лиц с нарушением соотношения между перфузией и вентиляцией легких (при эмфиземе легких и обструкции бронхов), при артериальной гипоксемии. В этих случаях наступает периодическое дыхание, которое характеризуется перемежением дыхания с более длинными периодами апноэ между двумя дыхательными циклами.

Периодическое дыхание *Kussmaul* в форме глубокого и ритмического дыхания представляет компенсаторную гипервентиляцию в случае метаболического ацидоза – например, при кетодиабетической коме, почечной недостаточности с уремией.

Периодическое дыхание *Cheyne-Stokes* характеризуется группами дыхательных движений с периодическим изменением глубины дыхания от минимума до максимума, прерывающимися

периодами апноэ. Это является одной из форм гипервентиляции и наблюдается в случаях уменьшения возбудимости дыхательного центра. При этом торможение вдоха через *feed-back* запаздывает из-за того, так как для этого необходимо большее количество нервных импульсов от рецепторов (и, соответственно, большая степень гипоксии или гиперкапнии). Это и объясняет возникновение более длительных периодов апноэ.

Нарушения соотношения вентиляции/перфузия представляет собой общее проявление легочной рестрикции и обструкции. Для эффективного обмена газов между кровью малого круга кровообращения и альвеолярным воздухом необходимы два условия: адекватная вентиляция альвеол и адекватная перфузия альвеолярных капилляров. При спокойном вдохе не все альвеолы вентилируются. Перфузия легких так же не одинакова для всех анатомических отделов. Например, у здоровых людей в покое нижние доли легкого лучше вентилируются, чем апикальные, вместе с тем апикальные доли лучше перфузируются. В этом случае, отношение между вентиляцией и перфузией не равно единице для всех областей легкого, как это следует из теоретических расчетов для обоих легких в целом (отношение минутного объема альвеолярной вентиляции, равного 5 л/мин, к минутному объему кровообращения малого круга кровообращения, равного также 5 л/мин, составляет примерно единицу). Реально, у взрослых мужчин отношение вентиляция/перфузия для обоих легких равно примерно 0,85 в покое. Значение коэффициента меньше единицы объясняется тем, что в покое не все альвеолы подвергаются перфузии. При физической нагрузке, в состоянии гипоксии, альвеолярная вентиляция увеличивается в большей пропорции, чем перфузия, что ведет к увеличению коэффициента; напротив, при гиповентиляции коэффициент уменьшается.

При патологии дыхательной системы устанавливаются различные варианты нарушения отношения вентиляция/перфузия. Патологические процессы с прекращением вентиляции (например, обструкция бронхов и обструктивный ателектаз) ведут к установлению в невентилируемых альвеолах стационарного диффузионного равновесия на уровне значения давления газов в венозной крови (40 мм рт. ст. кислорода и 46 мм рт. ст. углекислого газа), то есть, кровь не артериализуется. Патологические процессы с прекращением перфузии малого круга кровообращения (например, эмболия одной ветви легочной артерии) приводят к уравновешиванию стационарного диффузионного равновесия на уровне значения давления газов в артериальной крови (95 мм рт. ст. кислорода и 40 мм рт. ст. углекислого газа), но при этом артериализованная кровь не перекачивается в большой круг кровообращения.

Таким образом, обмен газов не происходит в трех случаях: а) в невентилируемых но перфузируемых альвеолах; б) в вентилируемых, но неперфузируемых альвеолах и в) в альвеолах невентилируемых и неперфузиримых. Все перечисленные альвеолы составляют *функциональное мертвое пространство*, которое, вместе с *анатомическим мертвым пространством*, образуют *общее мертвое пространство*. Конечный эффект нарушения отношения вентиляции/перфузии является артериальная гипоксемия.

В патологии дисбаланс между вентиляцией и перфузией имеет два аспекта с аналогичным конечным результатом: слабая вентиляция легких с сохранением перфузии (например, ателектаз) и слабая перфузия легких с сохранением вентиляции (например, обтурация сосудов малого круга).

Изменения вентиляции и перфузии могут возникать в отдельных анатомических областях легких (доли, сегменты, дольки), образуя четыре основных варианта: **а)** нормальная вентиляция/нормальная перфузия; **б)** нормальная вентиляция/слабая перфузия; **в)** слабая вентиляция/нормальная перфузия и **г)** слабая вентиляция/слабая перфузия.

Наиболее частой причиной нарушения отношения вентиляция/перфузия является увеличение сопротивления дыхательных путей с ограниченной эмфиземой (чрезмерно раздутые альвеолы не могут «выдохнуть» воздух) и снижение растяжимости альвеол (например, сдавление со стороны полости плевры, фиброз паренхимы легких) – в этом случае спавшиеся альвеолы не могут «вдохнуть» воздух.

Присутствие альвеол гипо - и гипервентилированных приводит к уменьшению концентрации кислорода в крови, однако концентрация углекислого газа в крови меняется несущественно. Это объясняется тем, что гипервентиляция обеспечивает эффективное выделение углекислого газа, однако не компенсирует дефицит кислорода. Следует отметить, что

гиповентиляция альвеол через альвеоло-капиллярный рефлекс вызывает спазм сосудов и уменьшение перфузии в этих невентилируемых альвеолах с перераспределением крови в перфузируемые альвеолы.

Последствиями неравномерной вентиляции и перфузии являются:

- 1) артериальная гипоксемия в сочетании с нормокапнией (при физической нагрузке степень гипоксемии уменьшается);
- 2) региональное нарушение перфузии легких по причине альвеоло-капиллярного рефлекса в невентилируемых альвеолах;
- 3) увеличение функционального мертвого пространства;
- 4) уменьшение динамической растяжимости и увеличение частоты дыхания;
- 5) артериальная гипоксемия, которая усугубляется во сне (при ослабленном дыхании распределение газов в различных областях легких становится неоднородным).

Гипервентиляция мертвого пространства. Общий объем воздухоносной системы, начиная с трахеи и заканчивая терминальными бронхиолами, составляет *мертвое анатомическое пространство*, поскольку здесь не может происходить обмен газов. Абсолютное значение анатомического мертвого пространства равно у взрослых примерно 150 мл и представляет собой постоянную величину для любых режимов дыхания (глубокое, поверхностное, частое, редкое). Большое физиологическое значение имеет относительная величина этого пространства по сравнению с дыхательным объемом. Например, в покое, при дыхании с нормальной амплитудой и дыхательным объемом равным примерно 500 мл, мертвое анатомическое пространство равное 150 мл, составляет около 30% от дыхательного объема. При глубоком дыхании с дыхательным объемом равным 3000 мл, это же мертвое пространство составит лишь 5%, а при поверхностном дыхании с дыхательным объемом равным 150 мл - 100% от дыхательного объема. В последнем случае вентилируется только мертвое пространство, что эквивалентно асфиксии.

Наряду с анатомическим мертвым пространством существует и понятие *функциональное мертвое пространство*, которое охватывает все невентилируемые и неперфузируемые альвеолы, в которых так же не происходит обмен газов.

Гипервентиляция функционального мертвого пространства наступает при первичных нарушениях легочной вентиляции, либо при первичных нарушениях легочной перфузии. Основные причины гипервентиляции мертвого пространства следующие:

- 1) неодинаковый поток воздуха в смежных гипо- и гипервентилируемых областях с перераспределением потока в направлении гипервентилируемых частей; в результате, гиповентилируемые области обедняются воздухом;
- 2) вентиляция неперфузируемых альвеол или вентиляция альвеол с большим диффузионным сопротивлением, в которых обмен газов блокирован; в дальнейшем, рефлекторно, а также под местным действием серотонина и гистамина, происходит бронхоконстрикция неперфузируемых альвеол с уменьшением вентиляции – таким образом, альвеолы становятся не только неперфузируемыми, но и невентилируемыми;
- 3) ателектаз с перфузией невентилируемых альвеол; в дальнейшем, в ответ на уменьшение давления кислорода в альвеолах ниже 60 мм рт. ст., рефлекторно происходит спазм сосудов в невентилируемых альвеолах с последующим уменьшением перфузии – таким образом, эти альвеолы становятся не только невентилируемыми, но и неперфузированными;
- 4) расширение и вентиляция транзитных воздухоносных зон (дыхательные альвеолы и альвеолярные ходы), с гиповентиляцией альвеол (например, центролобулярная эмфизема).

Последствием расширения и гипервентиляции функционального мертвого пространства является пропорциональное уменьшение вентиляции эффективного пространства, в котором происходит обмен газов. В свою очередь, гиповентиляция эффективного пространства уменьшает общую диффузионную способность легких, что приводит к артериальной гипоксемии и гиперкапнии.

Одышка. Одышка (диспноэ) – это изменение ритма, амплитуды и частоты внешнего дыхания, одновременно с увеличением работы дыхательных мышц; одышка сопровождается субъективным ощущением нехватки воздуха (отсутствие удовлетворенности вдохом). Одышка может быть постоянной, даже в покое, либо только при физической нагрузке.

В зависимости от причины, одышка может быть центральной, легочной и внелегочной (сердечной).

Центральная одышка является результатом изменения возбудимости дыхательного центра и нарушений взаимосвязей между центром вдоха, выдоха и пневмоторическим центром.

Патогенетическими факторами *легочной одышки* являются увеличение резистентности воздухоносных путей (обструкция), уменьшение растяжимости легких (рестрикция), гипервентиляции мертвого пространства, гипервентиляция при гипоксемии.

Патогенез *сердечной одышки* заключается в недостаточности сердечного выброса (абсолютная недостаточность в покое либо относительная при повышенных метаболических потребностях), а также при тяжелой гипоксемии в случаях шунта лево-право. Патогенетическими факторами *внесердечного диспноэ* являются гипоксии различного генеза (исключая сердечную) – анемии, метаболический ацидоз.

Для всех форм одышки характерны определенные изменения газового состава крови – гипоксемия, гиперкарния, ацидоз.

Основные характеристики одышки специфичны для каждой конкретной формы. Так, специфическими для легочной одышки являются изменения аэродинамического сопротивления воздухоносных путей, растяжимости и эластичности легких, изменения общей емкости и объемов легких. Внесердечная одышка (при анемиях разной этиологии) характеризуется уменьшением концентрации гемоглобина, напряжения кислорода в артериальной крови, увеличения содержания восстановленного гемоглобина, уменьшение pH, уменьшение стандартного бикарбоната. Сердечная одышка сочетается с уменьшением сердечного выброса и падением артерио-венозной разности кислорода и углекислого газа.

Одышки проявляются в форме частого и глубокого, частого и поверхностного, глубокого и редкого дыхания.

Глубокое и частое дыхание (гиперпноэ) является результатом повышенной возбудимости дыхательного центра при гипоксемии, гиперкарнии, нереспираторном ацидозе. Появляется при физической нагрузке, гипоксиях различного генеза, психоэмоциональном стрессе. Гиперпноэ имеет адаптивный или компенсаторный характер, так как увеличивает альвеолярную вентиляцию, дыхательный объем и минутный объем дыхания, улучшает гемодинамику в малом круге кровообращения. Вместе с тем, гиперпноэ может привести к нарушениям гомеостаза – гипокарния, дыхательному алкалозу.

Поверхностное частое дыхание (полипноэ) имеет в качестве патогенетического механизма раннее торможение и прерывание вдоха посредством обратной связи от mechanoreцепторов легочной паренхимы. Возникает при легочном ателектазе, внутриплевральной гипертензии, уменьшении жизненной емкости легких, присутствии в альвеолах жидкости, при пневмонии. При полипноэ устанавливается альвеолярная гиповентиляция – падает дыхательный объем, параллельно с относительным ростом доли вентиляции мертвого анатомического пространства, уменьшается минутный объем дыхания, что приводит к гипоксемии. Одновременно с этим, отрицательное внутриплевральное пространство становится положительным, что затрудняет венозный возврат крови к сердцу. Недостатком частого и поверхностного дыхания является также увеличение общей работы дыхательной мускулатуры одновременно с уменьшением производительности, неэффективное потребление кислорода и энергии, что, в итоге, усугубляет гипоксию.

Редкое и глубокое дыхание (брадипноэ) является результатом повышенной возбудимости дыхательного центра в сочетании с более поздним торможением вдоха. Может появиться при увеличении сопротивления воздухоносных путей (стеноз), при тяжелой длительной гипоксии. Редкое и глубокое дыхание имеет компенсаторный характер (увеличение дыхательного объема обеспечивает большой минутный объем дыхания). Преимуществом редкого и глубокого дыхания является повышенная производительность дыхательной мускулатуры. Сохранение малой частоты одновременно с уменьшением амплитуды приводит к уменьшению легочной вентиляции и дыхательной недостаточности.

При различных видах одышки устанавливается различное соотношение между фазами дыхательного цикла: одышка с преобладанием вдоха (*инспираторная одышка*, например,

при стенозе верхних дыхательных путей) либо с преобладанием выдоха (экстрапортная одышка, например, при бронхиальной астме).

Характерным симптомом недостаточного снабжения организма кислородом при одышке является цианоз.

Цианоз – это синюшная окраска кожи и слизистых (губы, уши), ногтей, из-за повышенной концентрации восстановленного (неоксигенированного) гемоглобина в капиллярной крови (больше 45 г/л, что составляет 25% от всего гемоглобина крови). Следует отметить, что степень цианоза зависит от состава крови в сети субпаппиллярных капилляров. Так, при артериальной гипоксемии ассоциируемой с компенсаторным эритроцитозом цианоз более выражен, в то время как при анемиях и геморрагиях цианоз менее выражен. Самыми частыми причинами цианоза у детей являются сердечно-сосудистые нарушения, а у взрослых – обструктивный бронхит и эмфизема легких.

Альвеолярная гиповентиляция

Количественным показателем адекватности легочной вентиляции является концентрация углекислого газа в альвеолярном воздухе. Углекислый газ, образованный при метаболизме жирных кислот и углеводов, выдыхается легкими с поддержанием постоянного давления этого газа в артериальной крови и альвеолярном воздухе на уровне 39 – 40 мм рт.ст., что соответствует *нормовентиляции*. Уменьшение или увеличение этого показателя указывает, соответственно, на *гипервентиляцию* и *гиповентиляцию*.

Альвеолярная гиповентиляция – это уменьшение минутного объема вентиляции вследствие уменьшения амплитуды, частоты дыхания или обоих показателей одновременно. Характеризуется повышением парциального давления углекислого газа в альвеолярном воздухе больше 41 мм рт.ст. Дефицит вентиляции относительно актуальных потребностей организма в кислороде ведет к повышению концентрации углекислого газа и уменьшению концентрации кислорода в альвеолярном воздухе и в артериальной крови (гиперкапния и гипоксемия). По патогенезу гиповентиляция может быть рестриктивного и обструктивного типа.

В клинике выделяют множество форм гиповентиляции – центральная первичная и вторичная, рестриктивная, обструктивная.

При *первой* центральной альвеолярной гиповентиляции, патогенез которой не известен, ЦНС не принимает сигналы от нормально функционирующих периферических хеморецепторов и, в результате, дыхание не меняется соответственно потребностям. В то же время, эти лица способны произвольно провоцировать гипервентиляцию и, таким образом, нормализовать газовый состав крови. Причинами *вторичной* центральной гиповентиляции может быть торможение центральной регуляции дыхания (наркотики, лекарства для наркоза, бензодиазепины, барбитураты), церебральные повреждения (энцефалит, травмы, нарушения в стволе мозга).

Частыми являются случаи *рестриктивной* гиповентиляции, вызванные внепаренхимальной и внутрипаренхимальной легочной рестрикцией. При нервно-мышечных расстройствах из-за слабости дыхательных мышц уменьшается жизненная емкость легких и резерв выдоха, а остаточный объем сохраняется.

При деформациях грудной клетки гиповентиляция появляется как следствие снижения растяжимости грудной клетки с уменьшением объема вдоха. Альвеолярное мертвое пространство не увеличивается, однако, из-за уменьшения дыхательного объема, доля мертвого анатомического пространства возрастает.

Особая и часто встречающаяся форма гиповентиляции - это ожирение. Установлено, что у пациентов страдающих ожирением часто появляются рестриктивные нарушения вентиляции – общая емкость легких снижена на 20%, а максимальная вентиляция – на 40%, дыхательные усилия увеличены, продукция углекислого газа увеличивается, растяжимость легких уменьшена. Самым главным патогенетическим фактором гиповентиляции у пациентов, страдающих ожирением является, по-видимому, дефект в центральном контроле дыхания, а именно, ослабление реактивности дыхательного центра на углекислый газ и гипоксию.

При хронических обструктивных заболеваниях альвеолярная гиповентиляция может быть вызвана многими патогенетическими механизмами: уменьшением форсированного дыхательного объема ниже 1 литра в секунду, уменьшением чувствительности хеморецепторов

на гипоксию и гиперкапнию, уменьшением объема вдоха, нарушением функции диафрагмы, мышечной утомляемостью, чрезмерным вздутием легких.

Основными последствиями альвеолярной гиповентиляции патогенетически детерминированы двумя факторами: альвеолярной гипоксией и альвеолярной гиперкапнией.

Альвеолярная гипоксия вызывает артериальную гипоксемию, а хроническая гипоксемия приводит к секреции почками эритропоэтинов и стимуляции эритропоэза, гемоконцентрации, увеличению гематокрита и вязкости крови, нарушениям микроциркуляции, с опасностью тромбоза и эмболии. Одновременно с уменьшением давления кислорода, в альвеолах запускается альвеоло-капиллярный рефлекс, который суживает кровеносные сосуды, увеличивает сопротивление легочного кровотока и приводит к гипертензии в малом круге кровообращения, даже при нормальном сердечном выбросе. Впоследствии гипертензия в малом круге кровообращения может вызвать легочное сердце (гиперфункция, гипертрофия и, возможно, недостаточность правого желудочка).

Увеличение концентрации углекислого газа в альвеолах приводит к артериальной гиперкапнии, что способствует диллятации мозговых сосудов и увеличению церебрального кровотока. Повышенное кровенаполнение мозговых сосудов приводит к повышенной продукции спинномозговой жидкости, одновременно с увеличением объема мозга и внутричерепного давления. Следует отметить, что в этом феномене патогенетическая роль принадлежит именно гиперкапнии, так как восстановление нормоксемии посредством вдыхания кислорода не восстанавливает внутричерепное давление до тех пор, пока не будет восстановлена концентрация углекислого газа. Так как гипоксемия вызывает незначительное увеличение коронарного кровотока, альвеолярная гиповентиляция редко приводит к коронарной недостаточности.

Гиперкапния – это синоним дыхательного ацидоза. Хроническая гиперкапния частично компенсируется стандартным бикарбонатом. Увеличение емкости буферной системы происходит за счет изменения соотношения натрий/хлор в пользу натрия. Следует подчеркнуть, что в условиях альвеолярной гиповентиляции чувствительность дыхательного центра к действию углекислого газа и ионов водорода уменьшается. В этих условиях более важной становится регуляция дыхания посредством действия гипоксии на каротидные тельца. Поэтому, ингаляция чистого кислорода при хронической гиповентиляции ликвидирует гипоксемию и может устраниить регуляцию дыхания каротидными тельцами, что еще больше уменьшает альвеолярную вентиляцию вплоть до апноэ, усиливает гиперкапнию и дыхательный ацидоз. Такой же эффект имеет место при назначении седативных средств, употреблении наркотических веществ, которые, даже в терапевтических дозах, подавляют дыхание. По этой причине, терапия альвеолярной гиповентиляции кислородом с одновременным назначением седативных средств требует постоянного контроля внешнего дыхания.

Альвеолярная гиповентиляция ассоциируется, как правило, с нарушением соотношения вентиляция/перfusion, поэтому, в этих случаях гипоксемия может быть более выраженной, чем гиперкапния.

Дыхательный ацидоз – это интегральный патологический процесс, вызванный альвеолярной гиповентиляцией. В том случае, когда продукция углекислого газа происходит интенсивно, легочная гиповентиляция приводит к резкому увеличению его давления в артериальной крови (гиперкапния). Чрезмерное количество углекислого газа ведет к уменьшению соотношения HCO_3^- и PaCO_2 (давление углекислого газа в артериальной крови) и уменьшению pH. Гиперкапния и дыхательный ацидоз встречаются в случае, когда легочная вентиляция и выделение углекислого газа из легких менее интенсивна, чем его продукция в тканях.

Дыхательный ацидоз может быть острым и хроническим. *Острый* дыхательный ацидоз появляется при тяжелых нарушениях вентиляции и вызывается депрессией дыхательного центра при заболеваниях и интоксикациях, нервно-мышечных нарушениях (миастения гравис, амиотрофический латеральный склероз, миодистрофия), при обструкции воздухоносных путей (бронхиальная астма, хронические обструктивные легочные нарушения в фазе обострения). При остром дыхательном ацидозе давление углекислого газа в артериальной крови (PaCO_2) выше 47 мм рт.ст. (гиперкапния), а pH меньше 7,35 (ацидоз). При остром дыхательном ацидозе

компенсация осуществляется в два этапа: первоначально (в первый час) имеет место компенсация клеточными буферными системами, что увеличивает сывороточный бикарбонат (HCO_3^-) лишь на 1 мЭкв/литр на каждые 10 мм рт.ст. PaCO_2 . На втором этапе, в течение 3-5 часов после установления ацидоза, происходит почечная компенсация посредством повышенной экскреции угольной кислоты и интенсивной реабсорбции бикарбоната. В этом периоде бикарбонат плазмы растет на 3,5 мЭкв/литр на каждые 10 мм рт.ст. углекислого газа.

Хронический дыхательный ацидоз - это следствие хронических обструктивных процессов в легких. В этом случае, гиповентиляция вызывается множеством патогенетических механизмов, включая уменьшение реактивности дыхательного центра на гипоксию и гиперкапнию, увеличение коэффициента вентиляция-перфузия посредством увеличения вентиляции мертвого пространства, ослабление функции диафрагмы, ожирение, рестриктивные нарушения вентиляции (интерстициальный фиброз, деформация грудной клетки). При хроническом дыхательном ацидозе имеет место гиперкапния при почти нормальном рН, который компенсируется почками, но с увеличением сывороточного бикарбоната (HCO_3^-).

Клинические проявления дыхательного ацидоза неспецифичны и проявляются цианозом (гипоксемия), психической депрессией, отеком сетчатки глаза, рН артериальной крови меньше 7,35, PaCO_2 больше 47 мм рт. ст., гипоксемией, увеличением сывороточного бикарбоната, полицитемией.

Легочная гипервентиляция.

Гипервентиляция представляет собой увеличение минутного объема дыхания. Различают *альвеолярную гипервентиляцию* и *гипервентиляцию мертвого пространства*. При равной величине минутного объема гипервентиляция мертвого пространства равнозначна гиповентиляции альвеол. При гипоксемии, гипервентиляция имеет адаптивный или компенсаторный характер – в этих случаях гипервентиляция адекватна повышенным потребностям организма в обмене газов. В других случаях, когда гипервентиляция наступает на фоне нормоксемии, она имеет избыточный характер и превышает потребности организма в обмене газов (например, гипервентиляция при прямом возбуждении ЦНС).

Альвеолярная гипервентиляция приводит к уменьшению давления углекислого газа в альвеолах и, в последующем, также и в артериальной крови, ниже 39 мм рт. ст. Уменьшение давления углекислого газа в артериальной крови представляет собой дыхательный алкалоз. В этом случае, гипервентиляция и дыхательный алкалоз представляют собой два неразделимых процесса.

Альвеолярная гипервентиляция, гипокапния, и дыхательный алкалоз наступают в случаях, когда легочная вентиляция и выделение углекислого газа из легких превышают его продукцию в тканях.

Причинами альвеолярной гипервентиляции и дыхательного алкалоза являются прямые повреждения ЦНС (болевой синдром, тревожные состояния, психозы, лихорадка, нарушения мозгового кровообращения, менингит, энцефалит, опухоли и травмы мозга), гипоксемия с компенсаторной гипервентиляцией, лекарства (прогестерон, салицилаты, катехоламины), никотин, эндокринопатии (гипертироидизм), стимуляция рецепторов в области грудной клетки (пневмоторакс, пневмония, отек легких, легочная эмболия).

Последствия легочной гипервентиляции следующие:

- 1) дыхательный алкалоз с гипокапнией и уменьшением содержания в плазме неорганических фосфатов и хлора, уменьшение стандартного бикарбоната;
- 2) гипокальциемия с повышенной нервно-мышечной возбудимостью вплоть до судорог;
- 3) нарушение чувствительности – парестезии;
- 4) уменьшение мозгового и коронарного кровотока, притока крови к коже (акроцианоз);
- 5) уменьшение объема плазмы и гемоконцентрация;
- 6) тахикардия;
- 7) повышение сопротивления дыхательных путей, в особенности, у пациентов страдающих бронхиальной астмой.

Дыхательный алкалоз.

Дыхательный алкалоз вызван легочной гипервентиляцией, которая приводит к уменьшению PaCO_2 (гипокапния) и увеличению $\text{HCO}_3/\text{PaCO}_2$, к увеличению рН (алкалоз). Гипокапния развивается в тех случаях, когда легкие выводят больше углекислого газа, чем образуется его в тканях.

Дыхательный алкалоз может быть острым и хроническим. При хроническом дыхательном алкалозе PaCO_2 меньше нормального значения, а рН, благодаря почечной компенсации, почти соответствует норме.

Патогенез дыхательного алкалоза состоит в следующем. В норме PaCO_2 в артериальной крови поддерживается в пределах 39–41 мм рт. ст. Постоянная гипервентиляция, вызванная различными стимулами приводит к гипокапнии и алкалозу. Острая гипокапния уменьшает уровень калия и фосфатов в плазме из-за перехода этих элементов в клетки взамен ионов водорода. Благодаря связыванию ионизированного кальция с плазменными альбуминами, уровень свободного кальция в крови также падает; может появиться и гипонатриемия с гипохлоремией. Большинство проявлений дыхательного алкалоза зависит от гипокальциемии. Лабораторные исследования обнаруживают алкалемию ($\text{pH} > 7,44$) и гипокапнию ($\text{PaCO}_2 < 36$ мм рт. ст.). Дыхательный алкалоз определяет большинство проявлений альвеолярной гипервентиляции и гипокапнии.

Дыхательная недостаточность. Дыхательная недостаточность представляет собой синдром, наступающий в покое и при самостоятельном дыхании воздухом с нормальным атмосферным давлением. Характеризуется давлением кислорода в артериальной крови меньше 60 мм рт. ст. и углекислого газа – больше 46 мм рт. ст.

В зависимости от этиологии и патогенеза, дыхательная недостаточность делится на *центральную, рестриктивную и обструктивную*.

Центральная дыхательная недостаточность появляется при прямых повреждениях ЦНС; рестриктивная дыхательная недостаточность появляется при ограничении вентиляции вследствие патологических процессов в нервно-мышечном аппарате, грудной клетке, плевре, паренхиме легкого; обструктивная дыхательная недостаточность является результатом обструкции верхних и нижних воздухоносных путей.

В зависимости от состава крови, дыхательная недостаточность делится на *гипоксемическую* (тип I) и *гипоксемически/гиперкарническую* (тип II).

Дыхательная недостаточность I типа (гипоксемическая) является результатом нарушения доставки кислорода с сохранением способности дыхательного аппарата выделять углекислый газ. Характеризуется гипоксемией, дефицитом кислорода, клеточной гипоксией.

Гипоксемия при дыхательной недостаточности характеризуется давлением кислорода в артериальной крови меньше 60 мм рт. ст. (норма – примерно 95 мм рт. ст.) и является прямым следствием недостаточности артериализации крови в малом круге кровообращения.

Доставка кислорода к периферии большого круга кровообращения определяется минутным объемом кровообращения и количеством кислорода в артериальной крови. Вследствие уменьшения содержания кислорода в крови, даже гиперфункция сердца и увеличение сердечного выброса не могут обеспечить доставку необходимого количества кислорода.

Объем потребляемого тканями кислорода можно определить по минутному объему кровообращения и артерио-венозной разнице кислорода; этот показатель уменьшается при дыхательной недостаточности.

Клеточная гипоксия вследствие снижения доставки кислорода ведет к клеточным повреждениям соразмерным дефициту кислорода - повреждения цитоплазматической мембранны, клеточных органелл, апоптоз, некроз.

Дыхательная недостаточность II типа (гипоксемия/гиперкарния) характеризуется нарушением не только доставки кислорода, но и выведения углекислого газа. Дыхательная недостаточность II типа характеризуется гипоксемией, пониженной доставкой кислорода к

периферии, пониженным потреблением кислорода, клеточной гипоксией и гиперкапнией с давлением углекислого газа в артериальной крови больше 45 мм рт.ст. Накопление углекислого газа ведет к дыхательному ацидозу. При таком виде дыхательной недостаточности клеточные повреждения являются следствием гипоксии и ацидоза клетки.

34.2. Нарушение диффузии газов в легких

Легочные альвеолы – это структуры, которые осуществляют обмен газов между альвеолярным воздухом и кровью малого круга. Состав альвеолярного воздуха отличается от атмосферного воздуха, поэтому правильнее будет называть его альвеолярной газовой смесью. Давление газов в атмосферном воздухе, в альвеолярной смеси, в артериальной и венозной крови приведено в таблице 34.3.

Таблица 34.3
Давление газов в различных средах

	O ₂ (мм рт.ст.)	CO ₂ (мм рт.ст.)
Атмосферный воздух	158	0,22
Альвеолярная смесь	100	40
Венозная кровь	40	46
Артериальная кровь	95	40

Потребление O₂ взрослым человеком в покое составляет около 250 мл/мин, а выделение CO₂ – около 200 мл/мин. Альвеолярная вентиляция поддерживает состав газов организма в состоянии постоянного динамического равновесия.

Функциональная единица обмена газов – это гистологический комплекс, состоящий из дыхательных бронхиол, альвеолярных ходов и альвеолярных мешочек вместе со смежными кровеносными и лимфатическими сосудами. Альвеолярная вентиляция осуществляется не столько растяжением альвеолярных стенок (их поверхность при вдохе увеличивается не намного), сколько расправлением альвеолярных мешочек диаметром 100–200 мкм. Необходимое время для диффузии газов через стенки альвеол очень короткое – всего 2–4 мсек.

Основные характеристики альвеолярно-капиллярного комплекса легких представлены в таблице 34.4.

Таблица 34.4

Основные характеристики альвеоло-капиллярного комплекса

Параметр	Характеристика	Значение
Альвеолы	Общее количество	300x10 ⁶
	Диаметр	280 μ
	Общая поверхность	70 м ²
	Средн. толщина стенок	0,36–2,5 μ
Капилляры	Средняя длина	10,3 μ
	Общий объем	140 мл
	Общая поверхность	70 м ²
Время прохождения крови	В покое	0,75 сек
	При физич. нагрузке	0,34 сек

Движущая сила, которая обеспечивает диффузию газов из альвеол в кровь и в обратном направлении – это градиент давления газов в этих двух средах, который может быть рассчитан на основе альвеоло-капиллярной разности давлений. Градиент давления O_2 составляет около 45 мм рт.ст., а CO_2 – 6 мм рт.ст. Вектор диффузии направлен в сторону градиента: из альвеол – в капилляр для O_2 и из капилляра – в альвеолу для CO_2 .

Количественные аспекты диффузии определяются согласно закону Fick, который гласит, что диффузионный поток – количество вещества, которое проходит через диффузионный барьер (m) прямо пропорционален поверхности барьера (A), градиенту концентрации ($C_a - C_v$) и коэффициенту диффузии (D), который для CO_2 в 25 раз больше чем для O_2 , и обратно пропорционален толщине диффузионного барьера (L) согласно формуле:

$$m = D \frac{A}{L} (C_a - C_v)$$

Альвеоло-капиллярный барьер состоит из слоя сурфактанта, альвеолярного эпителия с базальной мембраной, сосудистого эндотелия с базальной мембраной, слоя плазмы крови между эндотелием и эритроцитом, мембранны эритроцита. Клеточная цитоплазма эритроцита также представляет часть диффузионного барьера с максимальной толщиной равной 1/3 толщины эритроцита.

Возможность адекватно обеспечить организм O_2 зависит от диффузионной способности легких и от состава вдыхаемого воздуха. Диффузионная способность измеряется общим количеством газа прошедшего через альвеоло-капиллярную мембрану в обе стороны за одну минуту и равна в покое 250 мл O_2 /мин. (Обратное значение диффузионной способности называется диффузионным сопротивлением). Полупериод фиксации кислорода к эритроцитам при легочной перфузии равен 0,07 сек. Так как O_2 должен фиксироваться к гемоглобину, то этот период включает и время, необходимое для его ассоциации к гемоглобину. По этой причине задержка ассоциации кислорода к гемоглобину (например, при изменении свойств гемоглобина), увеличение скорости циркуляции крови (и, соответственно, сокращение времени контакта между эритроцитами и альвеолами) равнозначно уменьшению диффузионной способности легких и увеличению диффузионного сопротивления. Изменение каждого из перечисленных диффузионных факторов может существенно снизить способность легких к диффузии и, в итоге, нарушить обмен газов.

Сопротивление, оказываемое диффузии газов, зависит от общего сопротивления альвеоло-капиллярной мембранны, от сопротивления мембранны эритроцитов и от свойств гемоглобина связывать кислород.

К факторам, влияющим на диффузию газов, относятся: а) физические параметры тела – способность диффузии растет пропорционально увеличению массы, роста и поверхности тела; б) возраст и пол – максимальная способность отмечается в 20 лет, у мужчин на 10% больше, чем у женщин; в) объем легких; д) физическая нагрузка.

В нормальных условиях альвеолярно-капиллярный градиент (разность давления газов между альвеолярным воздухом и дистальной, венозной частью альвеолярных капилляров), после завершения обмена газов, составляет для O_2 и CO_2 всего 1–2 мм рт.ст., что означает почти полное уравновешивание давления обоих газов по обе стороны диффузионного барьера. (Нужно отметить, что, хотя альвеоло-капиллярный градиент давления O_2 составляет около 60 мм, а CO_2 – только 6 мм рт.ст., из-за того, что коэффициент диффузии CO_2 больше чем O_2 , процессы происходят полностью для обоих газов). В случае увеличения диффузионного сопротивления, градиент давления между альвеолами и венозным концом капилляра остается большим, что означает неспособность легких обеспечить артериализацию венозной крови. Из-за разности диффузионного коэффициента для O_2 и CO_2 , увеличение диффузионного сопротивления касается, в первую очередь, кислорода, что проявляется гипоксемией с нормокапнией.

34.2.1. Этиология и общий патогенез нарушений альвеолярно-капиллярной диффузии

В соответствии с этиологией и патогенезом, выделяют несколько типов нарушения легочной диффузии: посредством утолщения диффузионной мембраны, посредством уменьшения альвеоло-капиллярной поверхности и совокупностью этих механизмов.

К поражениям легких, которые снижают их диффузионную способность, относятся: а) хроническая обструктивная болезнь легких (хронический бронхит, эмфизема легких); б) внепаренхимальная и внутрипаренхимальная рестрикция легких; в) отек легкого; г) поражения легочных сосудов (эмболия, тромбоз, васкулит, облитерация).

Утолщение альвеоло-капиллярного барьера. Нарушение диффузии при утолщении альвеоло-капиллярного барьера с сохранением общей поверхности диффузии наблюдается при ингаляционных интоксикациях с первичным поражением легочной паренхимы, при интерстициальном и альвеолярном отеке легких, остром респираторном дистрессе, в ранних стадиях диффузного легочного фиброза, при пневмокониозе (силикоз, асbestоз, антракоз), пневмонитах, в старости. В этих случаях сохраняется нормальное значение общей и жизненной емкости легких и нормальное сопротивление сосудов легких.

Уменьшение общей альвеолярно-капиллярной поверхности. Нарушения легочной диффузии в этих случаях обусловлены уменьшением поверхности диффузии, увеличением диффузионного сопротивления, снижением общей диффузионной способности легких. Прямыми следствием нарушения диффузии является увеличение альвеоло-эндкапиллярного градиента давления кислорода (разница концентрации O_2 в альвеолярном воздухе и в дистальной венозной части легочного капилляра), что указывает на недостаточную диффузию O_2 . В результате увеличивается доля «венозной примеси» к артериальной крови - неартериализованная кровь, поступающая от альвеол с нарушенной диффузией, наступает артериальная гипоксемия, которая усугубляется при физической нагрузке.

В случае диффузного фиброза легких поражается вся их паренхима. Альвеолярно-капиллярный барьер замещается соединительной тканью, что приводит к снижению растяжимости и диффузионной способности легких. Рестрикция уменьшает также общую емкость легочного сосудистого русла (фиброзирование капилляров), что приводит к повышению давления в малом круге и хроническому легочному сердцу.

Легочная паренхима обладает структурными и функциональными резервами, из-за чего даже удаление 2/3 паренхимы легких (пневмэктомия), существенно не нарушает диффузионную способность в покое, а гипоксемия появляется только при физической нагрузке.

К наиболее частым причинам поражения альвеолярно-капиллярного барьера относится отек легкого и венозная гиперемия легких.

Таким образом, нарушение альвеолярно-капиллярной диффузии происходит при поражении паренхимы легкого с сохранением, в начальной фазе, вентиляционных свойств дыхательной системы и проходимости воздухоносных путей. Впоследствии, к диффузионным нарушениям присоединяются изменения газового состава крови и нарушения кислотно-щелочного состояния, которые вторично могут нарушить вентиляцию – таким образом, устанавливаются порочные круги.

Проявлениями нарушений альвеоло-капиллярной диффузии являются: дыхательная гипоксия, гиперкапния, дыхательный ацидоз, одышка, компенсаторная легочная гипервентиляция.

34.3. Нарушение гемоперфузии легких

Перфузия малого круга обеспечивает конвекционный транспорт газов, вместе с кровью, от легких к органам большого круга. Перфузия осуществляется благодаря градиенту давления крови в правом желудочке и левом предсердии.

Значения гемодинамики в малом круге представлены в таблице 34.5.

Таблица 34.5

Параметры кровообращения в малом круге

Параметры	Значения, мм рт.ст.
Давление в правом предсердии	5–8
Систолическое давление в ПЖ	15–28
Эндодиастолическое давление в ПЖ	0–8
Давление систолич. в легочной артерии	10–25
Диастолич. давление в легочной артерии	5–16
Среднее давление в легочной артерии	10–19
Давление в легочных капиллярах	5–15
Давление в легочных венах	9–15

Объемный кровоток в легких (малый круг) составляет в покое примерно 5 л/мин. Сосудистое сопротивление в легких меньше, чем в других областях сосудистого русла, что зависит от большего диаметра и менее выраженного тонуса сосудов малого круга по сравнению с микрососудами большого круга. Существует много факторов, повышающих тонус сосудов (и, соответственно, увеличивающих сосудистое сопротивление): стимуляция каротидных рецепторов, ортосимпатическая активация, гистамин, серотонин, ангиотензин. При физической нагрузке, лихорадке и при других внелегочных процессах происходит расширение легочных сосудов. В отличие от мозга, где гипоксия, гиперкапния и ацидоз вызывают расширение сосудов, в легких те же стимулы вызывают констрикцию прекапилляров, возможно вследствие местного действия серотонина или ионов кальция.

Пассаж эритроцита через легочные капилляры занимает около 0,07 сек., а для диффузии газов достаточно лишь 0,001 сек. У здорового человека обмен газов происходит в легочной капиллярной сети общей длиной 2×10^6 метров, с толщиной стенок меньше 1 мкм и с общей площадью примерно 70 м^2 . Сосуды малого круга содержат 140 мл крови. Легочная капиллярная сеть окружена 2 литрами воздуха (функциональный остаточный объем).

34.3.1. Этиология и общий патогенез нарушения легочной перфузии

Типичными нарушениями легочной перфузии являются гипоперфузия и гиперперфузия.

Главными причинами гипоперфузии являются гиповолемия, сердечная недостаточность со снижением минутного объема кровообращения, стеноз и обструкция легочных артерий, шунт право-лево.

Гиповолемия - это снижение общего объема циркулирующей крови; встречается при кровотечениях и общей дегидратации организма и приводит к гипоперфузии в обоих кругах кровообращения. Крайним случаем генерализованной гипоперфузии является шок.

Снижение минутного объема кровообращения с сохранением вентиляционной и диффузной способностей легких встречается при сердечной недостаточности любого происхождения; это вызывает артериальную гипоксемию и легочную гипервентиляцию.

Обтурационные нарушения легочной перфузии вызываются стенозом или окклюзией крупных ветвей легочной артерии или массивной эмболией малых легочных сосудов.

Легочная эмболия. Легочная эмболия представляет собой обструкцию сосудов малого круга эмболами различного происхождения. Легочная эмболизация часто происходит тромбами из глубоких вен ног, редко из поясничных (тазовых), почечных, вен верхних конечностей, из правого сердца. Достигая легких, массивные тромбы задерживаются у бифуркации ствола легочной артерии, в главных легочных артериях или в долевых ветвях, нарушая кровообращение в соответствующих участках. Более мелкие тромбы продолжают миграцию, закупоривая мельчайшие сосуды на периферии легких.

Патогенез дыхательной недостаточности при эмболизме легких заключается в увеличении мертвого физиологического пространства из-за неперфузируемых альвеол, что ведет к нарушению газообмена, артериальной гипоксии и гиперкапнии. В этих случаях, уменьшение перфузии ведет к снижению общей альвеолярной диффузии. Легочный эмболизм нарушает также гемодинамику в малом круге. Из-за увеличения сосудистого сопротивления легких и гипертензии малого круга наступает гиперфункция, а иногда и недостаточность правого желудочка (острое легочное сердце), снижение сердечного выброса в малый круг, усиление кровотока через артерио-венозные анастомозы легкого (шунтирование кровообращения), увеличение «венозной примеси» к артериальной крови. Все это приводит к артериальной гипоксемии и гиперкапнии, гипоксии тканей. Вентиляционная способность легких, дыхательный объем, остаются неизменными. В качестве компенсаторных реакций наступает легочная гипервентиляция как перфузируемых, так и неперфузируемых альвеол. Впоследствии, в неперфузируемых отделах легких происходит спазм бронхов с обструктивной гиповентиляцией, особенно выраженной при физической нагрузке. Постоянным проявлением гипоперфузии легких является тахикардия. При большой длительности процесса происходит гипертрофия правого желудочка, определяемая на ЭКГ и радиологически (хроническое легочное сердце).

Дыхательные последствия острой легочной эмболии включают увеличение мертвого функционального пространства, бронхоконстрикцию, гипоксемию и гипервентиляцию. Позже присоединяются потеря сурфактанта с поверхности неперфузируемых альвеол и инфаркт легкого. (Инфаркт не является частым следствием эмболии малого круга, т.к., бронхиальные артерии обеспечивают коллатеральное кровообращение). Артериальная гипоксемия является следствием нарушения вентиляционно-перфузионного равновесия, внутрилегочных шунтов, снижения сердечного выброса.

Гемодинамическими последствиями легочной эмболии являются уменьшение общей площади поперечного сечения легочных сосудов, увеличение легочного сопротивления, увеличение постнагрузки правого желудочка. В случаях, когда постнагрузка правого желудочка увеличивается существенно, может наступить острая недостаточность правого желудочка. Это усугубляется тем, что гуморальные механизмы и рефлексы, срабатывающие при эмболии легочной артерии, способствуют сужению сосудов легких и еще большему увеличению сопротивления в малом круге. Если легочная эмболия наступает на фоне ослабленного кардиопульмонального статуса, то возможен гемодинамический коллапс. После антикоагулянтной терапии разрешение эмболии возможно через 2 недели.

Важными факторами легочной гиперперфузии является *шunt кровообращения слева-направо*. В физиологических условиях давление крови в обоих отделах левого сердца больше, чем в правом сердце. По этой причине любое сообщение между отделами (межпредсердное или межжелудочковое сообщение) ведет к шунту слева-направо с преобладанием легочного дебита крови над системным. Причины этого шунта являются сердечные пороки – дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки, незаращение артериального протока.

Дефект межпредсердной перегородки осуществляет сообщение между обоими предсердиями. Из-за того, что разница давления между предсердиями составляет лишь несколько миллиметров ртутного столба, даже в случае массивных дефектов, регургитация крови из ЛП в ПП не превышает 60–80% из конечно-диастолического объема ЛП. Расчеты показывают, что в этом случае легочной дебит увеличивается до 16 л/мин., а системный падает лишь до 4 л/мин., что достаточно для поддержания жизни. Длительное увеличение легочной перфузии, которая при дефекте межпредсердной перегородки может превысить в 3 раза перфузию в покое, не приводит к существенным нарушениям внешнего дыхания. Шунт слева-направо приводит к увеличению содержания крови в сосудах легких и в полостях сердца, однако объемы легких изменяются не сильно.

Дефект межжелудочковой перегородки намного серьезней, чем дефект межпредсердной перегородки. Из-за большой разницы систолического давления в обоих желудочках (в ЛЖ давление около 140 мм рт.ст., в ПЖ – 40 мм рт.ст.), даже и небольшие дефекты ведут к перегрузке кровью малого круга до степени несовместимой с жизнью.

Сообщение аорты с легочной артерией (незаращение артериального протока) ведет к шунту слева-направо. Так как в аорте систолическое давление, также как и диастолическое, выше, чем в легочной артерии, регургитация крови из аорты в легочной ствол происходит на протяжении всего сердечно цикла – в систоле и в диастоле. По этой причине, помимо увеличения дебита крови в малый круг, незаращение артериального тока приводит и к значительному снижению диастолического давления в аорте (и, соответственно, к увеличению пульсового давления).

Легочная гипертензия – увеличение давления крови в малом кругу – это постоянный признак легочной гиперперфузии, в то время как легочная гипертензия может быть без гиперперфузии.

Легочная гипертензия делится на первичную и вторичную. Первичная легочная гипертензия – это следствие процессов происходящих в кровеносных сосудах и делится на прекапиллярную и посткапиллярную.

Первичная *прекапиллярная легочная гипертензия* является результатом обтурации, облитерации или спазма артерий и артериол малого круга при эмболии, пневмосклерозе или при артериальном спазме.

Первичная *посткапиллярная легочная гипертензия* первоначально представляет собой венозную гиперемию в малом кругу, обусловленную недостаточностью левого желудочка, митральным стенозом. Впоследствии венозная гиперемия рефлекторно (рефлекс Китаева) приводит к спазму артериол малого круга с установлением также и прекапиллярной легочной гипертензии.

Вторичная легочная гипертензия – это повышение систолического давления в легочной артерии выше 30 мм рт.ст. или среднего давления – выше 20 мм рт.ст., как следствие внесосудистых процессов – легочных или сердечных. Повышение кровяного давления в легочной артерии – это результат повышения сердечного легочного дебита (минутного объема правого желудочка), повышения сопротивления сосудистого русла или увеличения венозного давления в легких вследствие легочных патологических процессов.

Кардиальные патологические процессы вызывают вторичную легочную гипертензию при перегрузке правого желудочка объемом, но в дальнейшем пролиферация интимы сосудов легких добавляют к этому и облитерирующий элемент.

Самыми частыми причинами вторичной легочной гипертензии являются поражения легких. Периваскулярные мезенхимальные изменения, вместе с легочной вазоконстрикцией, являются механизмом гипертензии при пневмосклерозе. Лечение вторичной легочной гипертензии направлено на причину и на вторичные эффекты в сердечно-сосудистой системе.

В основе патогенеза вторичной легочной гипертензии лежат три основных патофизиологических механизма: гипоксическая вазоконстрикция, снижение суммарной площади поперечного сечения легочных сосудов и перегрузка сердца объемом или давлением.

Гипоксическая вазоконстрикция наблюдается при хронических обструктивных заболеваниях, альвеолярной гиповентиляции, апноэ во время сна, интерстициальных легочных поражениях, облитерации легочных сосудов, порталной гипертензии, шистосомозе, серповидноклеточной анемии, перегрузке сердца давлением или объемом, внутрисердечных дефектах перегородки, дисфункции митрального клапана, у высокогорных жителей. Гипоксическая вазонстрикция наступает посредством различных воздействий на эндотелий легочной артерии и на сосудистые миоциты, включая случаи отсутствия синтетазы моноксида азота и снижения продукции альфа-субъединиц потенциалзависимых калиевых каналов миоцитов.

Облитерация легочных сосудов вызывается различными причинами, которые уменьшают суммарную площадь поперечного сечения легочных сосудов. К ним относятся, в первую очередь, первичные поражения паренхимы легкого со снижением более чем на 60% общей легочной васкуляризации. У пациентов с колагеновым поражением сосудов (системная склеродермия, кальциноз, феномен Raynaud, склеродактилия) наблюдается высокая частота вторичной легочной гипертензии. Значительно повышается артериальное давление в малом круге и при эмболизации сосудов легких. При легочной гипертензии рост артериального давления не превышает 50 мм рт.ст. от нормы и поддается лечению. Хронический легочный эмболизм приводит к прогрессирующей гипертензии.

Нарушения функции левого желудочка (перегрузка объемом или давлением) может также вызвать вторичную легочную гипертензию. Увеличение дебита крови к легким может быть вызвано внутрисердечным шунтом лево-право у пациентов с дефектом межжелудочковой или межпредсердной перегородки. Гипертензия в левом предсердии вызывает пассивное повышение систолического артериального давления в легких за счет усилия правого желудочка и направлено на проталкивание крови через легочные соуды. Вместе с тем стойкая легочная гипертензия ведет к венулопатиям. Это может вызывать вторичные дисфункции левого желудочка, нарушение закрытия митрального клапана, аортальный стеноз и миокардиопатии.

Обструкция легочных вен редко вызывает вторичную легочную гипертензию.

Таким образом, первичные поражения сердца и сосудов малого круга могут нарушать легочную перфузию в условиях сохранения вентиляционных функций дыхательной системы. Однако, впоследствии, возникают и вентиляционные нарушения (бронхоспазм в неперфузируемых отделах), вентиляция функционального мертвого пространства, утолщение альвеолярных стенок с диффузионными нарушениями, общие дисгемеостазы.

Увеличение «венозной примеси» к артериальной крови. Несмотря на то, что предназначением малого круга является артериализация венозной крови, все же часть крови, проходящей через легочной ствол, обходит альвеолярные капилляры, и вливается прямо в легочные вены, оставаясь неартериализованной. Эта часть крови называется «венозной примесью» к артериальной крови. В норме, объем артериализованной крови составляет 95% от всего объема крови, выходящей из малого круга, а объем «венозной примеси» равен, примерно, 5% от минутного объема кровообращения в покое – это физиологически допустимый объем.

Увеличение «венозной примеси» представляет собой патологическое состояние, сопровождающееся снижением легочного кровотока, снижением содержания оксигемоглобина в артериальной крови – гипоксемия (в норме в артериальной крови около 96% составляет оксигенированный гемоглобин).

Увеличение «венозной примеси» является результатом действия внелегочных и внутрилегочных факторов. К внелегочным факторам относятся врожденные пороки сердца и крупных сосудов с шунтом справо-налево и «сливом» крови из вен большого круга или из легочной артерии прямо в легочные вены или даже в левое предсердие. Типичным примером шунта справа-налево является соединение одной из полых вен с левым предсердием. Это ведет к смешению венозной крови из полой вены с артериальной кровью из малого круга в левом предсердии. В этом случае легочный дебит крови меньше системного (по большому кругу). Другой причиной, ведущей к смешению венозной крови, являются большие врожденные артерио-венозные fistулы в легких, когда венозная кровь из легочных артерий вливается прямо в легочные вены, смешиваясь с артериальной кровью.

К внутрилегочным причинам относятся наследственные артерио-венозные внутрилегочные шанты, увеличение тока крови по бронхиальным сосудам (относящимся к большому кругу кровообращения), которые непосредственно увеличивают «венозную примесь». Доля «венозной примеси» увеличивается практически при всех легочных поражениях из-за нарушения вентиляции в перфузируемых альвеолах (перфузируемые, но не вентилируемые альвеолы), из-за нарушения перфузии и из-за артерио-венозного

шунтирования (вентилируемые, но неперфузируемые альвеолы). Во всех этих случаях происходит увеличение функционального мертвого пространства. К конкретным нарушениям относят ателектаз и инфильтрация легких, которые увеличивают «венозную примесь» из-за перфузии альвеол со сниженной диффузионной способностью, в которых не осуществляется обмен газов. В отличие от внелегочных шунтов, которые ведут к тяжелой гипоксемии, относительно малые внутрилегочные шунты приводят лишь к умеренной гипоксемии, которая может усугубляться только при присоединении серьезных нарушений вентиляции или диффузии.

В смеси венозной и артериальной крови соотношение между оксигенированным и восстановленным гемоглобином зависит не только от степени поражения структур, но также и от содержания оксигемоглобина в венозной крови большого круга, возвращающейся к сердцу. Так, при физической нагрузке, когда имеет место повышенное извлечение кислорода тканями, венозная примесь усугубляет артериальную гипоксемию. Надо отметить, что повышение венозной примеси происходит как при уменьшении общей перфузии легких, так и при снижении только альвеолярной перфузии.

Проявлениями нарушений перфузии легких являются гипоксемия, гипоксия, гиперкарпния, ацидоз.

34.4. Нарушение транспорта газов

Кислород, дифундирующий из альвеолярного воздуха в кровь малого круга кровообращения, перемещается конвекционно до клеток-потребителей, а углекислый газ – по тому же пути перемещается от органов к легким. Оба газа могут быть транспортированы в двух формах: растворенными в крови и в форме химических соединений. При обычных условиях ($t^o = 37^{\circ}\text{C}$, парциальное давление O_2 в альвеолах = 100 мм рт.ст.), количество растворенного в крови O_2 равно $\approx 0,3 \text{ мл O}_2/100 \text{ мл крови}$ или 15 мл в минутном объеме крови, в то время как организм в покое нуждается в 250 мл/мин. Поэтому, практически единственным способом обеспечения тканей O_2 – это его транспорт в форме химических соединений с гемоглобином. Углекислый газ транспортируется в растворенной форме, в форме карбогемоглобина и бикарбонатов.

Гемоглобин представляет собой выдающееся достижение в эволюции транспорта O_2 : растворимость в воде, фиксация молекулярного O_2 при давлении 100 мм рт.ст. (условия существующие в легких), почти полная отдача O_2 при давлении 40 мм рт.ст. (условия существующие в тканях большого круга кровообращения), способность совершать много циклов ассоциации – диссоциация в течение жизни эритроцита (примерно 4 месяца).

Гемоглобин – это хромопротеид, который состоит из тетрамера белка-глобина присоединенного к протопорфирину, который содержит 4 иона двухвалентного железа (Fe^{2+}), к которому присоединяется O_2 или CO_2 . У взрослых, гемоглобин представлен HbA (англ., *adult hemoglobin*- «взрослый»), который составляет 95% из всего циркулирующего Hb . Молекула HbA состоит из 2 полипептидных цепей α и двух цепей β . У плода гемоглобин представлен HbF (англ., *fetus hemoglobin*- «плодный»), который состоит из 2 цепей α и двух цепей γ . До 34 недели внутриутробной жизни, весь Hb представлен HbF . Затем начинает синтезироваться HbA , который полностью заменяет плодный к 4 месяцам постнатальной жизни. Детский Hb имеет большое сродство к O_2 , что позволяет максимальное его извлечение из смешанной крови матери, которая омывает ворсины хориона.

Молекулярная масса каждого мономера Hb равна 16.000, а тетрамера Hb – 64500. Почти весь гемоглобин сконцентрирован в эритроцитах, что сохраняет вязкость крови относительно малой – примерно 6 единиц относительно воды. (Подсчеты показывают, что если бы весь гемоглобин из эритроцитов находился в плазме в свободном виде, вязкость сильно возрасла, делая невозможной циркуляцию крови по капиллярам). Сосредоточение гемоглобина в эритроцитах предохраняет его от фильтрации в почках. Содержание гемоглобина в крови составляет примерно 120-160 г/литр, а общее количество гемоглобина во всем объеме крови –

примерно 750 г, что удовлетворяет потребности организма в кислороде как в покое, так и при экстремальной физической нагрузке.

Гемоглобин образует много форм и химических соединений, что показано в таблице 34.6.

Таблица 34.6
Характеристика главных соединений гемоглобина

Соединения	Валентность железа гема	Соединения гемоглобина
Восстановленный (деоксигенированный) гемоглобин, Hb	Fe ²⁺	-
Оксигемоглобин (оксигенированный), Hb(O ₂) ₄	Fe ²⁺	O ₂
Меттгемоглобин	Fe ³⁺	-
Карбогемоглобин, HbCO ₂	Fe ²⁺	CO ₂
Карбоксигемоглобин, HbCO	Fe ²⁺	CO
Гематин, HbOH	Fe ³⁺	-
Гематин хлористый, HbCl	Fe ³⁺	Cl ⁻

Присоединение кислорода к гемоглобину приводит к формированию соединения Hb(O₂)₄, так как четыре атома железа из молекулы гемоглобина связывают четыре молекулы кислорода. Следовательно, 1 грамм-молекула гемоглобина с массой 64500 г связывает четыре грамм-молекулы кислорода с массой 128 г и объемом 89,6 литров (согласно закону Авогадро, 1 грамм-молекула любого газа, занимает объем 22,4 литра). Итак, 1 грамм гемоглобина связывает 1,4 мл кислорода, а максимальная способность фиксации кислорода крови составляет примерно 200 мл/литр или 1000 мл для общего объема циркулирующей крови.

Уникальная способность гемоглобина проявляется на кривой диссоциации оксигемоглобина – процент оксигенированного гемоглобина в зависимости от давления кислорода. Уникальность состоит в том, что эта зависимость не линейная, а имеет специфическую сigmoidную форму со следующими особенностями. Почти полное насыщение гемоглобина кислородом происходит при давлении 100 мм рт.ст. (условия существующие в крови альвеолярных капиллярах); в интервале давления кислорода от 100 и до 60 мм рт.ст. оксигемоглобин не диссоциирует, и процент насыщения остается примерно тем же (90%). Другими словами, гемоглобин остается насыщенным кислородом и не диссоциирует в диапазоне его давлений в альвеолярном воздухе от 100 мм рт.ст. до 60 мм рт.ст. Резкое снижение кривой (и, следовательно, резкая диссоциация оксигемоглобина) отмечается при давлении кислорода около 40 мм рт.ст., т.е., в условиях, типичных для тканей большого круга кровообращения, когда надо отдать кислород. Вышеназванные особенности гемоглобина образуют механизм самоадаптации: чем интенсивнее протекает клеточный метаболизм, тем ниже давление кислорода в тканях, следовательно, диссоциация оксигемоглобина будет быстрой и полной. Таким образом, свойства гемоглобина обеспечивают оптимальное соединение с кислородом в условиях существующих в капиллярах малого круга кровообращения и оптимальную диссоциацию оксигемоглобина в условиях существующих в большом круге кровообращения.

34.4.1. Этиология и патогенез нарушения транспорта кислорода и углекислого газа

Транспорт кислорода зависит от факторов, изменяющие свойства гемоглобина и кривую диссоциации оксигемоглобина: pH, pCO₂, температура, структура гемоглобина.

Ацидоз (увеличение концентрации ионов водорода) при гипоксии или физической нагрузке (метаболический ацидоз) уменьшает сродство гемоглобина к кислороду и облегчает отдачу кислорода оксигемоглобином (смещение кривой диссоциации вправо). В условиях ацидоза в тканях оксигемоглобин диссоциирует при концентрации кислорода больше чем 40 мм рт.ст., что увеличивает его утилизацию, увеличивает артеро-венозную разность кислорода и улучшает окислительный (аэробный) метаболизм, ингибируя анаэробный. На обмен газов в легких ацидоз имеет отрицательное влияние, так как отклонение кривой диссоциации гемоглобина вправо препятствует связыванию кислорода с гемоглобином, и, следовательно, препятствует артериализации крови. Однако, благодаря действию бикарбонатной буферной системы, ионы водорода связываются с анионами бикарбоната HCO₃⁻, формируя угольную кислоту, которая под действием карбоангидразы распадается до воды и углекислого газа, выделяемого из легочных сосудов в альвеолы, что устраняет ацидоз и, таким образом, восстанавливается способность гемоглобина связывать кислород.

Алкалоз оказывает противоположный эффект: кривая оксигемоглобина смещается влево, облегчая связывание кислорода в малом круге кровообращения, но, одновременно, алкалоз препятствует диссоциации оксигемоглобина в тканях большого круга кровообращения при обычном давлении кислорода 40 мм рт.ст.

Гиперкапния (дыхательный ацидоз) влияет на диссоциацию оксигемоглобина посредством увеличения концентрации ионов водорода, которые формируются при диссоциации угольной кислоты - процесс аналогичен описанному при метаболическом ацидозе. В отличие от метаболического ацидоза, гиперкапния имеет противоположное действие в тканях и легких: в то время как в тканях накопление углекислого газа способствует диссоциации оксигемоглобина и полной отдаче кислорода, в малом круге кровообращения, благодаря выходу углекислого газа из крови в альвеолы и уменьшению его концентрации, восстанавливается сродство к кислороду и происходит нормальная артериализация крови. Предполагается, что углекислый газ имеет и прямое действие, уменьшая сродство гемоглобина к кислороду. Таким образом, гиперкапния создает оптимальные условия для диссоциации оксигемоглобина в большом круге кровообращения, но может препятствовать связыванию кислорода в легочных капиллярах.

Гипертермия общая или местная (например, в скелетных мышцах при физической нагрузке) уменьшает сродство гемоглобина к кислороду одновременно с отклонением кривой диссоциации вправо, что способствует полной отдаче кислорода. При *гипотермии* кривая диссоциации оксигемоглобина отклоняется влево, сродство гемоглобина к кислороду растет, что затрудняет отдачу кислорода, уменьшает артеро-венозную разность (артериализация венозной крови), усугубляет тканевую гипоксию.

Аномалии или необычные соединения гемоглобина существенно влияют на эти особенности.

Фетальный гемоглобин (HbF), в отличие от взрослого (HbA), имеет большее сродство к кислороду и, следовательно, труднее отдает кислород тканям.

Образование метгемоглобина при окислении двухвалентного железа гемоглобина до трехвалентного делает гемоглобин неспособным к связыванию кислорода, и, таким образом, приводит к гипоксии.

Оксид углерода (CO) обладает большим сродством к гемоглобину, чем кислород, образуя с ним стойкое, трудно диссоциирующее соединение (*карбоксигемоглобин, HbCO*), который конкурентно препятствует связыванию гемоглобина с кислородом, вызывая гипоксию.

Другие формы патологического гемоглобина, которые встречаются при таласемиях, серповидноклеточных анемиях, так же неблагоприятно изменяют способность к фиксации – отдачи кислорода.

Анемия означает уменьшения концентрации и общего количества гемоглобина в крови, что определяет уменьшение общей кислородной емкости крови.

Кислород транспортируется от легких к органам большого круга конвекционным путем. Конвекционный транспорт оксигемоглобина обеспечивается перфузией малого круга

кровообращения (функция правого желудочка) и большого круга кровообращения (функция левого желудочка). Путем конвекции кислород подводится к клеткам, примерно, за 20 сек.

Из капилляров большого круга кровообращения до клеток-потребителей кислород транспортируется диффузионным путем. В тканях есть все условия благоприятствующие диссоциации оксигемоглобина и отдаче: давление кислорода низкое (40 мм рт.ст.), высокое давление углекислого газа (46 мм рт.ст.) и повышенная концентрация ионов водорода.

Процесс диссоциации оксигемоглобина происходит за то время, что эритроциты проходят через капилляры – 2-3 сек. За это время оксигемоглобин отдает почти 25% связанного кислорода (содержание кислорода в артериальной крови равно 200 мл/литр крови, в венозной крови - 150 мл/литр; артерио-венозная разница соответствует потреблению кислорода тканями равному 50 мл/литр крови).

Снабжение тканей кислородом зависит от многих факторов: концентрации гемоглобина в крови, способности его присоединять кислород, от кислородной емкости крови (количество кислорода в единице объема крови), от кровотока через орган, способности оксигемоглобина к диссоциации. Эти факторы регулируют снабжение организма кислородом в соответствии с актуальными потребностями.

К причинам, нарушающим транспорт кислорода, относятся следующие: анемии, эритроцитарные мембранопатии, энзимопатии, гемоглобинопатии, сердечно-сосудистая недостаточность кровообращения.

Самыми оперативными приспособительными (компенсаторными) реакциями на гипоксию являются ускорение диссоциации оксигемоглобина и увеличение кровотока посредством сердечно-сосудистых реакций. Другие реакции являются более инертными и включаются позже: увеличение объема циркулирующей крови, интенсификация эритропоэза и др.

Свободный кислород, образованный при диссоциации оксигемоглобина в капиллярах большого круга кровообращения дифундирует в интерстициальное пространство. (Количество кислорода, транспортируемого конвективным путем вместе с фильтрирующейся жидкостью из капилляров в интерстиций намного меньше по сравнению с дифундирующими кислородом).

Вся поверхность капилляров и венул большого круга кровообращения составляет примерно 1000 квадратных метров. Диффузионный барьер, который отделяет кровь от интерстициальной жидкости, состоит из слоя эндотелиоцитов с базальной мембраной разной структуры (с порами, фенестрированная, щелевидная) и, соответственно, различной проницаемостью. В отличие от водорастворимых веществ, которые дифундируют только через интерстициальные пространства, жирорастворимые вещества, включая кислород, дифундируют и через клетки.

Движущей силой диффузии является градиент давления кислорода, равный в капиллярах большого круга кровообращения и интерстиции примерно 55 мм рт.ст. Проникновение кислорода из интерстиция в клетки происходит так же путем диффузии.

Транспорт углекислого газа

Углекислый газ образуется вследствие метаболических реакций в митохондриях, откуда дифундирует в цитоплазму, интерстициальную жидкость, а затем в капилляры большого круга кровообращения. Диффузия углекислого газа по направлению градиента концентрации (давления) проходит очень энергично, благодаря высокому коэффициенту диффузии этого газа. Транспорт углекислого газа от капилляров большого круга кровообращения к легким происходит путем конвекции, посредством передвижения с кровью, примерно за 20 сек.

Из всего количества углекислого газа, выделившегося в капилляры большого круга кровообращения, только 10% остается в плазме в физически растворенной форме, в виде угольной кислоты и в связанном виде с белковыми аминогруппами. Остальное количество углекислого газа (90%), переходит в эритроциты: 5% из этого количества остается в эритроцитах в физически растворенной форме (ион водорода, образованный при диссоциации угольной кислоты внутри клетки, связывается с восстановленным

гемоглобином), 21% связывается с восстановленным гемоглобином, образуя карбогемоглобин, а остальной углекислый газ (примерно 64%) связывается с водой посредством карбоангидразы, образуя угольную кислоту (которая так же диссоциирует на ионы водорода и бикарбоната). (Установлено, карбоангидраза участвует также в реабсорбции бикарбоната в почечных канальцах, секреции соляной кислоты слизистой желудка и секреции бикарбоната поджелудочной железой). В последующем, анион HCO_3^- выходит из эритроцита в кровь, будучи замещенным ионом хлора, который входит из плазмы в эритроцит.

Таким образом, деоксигенированный гемоглобин играет двойную роль: с одной стороны, принимает значительное количество углекислого газа, с другой стороны - связывает водород, который образуется при диссоциации угольной кислоты. Присоединение ионов водорода к гемоглобину усиливает реакцию ферментативной гидратации углекислого газа и диссоциацию оксигемоглобина, и, в итоге, способствует диффузии кислорода из эритроцита и углекислого газа в эритроцит. Это проявляется отчетливо при дыхании кислородом при высоком давлении, когда количество растворенного в крови кислорода настолько велико, что оно удовлетворяет потребности организма, а оксигемоглобин в капиллярах не деоксигенируется, оставаясь на 100% насыщенным кислородом в виде оксигемоглобина. При отсутствии в тканях восстановленного гемоглобина резко падает способность транспортировать углекислый газ и ионы водорода, их концентрация в тканях и крови растет (избыток углекислого газа в крови равный 5 мм рт.ст. равноценно ингаляции газовой смеси с содержанием углекислого газа равным 7%). Таким образом, в эритроцитах в капиллярах большого круга кровообращения происходит совокупные химические реакции, имеющие существенное значение в транспорте кислорода, углекислого газа и ионов водорода.

В капиллярах малого круга кровообращения описанный выше процесс протекает в противоположном направлении. Дегидратация карбоновой кислоты происходит также с участием карбоангидразы, которое имеет обратное действие. Конечный результат – это диффузия углекислого газа из эритроцитов в кровь, а затем в альвеолы, а кислорода – наоборот.

Оценивая эффективность транспорта газов, можно заключить следующее. Общий дебит кислорода с артериальной кровью равен примерно 1,09 л/мин/организм, венозный дебит кислорода – 0,84 л/мин/организм, артерио - венозная разница и потребление кислорода – 0,25 л/мин/организм (следовательно, лишь 23% всего кислорода крови используется организмом).

Венозный дебит углекислого газа, транспортируемого от тканей, равен 2,97 л/мин/организм, а артериальный дебит (углекислый газ, остающийся в артериальной крови после малого круга) – 2,75 л/мин/организм. Следовательно, венозо-артериальная разница по углекислому газу составляет 0,22 л/мин/организм, а эффективность транспорта равна 7%. Дыхательный коэффициент (отношение между образовавшимся углекислым газом и потребленным кислородом) равен, в среднем, 0,88 и зависит от веществ, которые подвергаются окислению (жиры, белки, углеводы).

Серьезные, даже фатальные, нарушения транспорта углекислого газа в сочетание с тяжелым ацидозом развиваются при гипербарической гипероксемии.

Нарушения транспорта ионов водорода

Концентрация водородных ионов во внутренней среде организма поддерживается гомеостатически вокруг значения pH равного 7,36, что соответствует слабощелочной реакции крови. В физиологических условиях ионы водорода транспортируются в составе угольной кислоты и в ассоциации с восстановленным гемоглобином. Нарушения транспорта и эллиминации ионов водорода из организма наступают при атмосферной гиперкапнии, при нарушениях дыхания (дыхательный ацидоз), почечных расстройствах (экскреторный ацидоз) и при гипербарической гипероксемии.

Проявлениями нарушения транспорта газов являются гипоксемия, гиперкапния, ацидоз.

35. Патофизиология пищеварения

- 35.3 Нарушение пищевой мотивации**
- 35.4 Нарушения жевания**
- 35.3 Нарушения слюноотделения**
- 35.4 Нарушения глотания. Дисфагия**
- 35.5 Нарушения секреторной функции желудка**
- 35.6 Нарушение тонуса и моторики желудка**
- 35.7 Желудочный химостаз. Дуодено-гастральный рефлюкс**
- 35.8 Тошнота. Рвота физиологическая и патологическая**
- 35.9 Нарушение защитных (противоязвенных) функций желудка.**
- 35.10 Нарушения функции поджелудочной железы**
- 35.11 Нарушение секреции и выделения желчи.**
- 35.12 Нарушения функции тонкого кишечника**
- 35.13 Нарушения моторики тонкого кишечника**
- 35.14 Нарушения функции толстого кишечника**

35.1. Нарушение пищевой мотивации

Гипо – анорексия означает снижение или полное отсутствие аппетита.

Этиология. Гипо- или анорексия может быть нейрогенного происхождения, например при отрицательных эмоциях, стрессовых ситуациях некоторых психических заболеваниях, иногда у девочек в пубертатном периоде. Среди других причин выделяют поражения печени, авитаминозы, обезвоживание, инфекционные заболевания с выраженной лихорадкой, гипосекрецию и гипоацидность желудка, гипотиреоидизм. Особая форма анорексии наблюдается у детей в неонатальном периоде из-за перенасыщения организма ребенка однотипными пищевыми продуктами – монотонное, нерациональное питание.

Последствия. Нарушения пищеварения, потеря веса, запоры, брадикардия, артериальная гипотония, снижение температуры тела, диспротеинемия и др. В случае, когда причина не устраняется вовремя, гипорексия и, особенно, анорексия вызывают тяжелые метаболические нарушения, иногда несовместимые с жизнью.

Гиперрексия – чрезмерный аппетит; как правило, сочетается с увеличением количества потребляемой пищи - *полифагией*.

Наблюдается при сахарном диабете, опухолях эндокринной части поджелудочной железы (инсулинома), тиреотоксикозе, после периода недостаточного питания, гиперацидности желудка, неврозах, неврастении и др.

Булимия - («волчий аппетит») развивается при опухолях задней черепной ямки, истерии, нейровегетативной дистонии, алиментарной дистрофии, резекции кардиального отдела желудка и проявляется утратой чувства насыщения. В итоге, эти лица принимают пищу до появления пищеводной рвоты.

Дизрексия – извращенный аппетит. Проявляется употреблением в пищу непищевых ингредиентов (известняк, мел, уголь и др.). Чаще встречается у женщин во время беременности, что, возможно, отражает недостаточность в организме некоторых минеральных веществ.

Полидипсия – употребление большого количества жидкости. Отмечается при сахарном и несахарном диабете, при сухоядении, избыточном употреблении поваренной соли, тяжелых формах дегидратации организма и др.

35.2. Нарушения жевания

Жевание является сложным процессом, в результате которого происходит разрезание, фрагментация, измельчение и механическое перетирание твердой и полутвердой пищи, пропитывание ее слюной и формирование пищевого комка.

Разрезание и фрагментация пищи осуществляется резцами, измельчение пищи премолярами, а перетирание молярами.

Этиология. Жевание нарушается при дефектах развития ротовой полости («волчья пасть»), аномалиях прикуса, поражениях зубов (пародонтозы, альвеолярные периоститы, пульпиты, альвеолярная пиорея и др.), нарушающих их фиксацию. Тяжелые бактериальные, токсические стоматиты, сопровождаемые болевыми ощущениями, сокращают время жевания, уменьшая таким образом эффективность этого процесса. Жевание нарушается также в результате неполного раскрытия рта, при поражении губ (острые воспаления – хейлиты, раны, ожоги, посттравматические рубцовые изменения др.), спазме жевательной мускулатуры при столбняке, поражение височно-нижнечелюстного сустава (ранения, травмы, артриты, повреждения или вывихи), повреждениях афферентных и эфферентных нервных путей (паралич тройничного или лицевого нерва). Нарушение акта жевания также может встречаться при тяжелых неврозах и психопатиях.

Последствия. При нарушении жевания недостаточно измельченный, полусухой пищевой комок может механически повредить слизистую оболочку пищевода и желудка. Замедляется эвакуация желудочного содержимого в двенадцатiperстную кишку.

Патологические процессы в тканях зубов

Кариес зубов – патологический процесс, характеризующийся прогрессирующим разрушением твердых тканей зуба (эмали, дентина) с образованием дефектов в виде полости.

Этиология. Чаще всего кариес обусловлен влиянием микроорганизмов, колонизирующих ткани зубов и атакующих их твердое вещество - эмаль. Особое значение придается стрептококковой микрофлоре группы А (*Streptococcus mutans*). Этиопатогенетическая роль микробной флоры в развитии кариеса зубов подтверждается тем, что безмикробные организмы не страдают кариесом. Отложениям на зубах, агрессии микроорганизмов способствует несоответствие между структурными и функциональными особенностями зубочелюстного аппарата и характером питания современного человека (пища, хорошо обработанная химически и термически, избыточное потребление углеводов), а также некоторые компоненты пищи (минеральные вещества, аминокислоты и др.).

Патогенез. Появление и развитие кариеса зубов обусловлено процессами на поверхности эмали, соприкасающейся с пищей и омываемой слюной. Слюна оказывает защитное действие на эмаль (очистка и реминерализация, роль химического буфера, бактерицидное действие). Нарушения секреции слюны приводят к образованию зубного налета, состоящего, в частности, из адгезивных полигликанов, продуктов микробного расщепления глюкозы. В то же время при расщеплении углеводов образуются органические кислоты, которые растворяют минеральные соли эмали (кристаллы гидроксиапатита). Установлено, что растворению минеральных солей предшествует нарушение целостности органических элементов эмали (пластиинки, призматические мембранны) микроорганизмами. Продукты распада белков могут образовывать комплексы, которые способствуют вымыванию кальция из кристаллов гидроксиапатита эмали и дентина.

Наряду с экзогенными факторами, в патогенезе кариеса важная роль отводится и эндогенным факторам пульпы и твердых структур зуба.

Дистрофические изменения в клетках периферического слоя пульпы – одонтобластах, обеспечивающих нормальную трофику твердых тканей дентина, играют важную роль в патогенезе кариеса. Кроме того, в дентиновых трубочках, где находятся отростки одонтобластов, и в эмали циркулирует лимфа, поступающая из пульпы и обеспечивающая питание ткани зуба.

Пародонтоз представляет собой воспалительно-дистрофический процесс комплекса структур, окружающих корень зуба (периодонт, альвеолярную кость, периост, десну), проявляющийся альвеолярной резорбцией, пиореей из десневых карманов, ослаблением фиксации зубов и их потерей.

Этиология. Важная роль в этиологии пародонтоза отводится эмоциональному перенапряжению и стрессовым ситуациям, из-за чего он был отнесен к «болезням адаптации».

Появлению пародонтоза способствуют и снижение общей физической активности и жевательной нагрузки, микрофлора десневых карманов, нарушения питания, особенно нехватка витаминов С и Р. Решающая роль в развитии пародонтоза отводится нейродистрофическому фактору, а также нарушениям функций слюнных желез. В случае неадекватной трофики, ткани пародонта могут повреждаться ферментами слюны (калликреин, РНК-аза и др.), а также активными факторами, выделяемыми лейкоцитами. Недостаточность слюны и микрофлора приводят к образованию зубного налета, который нарушает кровоснабжение тканей пародонта, приводя, таким образом, к развитию пародонтоза.

Патогенез. Пародонтоз обусловлен преимущественно действием бактериальной и лейкоцитарной коллагеназы. Определенное значение имеют некоторые эндокринные нарушения (гипогонадизм, гипотиреоз, гиперпаратиреоз, гипофункция инкреторной части слюнных желез).

35.3. Нарушения секреции слюны

Секреция слюны обеспечивается большими слюнными железами – околоушной, подчелюстной, подъязычной и дополнительными железами, расположенными в слизистой оболочке полости рта. Большие слюнные железы по структуре являются трубчато-ацинозными, состоящими из серозных клеток, которые секретируют жидкую слюну, содержащую амилазу, и слизистых клеток, производящих муцина. Часть желез, названная поперечным каналом, образована клетками, богатыми митохондриями и снабженными микроворсинками на апикальном конце. Они участвует в резорбции некоторых ионов из первичной слюны. Серозная слюна пропитывает пищу, размягчая ее; слизистая слюна способствует образованию пищевого комка и его обволакиванию, облегчая, таким образом, глотание.

Регуляция секреции слюны осуществляется посредством рефлекторных механизмов. Рефлекторная дуга включает афферентный путь (chorda tympani, языковоглоточный и блуждающий нервы), эфферентный путь, образованный вегетативными парасимпатическими и симпатическими волокнами. Парасимпатическая стимуляция усиливает секрецию водянистой слюны, богатой амилазой. Симпатическая стимуляция снижает секрецию слюны, которая становится вязкой, богатой органическими компонентами. Нервные центры, находящиеся в ретикулярной формации, регулируют секрецию подчелюстных и подъязычных желез.

За 24 часа, в зависимости от рациона питания, секретируется от 0,5 до 1,5 л слюны, которая представляет собой прозрачную жидкость, вязкую из-за наличия муцина, слегка опалесцирующую (благодаря содержанию фрагментов, эпителиальных клеток и лейкоцитов). Плотность слюны варьирует в зависимости от съеденной пищи, и равна, в среднем, 1,003 – 1008; она гипотонична по отношению к плазме. pH слюны находится в диапазоне между 6 и 7, то есть реакция слегка кислая. Слюна содержит 99,4% воды и 0,6% сухого остатка, который состоит из неорганических (хлориды, бикарбонаты, фосфаты калия и натрия) – 0,2% и органических веществ (ферментов, белков, белковых азотистых веществ, остатков десквамированного эпителия и лейкоцитов) – 0,4%.

Среди ферментов слюны самой важной является амилаза, которая расщепляет крахмал на декстрины, амилодекстрин, акродекстрин и др. Амилаза слюны активируется ионами хлора, её оптимальный pH равен 6,8. При pH равном 4,5, фермент инактивируется. Амилаза продолжает действовать и в желудке, до того момента, когда пищевой комок становится кислым ($\text{pH} < 4,5$).

К белкам слюны относятся плазматические белки, иммуноглобулины, особенно IgA и IgM. В слюне содержится также и секреторный IgA, образованный двумя молекулами IgA₁ и IgA₂.

Лизоцим является ферментом, который расщепляет мураминовую кислоту оболочек некоторых бактерий, оказывая, таким образом, бактерицидное действие по отношению к стрептококкам, стафилококкам, микропоккам, протею, бруцеллам и др.

Калликреин гидролитически действует на некоторые плазматические гликопротеиды (кининогены), высвобождая каллидин и брадикинин, которые, действуя местно, оказывают сосудорасширяющее действие, способствуют увеличению притока крови, что необходимо для поддержания интенсивной секреции слюны.

Околоушная железа выделяет в кровь инкрет паротин. Введенный кролику, он снижает уровень кальциемии, активирует кальцификацию костей, стимулирует кальцификацию дентина и формирование матрикса зубной эмали. Урогастрон, выделенный из подчелюстных желез и узлов симпатических стволов некоторых грызунов и человека, является фактором роста для нервных волокон и эпидермиса. Введенный новорожденному мышонку, ургастрон увеличивает число и диаметр нейронов симпатических ганглиев, не влияя на чувствительные ганглии.

Гиперсаливация (сиалорея, птиализм) – избыточная секреция слюны более 2 л за 24 часа.

По происхождению может быть:

a) физиологическая – при приеме сухой и полусухой пищи, раздражении рецепторов ротовой полости табачным дымом или жевательной резинкой, у маленьких детей во время прорезывания зубов, у беременных, особенно, когда беременность сопровождается тошнотой. Секреция слюны также стимулируется холиномиметиками (пилокарпин, физостигмин);

б) патологическая – при различных поражениях пищеварительного тракта и относящихся к нему желез, таких как повреждение десен и зубов, токсические стоматиты, вызванные отравлениями тяжелыми металлами (Pb, Hg, Bi) или металлоидами (I, As), плохо подобранные зубные протезы, ангины, флегмонозный тонзиллит, новообразования рта или языка, гастродуodenальные поражения (кардиоспазм, гастроптоз, язвы, рак желудка, кишечные паразитарные инвазии), поражения печени (циррозы, хронические холециститы, дискинезии желчных протоков и др.)

Гиперсекреция слюны наблюдается при воспалении среднего уха, сопровождаемого раздражением *chorda tympani*. Сиалорея встречается при некоторых неврологических расстройствах, таких, как табес, бульбарный паралич, эпилепсия, травмы черепа, болезнь Паркинсона, синдроме (ООО) – (ожирение, олигоменорея, отек околоушной железы), при эндокринных дисфункциях (гипертиреоидизм, сахарный диабет, стрессовые состояния).

Последствия сиалореи зависят от того, проглатывается избыток слюны или теряется организмом. В случае, когда пациент проглатывает слюну, появляются нарушения желудочного пищеварения из-за нейтрализации желудочного сока слюной с высоким pH. Вытекание слюны из полости рта (при нарушениях глотания, бульбарных параличах, паратонзиллярных флегмонах и др.), вызывает мацерацию кожи вокруг рта, иногда развивается дегидратация организма, экскреторный ацидоз и тяжелая гиповолемия.

Гипосаливация - уменьшение выделения слюны, иногда до полного прекращения (гипосиалия или асиалия), с последующей сухостью слизистой оболочки полости рта (ксеростомия). Гипосаливация может быть:

a) физиологической – у пожилых (связана с инволюцией слюнных желез), при некоторых эмоциональных состояниях (боязнь, страх), при употреблении жидкой и полужидкой пищи. У некоторых женщин в период менопаузы появляется транзиторная гипосаливация, иногда сопровождаемая снижением секреции слезной жидкости, снижается чувствительность железистой ткани к пилокарпину. При применении парасимпатолитических средств (атропина) также развивается гипосаливация.;

б) патологической - при тяжелых дегидратациях, неукротимой рвоте, полиурии, лихорадке, кахексии и др. Отеки вызывают гипосалицию посредством снижения объема внеклеточной жидкости. Токсические паротиты экзогенного (отравления Pb, Hg, Cu и др.) или эндогенного (уреmia, сахарный диабет, зоб) происхождения, а также инфекционные, неспецифические, или специфические аллергические паротиты сопровождаются гипосалициацией.

Тяжелые стоматиты иногда вызывают полное прекращение секреции слюны («ротовая ахилия»), подобный эффект был отмечен после радиотерапии опухолей шеи, после консервативного или после операционного лечения опухолей слюнных желез.

Последствия: затруднение жевания и глотания, сухость полости рта, активация патогенной флоры (как следствие уменьшения содержания лизоцима), гингивиты, эрозии, изъязвления слизистой оболочки ротовой полости, кандидоз, карIES зубов, паротиты и др. Нарушается формирование пищевого комка, развивается дисфагия, что сопровождается повреждениями слизистой оболочки глотки, пищевода, и, далее, расстройствами пищеварения в желудке и кишечнике.

35.4. Нарушения глотания. Дисфагия

Глотание представляет собой сложный процесс, состоящий из строгой последовательности рефлексов, благодаря которым содержимое ротовой полости проходит глотку и пищевод, попадая в желудок. Процесс глотания происходит 500-1200 раз в сутки, из которых 50 во время сна и только 200 раз во время приема пищи. Каждое глотание, длившееся несколько секунд, состоит из двух фаз:

а) произвольная фаза - обеспечивает проталкивание пищевого комка из ротовой полости в глотку при помощи языка. Если пища твердая, этому этапу предшествует жевание и пропитывание пищи слюной, формирование пищевого комка, который доставляется на постепенно-дорсальную поверхность языка в «подготовительное положение». Глотательный процесс начинается с закрытия рта путем сокращения круговой мышцы губ, жевание прекращается, челюсть стабилизируется путем сокращения задних пучков височно-нижнечелюстной мышцы, дыхание прекращается. Кончик языка надавливает на небо, прикасаясь к верхним резцам посредством сокращения подбородочно-подъязычных мышц, оттянутая базальная часть языка поднимается к твердому небу при сокращении подбородочно-подъязычной и шилоподъязычной мышц, а жевательные мышцы, сокращаясь, смыкают зубные ряды. Таким образом, пищевой комок, расположенный на дорсальной поверхности языка, сдавливается и проталкивается спереди назад путем сокращения внутренних мышц языка, а ротоглоточное отверстие расширяется путем поднятия небной заслонки и расслабления небных дужек, позволяя пищевому комку попасть в глотку. Этот этап запускается и поддерживается пищевыми стимулами от механо-, хемо- и терморецепторов, расположенных на уровне слизистой оболочки ротовой полости;

б) рефлекторная фаза (глоточная) - очень кратковременна (0,1 секунды). Стимуляция рецепторов ротовой полости и глотки пищевым комком запускает серию рефлексов, направляемых бульбарным центром глотания, которые способствуют закрытию дыхательных путей и, таким образом, пищевой комок направляется в пищевод.

Нарушения глотания, или дисфагия, могут затрагивать как произвольную, так и рефлекторную fazу.

Произвольная фаза нарушается при острых или подострых воспалительных процессах в ротовой полости, сопровождающихся выраженным болевыми ощущениями: при зубных абсцессах, глоссите, туберкулезе или сифилисе языка, ангине, паратонзиллярном абсцессе, выраженной гипосалициации и др. Новообразования языка вызывают затруднение глотания путем снижения подвижности языка или механического блокирования прохождения пищи; как и врожденные аномалии языка, и, в особенности, твердого неба («волчья пасть»), деструктивные сифилитические или неопластические поражения неба, вызывают нарушение произвольной фазы глотания и вытекание пищи через нос.

Глотание затрудняется при повреждении жевательных мышц, тяжелых миастениях, вызванных нарушениями передачи нервных импульсов на уровне нервно-мышечных соединений, периферических или центральных повреждениях черепно-мозговых нервов (V, VII, IX и X), которые координируют глотание. Самые тяжелые расстройства глотания вызывают паралич небной заслонки невротического или центрального происхождения, бульбарный паралич, бульбарные абсцессы или опухоли. Острые повреждения ротовоглоточного отверстия (посткаустические) или их поздние осложнения (стенозы) приводят к затруднению прохождения пищевого комка из полости рта в глотку.

Рефлекторная фаза глотания затрудняется при острых воспалениях глотки, рубцовых стенозах, холодных заглоточных абсцессах, при наличии инородных тел, туберкулезном спондилите шейного отдела позвоночника, доброкачественных или злокачественных опухолях глотки, при которых глотание нарушается механически. Заболевания центральной нервной системы (цереброваскулярные нарушения, паркинсонизм, сирингомиелия, бульбарный полиомиелит и др.) уменьшают силу сокращения мышц глотки и делают невозможным начало перистальтического движения, перемещающего содержимое глотки в пищевод. В этих случаях небная заслонка не может подниматься normally, и проглоченные жидкости вытекают через нос.

Угнетение защитных гортанных рефлексов при наркозе, отравлении барбитуратами, морфином, при уремической печеночной, диабетической коме, способствует проникновению содержимого глотки в дыхательные пути с очень тяжелыми последствиями.

Подвижность гортани во время глотания важна для нормального протекания глоточного периода глотания, поэтому патологические процессы, ограничивающие движения глотки (карциномы глотки или щитовидной железы, хронические инфекции – сифилис, туберкулез и др.), препятствуют поднятию ее к основанию языка, вызывая, тем самым, тяжелые нарушения процесса глотания.

35.5. Нарушения секреторной функции желудка

Желудок представляет собой расширенный сегмент верхней части пищеварительного тракта, где происходит депонирование пищи, пропитывание ее желудочным соком, химическая и механическая обработка и превращение ее в негомогенную, очень кислую супензию – желудочный химус, позже ритмично эвакуируемую в двенадцатиперстную кишку. Соляная кислота и ферменты желудочного сока, прежде всего пепсины, подготавливают пищевой химус для завершающего пищеварения в кишечнике.

Абсорбция в желудке минимальна, так как интактные клетки слизистой желудка непроницаемы для большинства компонентов желудочного химуса (макромолекулярные белковые комплексы, полисахариды, микробные токсины и другие макромолекулярные комплексы), выполняя лишь лишь барьерную функцию. Исключение составляют вода и некоторые электролиты, а также ряд жирорастворимых веществ, для которых слизистая желудка проницаема в обоих направлениях (например, этанол). Водорастворимые вещества (глюкоза, аминокислоты, мочевина, Na^+ , K^+ , Fe^{2+} , газы и др.) всасываются из желудка в незначительных количествах.

Переваривание различных компонентов пищи в желудке не является окончательным процессом. Так, расщепление крахмала, начатое в ротовой полости под действием амилазы слюны, продолжается в желудке до тех пор, пока pH желудочного содержимого не снизится ниже 4,0. Переваривание белков происходит под действием пепсина, который становится активным лишь при pH ниже 3,0 и разрушает мышечные клетки и соединительнотканые волокна. Пепсин расщепляет полипептидные фрагменты разных размеров, выделяя не более 15% аминного азота. Как следствие, большинство цельных белков эвакуируется в двенадцатиперстную кишку, где расщепляются до конечных продуктов под действием протеолитических ферментов панкреатического и кишечного соков.

Переваривание жиров в желудке очень незначительно, так как желудочная липаза активна лишь при рН = 6–7 и неактивна в кислой среде. Натуральные и синтетические эмульсии расщепляются соляной кислотой и пепсином на крупные, трудноперевариваемые капли. Активность желудочной липазы снижается одновременно с увеличением числа атомов углерода в структуре жирных кислот, поэтому гидролиз жиров, среди которых преобладают жирные кислоты с длинной цепью, у взрослых, в отличие от детей, незначителен. Непереваренные жиры, плотные или жидкие, покрывают желудочное содержимое и поэтому эвакуируются из желудка позже, чем другие компоненты химуса.

Секреторная функция желудка

Желудочный сок представляет собой смесь воды, электролитов и плазматических белков с многочисленными клеточными элементами слизистой оболочки желудка. Общее количество желудочного сока, секретируемого за 24 часа равна, примерно, 1200 - 1500мл, с вариациями, зависящими от диеты и других факторов, влияющих на желудочную секрецию. Желудочный сок – это бесцветная, прозрачная или опалесцирующая жидкость (в зависимости от количества и качества изотонической слизи), плотностью 1001–1010, рН = 0,9-1,2, состоящая из воды (99,4%) и 0,6% неорганических (HCl, NaCl, KCl, фосфатов кальция и магния и др.) и органических веществ (протеолитических, липолитических ферментов, лизоцима, уреазы, ренина, внутреннего антианемического фактора).

Физиологический контроль желудочной происходит в 3 фазы:

- *мозговая (цефалическая) фаза* обеспечивает средний уровень секреции с целью подготовки желудка к пищеварению; реализуется посредством условнорефлекторных и безусловнорефлекторных механизмов (при раздражении ротовоглоточных рецепторов пищей, имеющейся в ротовой полости, жевании и глотании);
- *желудочная фаза* состоит из двух компонентов:
 - a) безусловнорефлекторный компонент - осуществляется, посредством вагусной иннервации со стимуляцией кислой секреции;
 - b) гуморальный компонент – обеспечивается гастрином, ацетилхолином и гистамином;
- *кишечная фаза* угнетает секрецию и моторику желудка посредством выделения энтерогастрона, секретируемого слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки при контакте с кислым желудочным химусом.

Гиперсекреция желудка и гиперхлоргирия

Гиперсекреция желудка, сопровождаемая гиперацидностью, может быть вызвана некоторыми компонентами пищи, усиливающими секрецию гастрина – гуморального стимулятора желудочной секреции (кофеин, этанол, соли кальция, аминокислоты). Гиперхлоргирия характерна для синдрома Золлингера-Эллисона – гастринпродуцирующей опухоли, локализующейся в поджелудочной железе (65 – 75%), или других соседних органах.

Гипергастринемия вызывает два синергичных эффекта:

- a) гиперстимуляцию париетальных клеток желудка с гиперсекрецией соляной кислоты;
- б) увеличение числа париетальных клеток;

В свою очередь, избыток HCl угнетает секрецию гастрина, что является защитным механизмом против агрессивного действия гиперацидности. При рН 2,0 секреция гастрина прекращается, и в то же время усиливается секреция щелочной слизи, богатой бикарбонатами (рН=7,36), а слизистая желудка реабсорбирует ионы водорода. Рефлюкс содержимого двенадцатиперстной кишки, богатого бикарбонатами, в желудок, также участвует в нейтрализации соляной кислоты. Заметим, что влияние этого механизма уменьшается из-за пилороспазма, вызываемого гиперацидностью желудка, что приводит к желудочному химостазу, изжоге, отрыжке, иногда рвоте. В условиях гиперацидности желудка эвакуация химуса в двенадцатиперстную кишку осуществляется малыми порциями, химус чрезмерно обработан механически и химически, в связи с чем кишечное пищеварение и всасывание усиливается, кишечное содержимое уменьшено в объеме

недостаточно стимулирует перистальтику кишечника что приводит к замедлению транзита и запорам.

Гипосекреция и гипоацидность. Анацидность. ахлоргидрия. Желудочная ахиля.

Ахлоргидрия означает полное отсутствие соляной кислоты в желудочном соке, что, обычно, сочетается с желудочной анацидностью (при этом рН желудочного сока нейтральный). Ахиля представляет собой полное отсутствие HCl и активных ферментов в желудочном соке.

Ахлоргидрия встречается в двух формах:

а) *ложная ахлоргидрия*, как результат гиперсекреции слизи и бикарбонатов, нейтрализующих кислотность желудочного сока;

б) *истинная ахлоргидрия*, резистентная к стимуляции гистамином, гастрином, инсулином и др.; наблюдается при тяжелых дистрофических изменениях парietальных клеток, атрофическом гастрите, диффузном раке желудка.

Причинами ахлоргидрии являются атрофические или дегенеративные изменения слизистой оболочки желудка, особенно парietальных клеток фундальных желез, часто отмечаемые при хронических атрофических гастритах, при инфильтративных формах рака желудка, авитаминозах, анемиях, после операции на желудке, при поражениях печени и др.

В отсутствии HCl пепсин остается неактивным, что делает невозможным первичное расщепление белков в желудке, а в последующем – и их расщепление и всасывание в кишечнике. В итоге развивается мальдигестия и мальабсорбция белков. Анацидность и гипоацидность желудка способствуют активации бактериальной флоры, (в том числе патогенной), что усиливает процессы брожения и гниения в желудке, сопровождаемые выраженным диспептическими нарушениями. Эвакуация желудочного химуса в двенадцатiperстную кишку ускоряется, привратник остается постоянно приоткрытым. Содержимое желудка, недостаточно обработанное механически и химически, раздражает слизистую оболочку кишечника, ускоряет прохождение кишечного содержимого, способствует мальдигестии, мальабсорбции. Характерны частые поносы со стеатореей, гиповитаминозами, метаболическими нарушениями, водноэлектролитным дисбалансом, дегидратацией организма, а, в дальнейшем - недостаточностью пищеварения и потерей массы тела.

35.6. Нарушения тонуса и моторики желудка

Гипертонус и гиперкинезия желудка определяются при гипертрофических гастритах и гастродуodenальных язвах, сопровождающихся, как правило, гиперсекрецией и гиперхлоргидрией. Воспалительный процесс в слизистой желудка повышает возбудимость интрамуральных сплетений, особенно подслизистых, с усилением вагусных эффектов. Моторика желудка при этом повышена. Радиологически желудок имеет форму крючка, его объем уменшен. Перистальтические волны большой амплитуды, быстрые и частые.

Гипотония и гипокинезия желудка наблюдаются при атрофическом гастрите, гастроптозе, повышенном содержании жира в пище, конституционально - у астенических людей, при малоподвижном образе жизни с монотонным режимом питания, что угнетает моторную функцию желудка. Также понижение тонуса желудка может развиться в результате гиперсекреции кишечником вазоактивного (ВИП) и гастроингибирующего (ГИП) пептидов и секретина. Проявляется гастроезофагальным рефлюксом и изжогой.

Ранний посталиментарный сидром – *dumping*. Синдром *dumping* чаще всего развивается после частичной гастрэктомии. В послеоперационном периоде этот синдром, примерно в 50% случаев, является транзиторным, быстро исчезая, и только в 10% случаев он представляет собой серьезную послоперационную проблему. Ранние проявления могут сочетаться с поздней посталиментарной гипогликемией. После ваготомии с антреktомией или операции дренирования, синдром отмечается примерно в 14 – 35% случаев. Объем резекции и тип анастомоза влияют на частоту возникновения демпинг-синдрома. Так, отмечено, что после анастомоза по Бильрот II данный синдром возникает в три раза чаще. Как правило, демпинг-синдром появляется через 3 - 4 недели

после опреационного вмешательства и длится несколько дней или недель, реже - месяцы и годы.

Инициирующим фактором этого синдрома является нарушение функции привратника как следствие резекции или операции дренирования, что способствует быстрой эвакуации пищи в проксимальный сегмент тощей кишки и развитию ряда сердечно-сосудистых, вазомоторных и желудочно-кишечных рефлексов. В нормальном состоянии пилорический сфинктер регулирует прохождение пищи из желудка в кишечник и предупреждает гиперосмолярную нагрузку на двенадцатиперстную и тощую кишку. В случае гастрэктомии с гастро-еюнальным анастомозом удаляется пилорический сфинктер, что приводит к быстрому поступлению гипертонической жидкости в тощую кишку, ее растяжению с инициацией вегетативных рефлексов, а также обуславливает быструю фильтрацию (по механизму осмоса) внутрисосудистой жидкости в просвет кишечника с последующей гиповолемией и гемоконцентрацией.

Другой возможный патогенетический механизм состоит в высвобождении вазоактивных веществ (серотонина, брадикинина), которые вызывают сосудодвигательные реакции. Другими важными факторами в патогенезе демпинг-синдрома могут служить посталиментарная гипокалиемия и ранняя посталиментарная гипергликемия.

Демпинг-синдром проявляется гиповолемией, артериальной гипотензией, тахикардией, иногда наблюдается обморок, избыточное потоотделение, гиперемия кожи (благодаря выделению серотонина), боли в эпигастральной области, тошнота, рвота понос. Эти нарушения возникают через несколько минут после приема пищи и исчезают через 20-60 минут. В большинстве случаев возможно спонтанное улучшение или после урегулирования режима питания.

Гастроэзофагеальный рефлюкс. Чаще возникает вследствие нарушений тонуса и моторики желудка или представляет собой вариант нормы (у грудных детей или у взрослых). При этом он проявляется ретроградным поступлением желудочного содержимого в пищевод.

Основной причиной гастроэзофагального рефлюкса служит резекция дистального пищеводного сфинктера с нарушением эзофаго-гастральных антирефлюкс-механизмов, к которым присоединяется и недостаточность пилорических антирефлюкс-механизмов.

Клинически рефлюкс проявляется изжогой и регургитацией кислого или горького содержимого желудка.

Последствия гастроэзофагального рефлюкса зависят от повреждающего воздействия компонентов желудочного содержимого (HCl , пепсин, соли желчных кислот и панкреатические ферменты), которые могут вызвать пептический эзофагит, язву пищевода, стеноз, а также устойчивость его слизистой оболочки к пептическому действию желудочного сока, обеспечиваемой многослойным плоским эпителием.

Агрессивными факторами для пищевода являются поступающие ретроградно (из желудка) жидкости. При высокой концентрации HCl pH в полости пищевода может снижаться (< 2) и этим вызвать повреждение его слизистой оболочки. Таким образом, частота возникновения эзофагита имеет тенденцию к росту у лиц с гиперсекрецией и гиперацидностью желудочного сока.

Наличие в рефлюиющей жидкости пепсина при $pH = 2,0$ усиливает его протеолитическое действие до максимума и, соответственно, его агрессивные свойства. Соли желчных кислот также потенцируют повреждающие эффекты соляной кислоты и пепсина, так как увеличивают проницаемость мембран клеток слизистой оболочки пищевода для ионов водорода. Патогенную роль, возможно, играют и панкреатические ферменты.

Защитные факторы множественны и очень эффективны. Устойчивость пищеводного эпителия к повреждению относительно низкая, в то время как глубокие слои намного устойчивее, что объясняет относительно малую частоту появления язв и перфораций пищевода. Секреторная функция пищевода и его способность нейтрализовать

желудочную кислотность низка, зато слизистая пищевода, как и слизистая желудка, непроницаема для ионов водорода, что служит важным защитным механизмом.

Компоненты слюны, бикарбонат и сульфатные полисахариды нейтрализуют HCl и инактивируют пепсин, выполняя, таким образом, защитную функцию. Другой весьма эффективный защитный механизм состоит в уменьшении времени контакта слизистой пищевода с рефлюированной жидкостью путем усиления вторичных перистальтических волн, которые быстро возвращают рефлюирующую жидкость в желудок. Значение данного защитного механизма подтверждается тем, что у пациентов с рефлюкс-эзофагитом, как правило, присутствуют и нарушения моторики дистального отдела пищевода, обусловленные некоторыми патологическими процессами как, например, прогрессирующий системный склероз, диабетическая нейропатия и др., при которых перистальтика пищевода очень вяла и неэффективна в качестве механизма очищения.

Морффункциональным гастроэзофагальным антирефлюкс-механизмам принадлежит фундаментальная роль в реализации физиологических функций дистального эзофагального сфинктера, при наличии внешнего положительного градиента давления на протяжении гастроэзофагального сужения. Среди этих механизмов важная роль отводится факторам механической резистентности: кардиоэзофагальный угол, диафрагмально-пищеводную связку, диафрагмальный клапанный механизм, связки большой кривизны желудка, розетка, образованная складками слизистой желудка, околопищеводное давление внутрибрюшного сегмента и др.

Современные исследования отмечают, что главная роль в предупреждении гастроэзофагального рефлюкса принадлежит пищеводному сфинктеру, представленному у человека зоной в 2,5 см, расположенной у перехода пищевода в желудок. Эта зона, не выделяемая анатомически, в условиях покоя характеризуется наличием тонического сокращения, обеспечивающего, в норме, давление в 12-30 мм рт.ст., превышающего внутрибрюшное давление, которое и противостоит рефлюксу.

Идиопатический гастроэзофагальный рефлюкс – является результатом первичного нарушения функции дистального пищеводного сфинктера. Были выделены следующие механизмы функциональных нарушений этого сфинктера:

- 1) несостоятельность сфинктера в покое, что связано с некоторыми нарушениями функциональных особенностей круговой мышцы сфинктера;
- 2) снижение давления на уровне дистального сфинктера пищевода;
- 3) возможное существование неизвестного механизма.

Вторичный гастроэзофагальный рефлюкс может быть выявлен как в норме, так и при некоторых патологических состояниях, как склеродермия, после хирургических вмешательств на кардиальном отделе желудка (кардиопластика), верхняя полярная гастрэктомия, стволовая ваготомия; диабетическая и алкогольная нейропатия предопределяют поражения вегетативной системы с нарушением моторики пищевода, иногда с нарушениями функции дистального пищевода.

Беременность, в особенности ее последний триместр, в 30-50% случаев сопровождается изжогой, гастроэзофагальным рефлюксом в связи с гипотонией дистального сфинктера пищевода.

Основным проявлением гастроэзофагального рефлюкса является изжога, сопровождаемая загрудинными болями. Употребление щелочных веществ обычно приводит к исчезновению изжоги. Регургитация кислой или горькой жидкости в ротовую полость, сопровождаемая кашлем, может спровоцировать попадание жидкости в дыхательные пути.

35.7. Желудочный химостаз. Дуодено-гастральный рефлюкс

Задержка эвакуации пищи из желудка с последующим стазом является самым частым проявлением нарушения моторики желудка, вызванного нарушениями тонуса и перистальтики желудка или наличием функционального или анатомического препятствия на уровне привратника.

Самой частой причиной расстройств двигательной функции желудка является хирургическая ваготомия. Все типы ваготомии нарушают моторику желудка.

Запаздывание эвакуации желудочного содержимого может быть вызвано и другими факторами, такими как интенсивная боль (почечная или печеночная колика), хирургические вмешательства или травмы живота, воспалительные процессы (панкреатит, аппендицит, перитонит и др.). Подобный эффект могут иметь и водно-электролитные нарушения при диабете, поражениях печени, хронической почечной недостаточности, болезнях центральной нервной системы (опухоли головного мозга, полиомиелит, табес и др.).

Двигательные дисфункции желудка наблюдаются также при язве желудка различной локализации, причем локализация язвенного дефекта на уровне тела желудка приводит к запаздыванию эвакуации твердой пищи, тогда как жидкую пищу эвакуируется нормально.

Нарушениям моторики желудка с последующим застоем пищи, наряду с секреторными нарушениями и дуодено - гастральным рефлюксом, принадлежит важная роль в возникновении и развитии язвы желудка.

Механическая обструкция привратника также способствует затруднению эвакуации желудочного содержимого. В неонатальном периоде обструкция пилорического отдела является следствием гипертрофии циркулярного слоя мышц пилорического отдела и фиброзного утолщения подслизистой - гипертрофический стеноз новорожденного. Поражение проявляется рвотой после кормления, что приводит к нарушениям водно-электролитного обмена и питания ребенка. Причина гипертрофии окончательно не установлена. Предполагается, что она является компенсаторной рекацией на дисфункцию мускулатуры антравального отдела. У взрослых пилоростеноз возникает как следствие язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, рака желудка, рубцевания повреждений, вызванных щелочами, внешних спаек, инфильтративных новообразований (особенно поджелудочной железы), воспалительных повреждений.

Пилоростеноз проявляется болями, которые стихают после обильной рвоты с большим содержанием жидкости, иногда - с пищевой, принятой накануне. Повторная рвота приводит к дегидратации, гипокалиемии, экскреторному алкалозу, гиперазотемии. В фазе атонии расширенный желудок неспособен сокращаться, радиологически выглядит как мешок, атоничен, наполнен жидкостью и остатками пищи.

Дуодено-гастральный рефлюкс иногда обусловлен неспособностью пилорического сфинктера препятствовать ретроградному току дуodenального содержимого в желудок, что имеет важное значение в патогенезе хронического гастрита и язвы желудка. Ретроградный ток дуоденального содержимого в желудок также может быть следствием язвы желудка (результат несинхронного сокращения двенадцатиперстной кишки и антравальной части желудка, или быстрого сокращения двенадцатиперстной кишки). Среди агрессивных компонентов дуоденального содержимого, способных повреждать слизистую желудка, выделяют соли желчных кислот, ферменты поджелудочной железы.

35.8. Тошнота. Физиологическая и патологическая рвота

Тошнота является ощущением, специфическим для человека, и не поддается точному определению. Термин имеет патофизиологический, психологический и литературный смысл.

Этиология. Существует группа факторов, способных вызвать данное ощущение, такие, как стимуляция лабиринта, неприятные воспоминания, боль и др.

Патогенез. Часто тошнота сопровождается гиперсаливацией, слезотечением и другими вегетативными явлениями (головокружение, мидриаз, тахикардия, глубокое, частое и нерегулярное дыхание). В то же время происходит угнетение перистальтики желудка, дуодено-жеunalный тонус повышается, способствуя дуодено-гастральному рефлюксу. Таким образом, происходит скопление дуодено-желудочного содержимого в области тела и дна желудка, на фоне сокращения в области углового изгиба. Эти сокращения предшествуют выбросу пищевых масс, являясь, фактически, спастическими дыхательными и abortивными движениями с закрытым надгортанником, они

характеризуются дивергенцией дыхательных движений мускулатуры грудной клетки и диафрагмы с сокращениями мускулатуры живота на вдохе. Во время этих движений, пилорический отдел желудка сокращается, а проксимальный расслабляется. Таким образом, желудочное содержимое направляется ретроградно в пищевод.

Рвота представляет собой форсированную эвакуацию желудочно-кишечного содержимого через рот. Может носить физиологический, защитный или патологический характер.

Защитная рвота. Защитное значение рвоты состоит в удалении из пищеварительного тракта вредных веществ эндо- или экзогенного происхождения. Такая рвота характерна для пищевых отравлений, наблюдается при избыточном накоплении токсических продуктов в организме, при печеночной, почечной недостаточности, употреблении некоторых лекарств и др.

Патологическая рвота является следствием некоторых моторных, метаболических, нервных нарушений или обструкции пищеварительного тракта на разных уровнях. Хотя этиологические факторы, способные вызвать рвоту, множественны, пусковым механизмом рвоты служат рефлексы, реализуемые на уровне ствола мозга, что определяет рвотный акт как интегральное соматовисцеральное явление.

Патогенез. Рвота включает комплекс нейромышечных феноменов, которые могут быть воспроизведены экспериментально. У животных электрическая стимуляция бульбарной зоны вызывает рвоту, а разрушение этой зоны делает животное невосприимчивым к рвотным стимулам. Так, было установлено, что рвотный центр находится в дорсолатеральном отделе данной зоны, а ретикулярная формация расположена вблизи дыхательного, сосудодвигательного, центров, центра слюноотделения и дефекации; с этими ядрами рвотный центр образует нейрональные связи. Стимуляция бульбарного рвотного центра происходит под действием повышенного внутричерепного давления, при травмах черепа, опухолях головного мозга, менингитах. Рвоте, вызванной прямой стимуляцией бульбарного центра, не предшествует тошнота, а участие вспомогательных мышц незначительно - т.н. «фонтанная рвота».

Наиболее часто рвота вызывается рефлекторно, посредством импульсов, исходящих из рецепторной зоны; далее стимулы по аfferентным путям достигают бульбарного рвотного центра.

Имеются следующие рецепторные зоны, реализующие рвотный рефлекс:

1) хеморецепторная пусковая зона (Chemoreceptive Trigger zone – CTZ), расположена рядом с рвотным центром, на уровне дна IV желудочка; эта зона непосредственно стимулируется веществами, присутствующими в крови или ликворе (хроническая почечная недостаточность с уремией, диабетический ацидоз, экзогенные токсические вещества и некоторые медикаменты, такие как апоморфин, наперстянка, цитостатики). Разрушение этой зоны угнетает центральный компонент рвотного рефлекса. Этот же центр обуславливает рвоту при кинетозах;

2) рецепторы, расположенные во внутренних органах (желудочно-кишечный тракт и его железы, желчные протоки, сердце, почки и мочеточники, половые органы, брюшина) и чувствительные к механическим или химическим стимулам. Экспериментально этот механизм можно воспроизвести путем перорального применения сульфата меди, который вызывает рвоту благодаря раздражению периферических рецепторов желудочно-кишечного тракта;

3) супрабульбарные нервные структуры (центральная лобная доля, диэнцефальная зона и др.), которые опосредуют действие некоторых психогенных стимулов (эмоции, боль, неприятные зрелища, вид крови, непереносимые запахи), лабиринтных импульсов (морская, воздушная болезнь и др.).

Эфферентными являются соматовисцеральные пути, представленные диафрагмальными нервами, спинальными нервами (межреберные мышцы и мышцы живота), черепномозговыми нервами (мышцы глотки, мягкого неба и др.), блуждающим нервом (глотка, горло, пищевод, кардиальный отдел, желудка и др.), а также симпатическими нервами.

Рвота, обычно, сопровождается гиперсаливацией, расширением зрачков, одышкой, нарушениями ритма сердца, антиперистальтикой кишечника, дефекацией.

Последствия рвоты. Рвота, независимо от механизмов ее развития, сопровождается потерей желудочно-кишечного содержимого, состоящего из пищи и пищеварительных соков. В случае массивной и повторной рвоты развиваются тяжелые нарушения водно-электролитного обмена и кислотно-щелочного состояния. Так, гипокалиемия является следствием недостаточного потребления калия с пищей, а также потерь пищеварительных соков, богатых калием. Потери калия вызывают вторичные премещения ионов; для компенсации гипокалиемии осуществляется выход K^+ из клеток, а взамен в клетку поступает H^+ , что, наряду с другими механизмами, приводит к метаболическому алкалозу.

Недостаток калия, в сочетание с алкалозом нарушает почечную реабсорбцию Na^+ и K^+ , увеличивая их выделение с мочой. Потери Na^+ активируют систему «ренин-ангиотензин-альдостерон», что еще более усугубляет выделение калия через почки одновременно с усилением реабсорбции натрия в дистальных канальцах. В случае, когда этот «порочный круг» существует долгое время, появляются морфологические изменения в канальцах почек, сходные с изменениями, выявленными при калиевической нефропатии.

Алкалоз вызывается множественными механизмами. Потери желудочного сока с высокой концентрацией ионов водорода, снижение внеклеточного объема жидкости и гипокалиемия с перемещением ионов H^+ внутрь клеток, являются основными факторами, вызывающими метаболический алкалоз. Недостаток натрия при этом обусловлен потерей этого иона с пищеварительными соками, к которой присоединяются и почечные потери. Эти изменения приводят к гипонатриемии, артериальной гипотензии, уменьшению объема крови, гемоконцентрации и активации системы «ренин-ангиотензин-альдостерон». Уровень ренина и альдостерона в плазме повышается, тогда как чувствительность к прессорным влияниям снижается. Почечный кровоток и объем клубочковой фильтрации снижаются, увеличивается содержание креатинина в крови.

35.9. Нарушения защитных (противоязвенных) функций желудка

Ульцерогене в желудке и двенадцатиперстной кишке

Язвенная болезнь представляет собой самопреваривание слизистой оболочки желудка собственным пепсином в присутствии соляной кислоты вследствие нарушения равновесия между агрессивными факторами и факторами защиты, противостоящими агрессии.

Агрессивные факторы:

- а) гиперсекреция соляной кислоты;
- б) локальная бактериальная инфекция из группы *Helicobacter pylori*;
- в) условно агрессивные факторы.

Защитные факторы:

- а) неактивный слой слизи и бикарбонатов;
- б) слой эпителиальных клеток желудка и энтероцитов, которые активно продуцируют муцин и бикарбонаты;
- в) микроциркуляторное русло слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки;
- г) регенеративная способность слизистой.

Гиперсекреция соляной кислоты является главным патогенетическим фактором гастродуodenального ульцерогенеза. Этому способствуют:

- генетически обусловленное увеличение числа париетальных клеток (наследуется аутосомно-доминантно);

- гиперпепсиногенемия, гиперсекреция гастринома;

- вагальный гипертонус, в сочетании с очень высоким уровнем базальной секреции соляной кислоты; эти влияния могут быть уменьшены использованием антихолинергических средств или ваготомии;

- повышенная чувствительность париетальных клеток к гастрину или вагальным стимулам;

- гипергастринемия (например, синдром Золлингера-Эллисона);

- избыточная стимуляция секреции HCl, наблюдавшаяся у больных с язвой двенадцатиперстной кишки;

- избыток пепсина, оптимальная активность которого отмечается при pH = 2,0-3,3;

- гиперпепсиногенемия-1 выше 130 мг/литр (пепсин-1 является самым агрессивным и оказывает наиболее сильное муколитическое действие); пепсин-1 служит генетическим маркером, который наследуется аутосомно-доминантно, что проявляется гиперацидностью, повышением его плазматической концентрации и развитием поверхностного гастрита;

- нарушение соотношения между секрецией кислого желудочного сока и щелочным дуоденальным содержимым;

- нарушение состава слизистой оболочки эпителия желудка, а именно, снижение содержания мукогликопротеидов, которые участвуют в reparативных процессах слизистой; эти мукогликопротеиды, обозначаемые как желудочный сурфактант, покрывают тонким слоем слизистую оболочку желудка и защищают ее от агрессивных факторов.

Helicobacter Pylori (НР) представляет собой агрессивный бактериальный фактор, который участвует вульцерогенезе желудка и двенадцатиперстной кишки. НР представляет собой вид, микробов адаптированных к кислой среде и к особенностям слизистой оболочки желудка, где он обитает, включая островки желудочной метаплазии в пищеводе и двенадцатиперстной кишке; попадает в организм *per os* с пищей и, чаще, с водой.

НР имеет жгутики, что обеспечивает ему подвижность и прохождение через слой слизи. Он специфически прикрепляется к липидным структурам мембран клеток слизистой оболочки желудка. Факторами его патогенности являются ферменты и цитотоксины, которые он секreteирует. Патогенные ферменты, синтезируемые и выделяемые НР, - уреаза (расщепляет мочевину, которая выделяется через слизистую желудка, образуя аммиак, угнетающий цикл трикарбоновых кислот и аэробный метаболизм клеток; присутствие аммиака выполняет защитную роль для микробово путём ощелачивания среды; фосфолипаза А и протеаза растворяют слизь и апикальную мембрану клеток слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки).

Вакуолизирующий цитотоксин имеется у 65% НР и способствует образованию вакуолей в клетках слизистой оболочки. Колонии НР, выделенные у больных с язвой двенадцатиперстной кишки, практически все являются секреторами вакуолизирующего цитотоксина.

НР вызывает язвенный дефект путём прямого действия на клетки слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки, что сопровождается воспалительным процессом, а также агрессивной секрецией соляной кислоты и пепсина.

Воспаление слизистой оболочки желудка поддерживается также действием цитопатогенных токсинов и медиаторов воспаления, таких, как клеточный активирующий фактор, лейкотриен B4 и фосфолипаза A₂. Эти медиаторы обладают хемотаксическими и цитотоксическими свойствами, индуцируют миграцию нейтрофилов и моноцитов в слизистую антрального отдела желудка, вызывая активное воспалительное повреждение. Избыток нейтрофилов и моноцитов усиливает повреждение слизистой путём интенсивного образования ими свободных кислородных радикалов.

Непрямой ульцерогенный механизм НР состоит в увеличении секреции соляной кислоты и пепсина. У больных с язвой двенадцатиперстной кишки (HP^+) выявляется гипергастринемия, которая способствует гиперацидности.

Прямыми условно агрессивными факторами ульцерогенеза считаются также липаза и желчь. Желчь содержит желчные кислоты, гипертонические растворы различных химических комплексов, олеиновую кислоту, которая обладает повреждающим действием на слизистую желудка. В случае частых рефлюксов желчи в антравальный отдел желудка могут развиваться его повреждения. Дуодено-гастральный рефлюкс желчных кислот вызывает "гастрит от рефлюкса желчи", характеризующийся множественными эрозиями желудка и диффузными кровотечениями. Ульцерогенный механизм, в данном случае, обусловлен повреждающим действием желчных кислот (дезоксихолевая кислота, ксенодезоксихолевая и холевая кислоты); изолецитин, образующийся из лецитина под действием бактерий также обладает выраженным муколитическим действием.

Условно - агрессивными экзогенными факторами ульцерогенеза могут служить нестероидные противовоспалительные средства, стероиды, этанол, никотин и др. Никотин и другие компоненты табачного дыма вызывают вазоконстрикцию на уровне микроциркуляторного русла слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, ослабляя, таким образом, её устойчивость к действию агрессивных факторов и угнетая репаративные процессы. В то же время никотин снижает секрецию бикарбонатов поджелудочной железой, что также ослабляет защиту слизистой от действия ульцерогенных факторов.

Появлению язвы желудка и двенадцатиперстной кишки способствуют некоторые хронические заболевания, такие как поражения лёгких, цирроз печени, почечная недостаточность и др. При патологии лёгких устанавливается системный ацидоз, с вовлечением и стенок желудка. При циррозе печени, почечной недостаточности снижается градиент pH между просветом желудка и эпителиальными клетками из-за усиления обратной диффузии ионов водорода в слизистую.

Нарушения в системе защитных факторов представляют собой второй важный патогенетический механизм ульцерогенеза. Защита слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки от агрессивных факторов является результатом сложного комплекса физиологических и анатомических механизмов, способных защищать гастро-дуodenальную слизистую от агрессивного влияния соляной кислоты, секретируемой в избытке.

Неактивный слой слизи и бикарбонатов представляет первую линию защиты. Он является слизисто-бикарбонатным барьером в виде слоя толщиной 0,2-0,5 мм, покрывающего апикальную мембрану эпителиальных клеток около 98% внутренней поверхности желудка и двенадцатиперстной кишки. В желудке слизь секreтируется слизистыми клетками, а в двенадцатиперстной кишке - слизистыми клетками и железами Брюннера.

Важной функцией слизи является защита слизистой желудка и двенадцатиперстной кишки путём образования желатинозного вязкого слоя, препятствующего обратной диффузии ионов водорода. Слизь имеет функцию смазывания слизистой. Кроме того, на поверхности слизистой оболочки обращенной к просвету, имеется тонкий слой фосфолипидов, а в слое слизи присутствуют мицеллы фосфолипидов с гидрофобными свойствами; все это препятствует действию повреждающих и агрессивных факторов, которые в большинстве своём водорастворимы. Синтез слизи локально стимулируется простагландинами Е, холецистокинином и секретином, а также холинергическими влияниями.

Вторая линия защиты слизистой оболочки желудка расположена на внутренней ее поверхности, между апикальной мембранный клеток слизистой желудка и внутренней поверхностью слоя слизи. Она представлена непрерывной секрецией анионов HCO_3^- , обеспечивающих на поверхности слизистой $\text{pH}=7$, по сравнению с $\text{pH}=2$ в просвете желудка, и $\text{pH}=5$ на поверхности слоя слизи.

Секреция ионов HCO_3^- в желудке осуществляется слизистыми клетками, а в слизистой двенадцатиперстной кишки - обкладочными клетками. Бикарбонатный ион образуется внутри клеток под влиянием карбоангидразы, которая катализирует реакцию между CO_2 (продукт местного метаболизма) и H_2O . Объем базальной секреции HCO_3^- равен 400 мЭкв/час. Стимуляция секреции бикарбоната осуществляется вагальными стимулами, а местно - простагландином E_2 и кишечным вазоактивным пептидом.

Таким образом, слизистая оболочка обеспечивает следующие защитные механизмы:

- 1) концентрирует и задерживает ионы HCO_3^- на поверхности париетальных клеток в неактивном слое, препятствуя, таким образом, диффузии их в просвет желудка;
- 2) препятствует контакту покровных клеток с пепсином и желудочной липазой; обволакивает кусочки пищи, защищая, таким образом, слизистую желудка от раздражающего воздействия;
- 3) частично нейтрализует ионы водорода при помощи гликопротеинов, заряженных отрицательно, и пептидов слизистой;
- 4) захватывает бактерии, попавшие в просвет желудка и двенадцатиперстной кишки.

Третья линия защиты эпителия желудка и двенадцатиперстной кишки обеспечивается микроциркуляторным кровеносным руслом. Интенсивный кровоток обеспечивает эпителиальные клетки кислородом, питательными веществами и способствует восстановлению буферных систем, без которых клетки не в состоянии секретировать HCO_3^- и слизь. В то время как увеличение желудочной секреции значительно усиливает местный кровоток и, соответственно, защиту от агрессивных факторов, снижение кислотности желудочного сока уменьшает местный кровоток и слизистая становится более восприимчивой к действию агрессивных факторов.

Клеточная защита эпителия желудка обеспечивается арахидоновой кислотой в качестве субстрата для синтеза простогландинов PGs и лейкотриенов. Эти вещества способны стимулировать продукцию HCO_3^- и слизи, улучшают микроциркуляцию в гастро-дуodenальной слизистой, препятствуют обратной диффузии ионов водорода из просвета желудка в эпителиальные клетки, стимулируют замещение повреждённого эпителия. Так же, PGs усиливает капиллярно-интерстициальную фильтрацию, что приводит к разбавлению токсических веществ в тканях стенки желудка, обеспечивая ещё один механизм защиты слизистой желудка.

Сходное действие оказывают и другие эндогенные факторы (глютатион, монооксид азота) и экзогенные (антациды, препараты висмута и др.).

35.10 Нарушения функций поджелудочной железы

Панкреатическая секреция. Роль панкреатического сока в пищеварении очень важна. За 24 часа секретируется около 1500-4000 мл бесцветного водянистого изотонического панкреатического сока, с плотностью 1007-1012, обратно пропорциональной объему секреции, с pH равным 7,0-9,0. Катионный состав панкреатического сока постоянен: Na^+ - 139-143 мЭкв/л, K^+ - 6-9 мЭкв/л, Ca^{2+} - 1,7-2,3 мЭкв/л, тогда как, анионный состав варьирует. В период секреции ион HCO_3^- секreтируется в избытке, достигая концентрации 140 мЭкв/л, что поддерживает щелочную реакцию панкреатического сока. Концентрация HCO_3^- и Cl^- изменяются, в зависимости от объема секреции, но сумма этих анионов постоянна и, приблизительно, равна сумме плазматических катионов. Основная роль секреции электролитов состоит в нейтрализации кислого желудочного содержимого, эвакуируемого в двенадцатиперстную кишку.

Протеолитические ферменты, секreтируемые в форме неактивных предшественников и активируемые в просвете кишечника, представлены эндопептидазами (трипсин, химотрипсин А и В, эластаза, коллагеназа, которая специфически действует на пептидные связи внутри полипептидной цепи), экзопептидазами (карбоксипептидаза А и Б, аминопептидазы, которые отщепляют аминокислоты, локализованные на концах полипептидных цепей) и нуклеазами (рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, которые разрывают связь фосфорного эфира рибозы или дезоксирибозы из нуклеопротеидов).

Трипсин секретируется в форме профермента трипсингена, активируемого в физиологических условиях при контакте с энтерокиназой, выделяемой микроворсинками энteroцитов. Регуляция дуоденальной активности трипсина контролируется также образованием или разрушением комплекса трипсина с белком - ингибитором (ингибитор Казал), секретируемым поджелудочной железой совместно с трипсином.

Химотрипсин также секретируется в форме проензима - химотрипсингена, который активируется трипсином.

Коллагеназа является протеолитическим ферментом, который гидролизует около 3% пептидных связей коллагена на уровне пролина, гидроксипролина и глицина. Фермент секретируется в неактивной форме и активируется трипсином.

Эластаза вырабатывается поджелудочной железой в форме проэластазы, активируется в двенадцатiperстной кишке трипсином и энтерокиназой. Эластаза имеет решающее значение в расщеплении эластических волокон.

Липолитические ферменты поджелудочной железы представлены липазой, фосфолипазой (лецитиназой) и холестеролэстеразой. Липаза, секретируемая в активной форме, действует только на эмульгированные жиры, в нисходящем порядке на три-, ди- и моноглицериды, гидролизуя, преимущественно, первичные эфирные связи в присутствии желчных кислот и кальция. Действие липазы зависит от природы жирных кислот из состава липидов, подвергающихся их воздействию

Скорость гидролиза максимальна для жирных кислот с 4-мя атомами углерода. Параллельно с удлинением углеродной цепи активность липазы снижается и стабилизируется при наличии в цепях более 12 атомов углерода. Гидролиз достигает стадии диглицеридов и моноглицеридов, которые позже будут образовывать сложные мицеллы. Липаза более активна в щелочной среде, но оптимальный pH варьирует в зависимости от субстрата. Активность панкреатической липазы очень высока; одна молекула фермента может гидролизовать 300000 молекул субстрата за 1 минуту.

Гликолитические ферменты поджелудочной железы представлены амилазой, которая расщепляет крахмал на декстрины и мальтозу. Амилаза вырабатывается на уровне гранул ацинозных клеток и секретируется в активной форме. Она гидролизует 1-4- α – гликозидные связи полисахаридов (крахмал и гликоген), действуя как в середине, так и на концевых частях цепей, являясь одновременно эндо- и экзоамилазой. Оптимальное действие панкреатической амилазы осуществляется при pH= 6,5-7,2.

Причины нарушений секреции поджелудочной железы следующие: резекция желудка с гастро-энтероанастомозом, недостаточность секретина в случае ахлоргидрии, дуodenиты, нейрогенное угнетение функции поджелудочной железы (ваготомия, отравление атропином), аллергические поражения поджелудочной железы, интоксикации фосфором, свинцом, ртутью, кобальтом, инфекции (брюшной тиф, паратиф, туберкулёз), опухоли поджелудочной железы, обтурация или сдавление протока поджелудочной железы.

Резекция желудка с гастроэнтероанастомозом уменьшает кислую секрецию желудка и секретина - гормона, ответственного за гидрокарбонатную секрецию поджелудочной железы.

Ваготомия понижает чувствительность слизистой оболочки кишечника к физиологическим пищевым раздражителям, уменьшает выделения секретина как следствие гипо- или анацидности желудка.

Нарушения панкреатической секреции могут быть обусловлены снижением массы секреторной паренхимы при атрофии и ациноканаликулярном склерозе. Это может происходить в случае самопреваривания железы при аномальной активности ферментов в поджелудочной железе с последующими острыми воспалительными повреждениями, некрозом и паренхиматозными кровотечениями (острые пакреатиты) или повторными, подострыми воспалительными поражениями железы, которые определяют

прогрессирующее разрушение экзокринной части паренхимы и замещение её соединительной тканью (хронические панкреатиты).

Недостаток панкреатического сока оказывает неблагоприятное действие на пищеварение. В таком случае пища расщепляется лишь частично кишечной липазой. Большая часть жиров (60-80%) не переваривается в кишечнике и выделяется с каловыми массами - стеаторея. Снижение или отсутствие трипсина в панкреатическом соке нарушает расщепление белков на 30-40%), что определяется наличием в каловых массах непереваренных мышечных волокон - креаторея.

В отсутствии панкреатической амилазы становится невозможным переваривание полисахаридов (крахмала, гликогена), что проявляется наличием в каловых массах зёрен крахмала.

Недостаток панкреатического сока влияет также на кишечную абсорбцию жиров, белков, витаминов. Конечным результатом недостаточности экзокринной функции поджелудочной железы является мальдигестия, мальабсорбция и мальнутриция.

Аутолиз поджелудочной железы представляют собой некротически-геморрагическое или отёчное воспаление железы. Геморрагический панкреатит является неотложным состоянием и требует интенсивного лечения. В качестве этиологических факторов выступают: холелитиаз, состояния после операции на органах брюшной полости, проникающие или непроникающие травмы живота, пенетрация пептической язвы в поджелудочную железу, инфекции (брюшной тиф, скарлатина, менингит), инфекционный гепатит, опухоли с метастазами в поджелудочную железу, обструкция крупных протоков паразитами и др.

Основным звеном патогенеза является выход панкреатического сока из протоков поджелудочной железы в её железистую паренхиму и преждевременная, внутрижелезистая, активация протеолитических и липополитических ферментов. Проникновение панкреатического сока в железистую паренхиму происходит при повышении проницаемости ацинусов или при разрыве экскреторных поддольковых канальцев, а также при ишемии и тканевом некрозе.

Начальное повреждение локализовано на уровне эпителия канальцев. Вследствие чего секретируемые ферменты выходят в интерстиций, вызывая воспаление - отёчный панкреатит. Позже активные ферменты повреждают паренхиматозно-сосудистый барьер, вызывая, таким образом, геморрагический некроз клеток поджелудочной железы. Вазомоторные нарушения (вазоплегия, системная артериальная гипотензия) поддерживаются и усиливаются активацией систем «калликреиноген-калликреин» и «брадикининоген-брадикинин» с развитием синдрома диссимилированного внутрисосудистого свёртывания крови, который замыкает порочный круг, усугубляя ишемически-некротические повреждения. Высвобождение и активация трипсина вызывает последующую активацию эластазы, фосфолипазы и липазы. Эластаза расщепляет фибрин, инсулин и эластин средней оболочки сосудистой стенки, вызывая, таким образом, кровотечение. Фосфолипаза А трансформирует лецитин в изолецитин, который, в свою очередь, обуславливает разрушение клеточных мембран.

Процесс диффузии панкреатического сока в кровоток осуществляется в 5 этапов:

- а) внутрипанкреатический этап;
- б) этап тканевой диффузии;
- в) попадание ферментов в кровеносное и лимфатическое русло;
- г) этап ферментной токсемии;
- д) замедление патологического действия ферментов.

Из околоацинарных пространств панкреатический сок имеет несколько путей выхода:

экскреторный канал, гематогенный путь, лимфатический и брыжеечные или лакунарные парапанкреатические пространства. Каналикулярный путь блокируется стенозом и сдавлением канальцев внутри долек, поэтому часть ферментов всасывается в кровеносные или лимфатические сосуды. Частично, панкреатический сок может накапливаться в паренхиме поджелудочной железы в виде интерацинарных «озёр» или подкапсулярных

желатиновых пузырей. Позже, вследствие протеолиза, капсула разрывается и панкреатический сок поступает в перитонеальное пространство и в кровь; попадая в ретроперитонеальное пространство, он вызывает геморрагический стеатонекроз жировой ткани, повреждает почки и надпочечники, вызывает их отёк и геморрагический некроз. В ретроперитонеальном пространстве панкреатический сок повреждает нервные волокна, кровеносные сосуды, мочеточники, опускается в дугласово пространство, подвздошные ямки, чаще в правую, вызывая боли, сходные с болями при остром аппендиците. При этом также поражается поперечно ободочная кишка, с развитием отека и некроза и, возможно, геморрагического отека печени.

Из ретроперитонеального пространства через диафрагмальные отверстия панкреатический сок может заполнять грудную полость и средостение, вызывая перикардит, миокардит, геморрагический плеврит, микроинфаркты базальных сегментов лёгких.

Другим важным фактором в патогенезе острого панкреатита является ферментная токсемия с повреждением практических всех тканей и органов. В мозге отмечаются отёк, дегенерация, миелина, геморрагические очаги и участки некроза в белом веществе. Панкреатическая энцефалопатия сопровождается невропсихическими нарушениями, которые имеют место в тяжёлых случаях острого панкреатита.

Для аутолиза поджелудочной железы характерна острые сосудистая недостаточность - панкреатический коллапс, который быстро переходит в шоковое состояние, проявляющееся прострацией или волнением, похолоданием конечностей, болевым коллапсом, холодным липким потом, характерен нитевидный пульс, артериальная гипотензия. Шок усугубляется энзимемией, водно-электролитными нарушениями, ферментной токсемией и перевозбуждением ЦНС.

Прогноз для жизни серьёзный, при геморрагической форме летальность составляет от 3 до 50% в зависимости от предшествующего состояния больного (возраст, ожирение, сахарный диабет, наличие осложнений и др.).

35.11 Нарушения секреции и выделения желчи

Гипохолия и ахолия

Желчь повышает тонус и перистальтику кишечника, оказывает бактерицидное действие на патогенную кишечную микрофлору, подавляет процессы брожения и гниения в кишечнике. Желчь также участвует в пристеночном пищеварении - создает благоприятные условия для фиксации ферментов на «щеточной кайме» мембран энтероцитов. Помимо этого желчные кислоты стимулируют абсорбционную способность кишечного эпителия.

Гипохолия – означает уменьшение, а ахолия – полное отсутствие желчи в двенадцатиперстной кишке.

Гипохолия возникает при нарушении процессов образования желчи в печени (инфекционные или неинфекционные гепатиты, цирроз печени, дискинезия желчных путей и др.), *ахолия* - при полном прекращении прохождения желчи по желчным протокам (обтурация желчного протока камнями, гельминтами, рубцовый стеноз, внешнее сдавление опухолью панкреаса и др.).

При недостаточности или отсутствии желчи нарушения пищеварения выражаются, преимущественно, в расстройствах полостного пищеварения жиров и их абсорбции; при этом 70-80% жиров выводятся с каловыми массами. Присутствие желчи абсолютно необходимо для действия панкреатической липазы, для поддержания щелочной среды в двенадцатиперстной кишке, что обеспечивает оптимальную активность остальных ферментов. При недостатке желчи существенно нарушается всасывание жирных кислот-процесс, требующий образование водорастворимых комплексов жирных кислот с желчными кислотами. Соответственно, нарушается абсорбция холестерина, жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К), аминокислот и солей кальция. Кроме того, снижается перистальтика кишечника, активируется патогенная микрофлора, усиливаются

процессы брожения и гниения, происходит скопление газов в кишечнике, развивается общая интоксикация, мальдигестия, мальабсорбция и мальнутриция.

Уменьшение всасывания витамина К приводит к геморрагическому синдрому. Гиповитаминоз А проявляется сухостью кожных покровов и слизистых. У детей гипохолиция может способствовать развитию рахита.

35.12 Нарушения функций тонкого кишечника

Тонкий кишечник выполняет многочисленные и сложные функции, среди которых самыми важными являются процессы переваривания и всасывания. Тонкому кишечнику принадлежит фундаментальная роль в процессе пристеночного пищеварения, осуществляющегося при участии ферментов щеточной каймы и внутриэнтероцитарных ферментов, которые гидролизуют олигомеры, полученные в результате действия панкреатических ферментов, до мономеров.

Процессы абсорбции, в основном, происходят в тонком кишечнике. Химус, который проходит через илеоцекальную заслонку, практически не содержит энергогенетических и пластических веществ.

Оптимальное протекание процессов пищеварения и абсорбции нуждается в контакте кишечного содержимого с пищеварительными соками и медленном прохождении химуса через илеоцекальную заслонку, что обеспечивается моторикой тонкого кишечника. Двигательная функция тонкого кишечника характеризуется несколькими типами движений: сегментарными, маятникообразными, перистальтическими сокращениями, движениями кишечных ворсинок и изменениями тонуса.

Сегментарные движения – это кольцевые сокращения, которые разделяют кишечник на сегменты. Следующая серия сократительных колец делит сегменты, формированные ранее, на две половины, в то время как циркулярная мускулатура, находящаяся в состоянии сокращения, расслабляется. Сегментарные движения приводят к перемешиванию кишечного содержимого и облегчению всасывания.

Маятникообразные движения обусловлены эффектом изолированных сокращений продольных волокон, обеспечивая, таким образом, скольжение петель относительно друг друга, что облегчает перемешивание кишечного содержимого. Эти движения делятся 3-7 минут и создают в просвете кишечника давление, равное 5-15 см водного столба.

Полостное пищеварение обеспечивается, преимущественно, панкреатическими ферментами, компонентами желчи и специфическими внутриполостными факторами, так как амилолитическое, протеолитическое и липолитическое действие кишечных сокров, высвобождаемых из слущенных в просвет кишки энтероцитов, очень слабое. Роль энтероцитов в пищеварении осуществляется не в просвете кишечника, а вгнутриклеточно, *in situ*, на уровне апикального полюса энтероцита и «щеточной каймы». Единственный фермент, секрецируемый клетками крипта Liberchun в кишечную жидкость – это энтерокиназа, которая в просвете кишечника активирует трипсиноген, трансформируя его в трипсин.

Поверхность тонкого кишечника значительно увеличивается за счет ворсинок и крипты Liberchun. Она покрыта энтероцитами, бокаловидными клетками, клетками Paneth и эндокринными клетками, входящими в состав системы APUD. Специфическая структурная особенность на уровне апикального полюса энтероцитов, образованного микроворсинками «щеточной каймы», еще больше увеличивает площадь всасывающей поверхности слизистой оболочки, которая достигает 200-500 м².

Кишечные железы секретируют богатую ферментами жидкость – кишечный сок, который завершает переваривание промежуточных продуктов, образовавшихся под действием желудочных и панкреатических ферментов, до простых составных частей, легко абсорбируемых кишечными ворсинками. Секреция кишечного сока составляет примерно 3000 мл/24 часа, в дальнейшем, он почти полностью реабсорбируется. Кишечный сок имеет pH 7,2-7,6, изоосмотичен плазме и содержит Na⁺, K⁺, Ca²⁺ и все анионы в постоянных концентрациях, близких к плазматическим. Концентрация HCO₃⁻ в тощей кишке ниже, чем в плазме, а в подвздошной –

выше. В кишечной жидкости также содержится слизь, секретируемая бокаловидными клетками, небольшие количества плазматических белков и IgA. Большинство ферментов кишечного сока прикреплены к «щеточной кайме» слизистых клеток, где взаимодействуют с пищевыми веществами. Энтероциты содержат протеолитические, липолитические и гликолитические ферменты. Белковые вещества, расщепленные под действием пепсина и трипсина до пептидов, позже гидролизируются кишечными аминопептидазами, которые отщепляют от полипептидной цепи аминокислоту, несущую свободные аминогруппы. Дипептидазы завершают протеолиз посредством разложения дипептидов до аминокислот.

В кишечнике вырабатываются и ферменты, продолжающие расщепление нуклеопротеидов. Попавшие в кишечник нуклеопротеиды под действием фосфатазы трансформируются в нуклеозиды, которые, в свою очередь, расщепляются нуклеозидазой на пуриновые или пиримидиновые основания и пентозы (рибоза и дезоксирибоза).

На «щеточной кайме» кишечных клеток локализуется кишечная липаза, обладающая высокой специфичностью к моноглицеридам.

Кишечная амилаза обладает сходным действием с амилазой слюны и панкреатической амилазой, малтаза расщепляет малтозу на две молекулы глюкозы, лактаза расщепляет лактозу до одной молекулы глюкозы и одной молекулы галактозы, инвертаза (сахараза) расщепляет сахарозу на одну молекулу глюкозы и одну молекулу фруктозы. Сниженный уровень лактазы сопровождается непереносимостью молока.

Стимуляция блуждающего нерва усиливает кишечную секрецию, в то время как симпатические нервы угнетают ее. Дуоденальное пищеварение сопровождается выделением гуморального фактора, названного энтерокринином, который стимулирует кишечную секрецию.

Переваривание съеденных продуктов и всасывание простых продуктов, полученных в результате этого процесса, являются основными функциями тонкого кишечника. До попадания в двенадцатиперстную кишку пища претерпевает незначительные химические изменения; в желудке только начинается пищеварение углеводов и белков, здесь больше происходит физическая подготовка к основному пищеварению, которое осуществляется в тонком кишечнике под действием панкреатического сока (полостное пищеварение), и ферментов, расположенных на уровне мембранных энтероцитов (мембранные пищеварение).

Гистоэнзимологические исследования слизистой кишечника и микроворсинок установили наличие особенно активных ферментных комплексов, которые способны расщеплять сложные компоненты пищи до простых, легко абсорбируемых продуктов. Эти ферменты, расположенные, в частности, на уровне апикального полюса гликокаликса и «щеточной каймы» энтероцитов (верхней 2/3 ворсинок), синтезируются энтероцитами и составляют часть их мембран. Некоторые пищевые ингредиенты, частично расщепленные в просвете кишечника под действием панкреатических ферментов, впоследствии гидролизуются энзимами верхушек энтероцитов, в то время как другие усваиваются почти непереваренными, их переравивание полностью осуществляется ферментами на уровне «щеточной каймы» и гликокаликса.

Продукты, полученные под действием различных пищеварительных гидролаз, впоследствии

почти полностью подвергаются абсорбции в тонком кишечнике через сложную мембрану, состоящую из следующих слоёв: неразмешанный слой жидкости, гликокаликс, покрывающий микроворсинки, мембрана энтероцитов, цитоплазма, боковые и/или базальные части мембранных энтероцитов, межклеточная жидкость, базальная мембрана кровеносного или лимфатического капилляра. У человека, слой воды, имеющий толщину около 1мм, покрывает поверхность энтероцита, выходящую в просвет кишечника и представляет собой барьер для диффузии некоторых растворенных веществ и частиц.

Гликокаликс состоит из гликопротеидных филаментов, выстилающих наружную поверхность апикальной мембраны между и поверх микроворсинок. Гликокаликс ведёт себя как фильтр, в котором продолжаются процессы переваривания питательных веществ в полости кишечника; эти вещества медленно диффундируют к мемbrane энteroцитов вместе с гидролазами просвета кишечника.

Внутриклеточный транспорт жидкостей и растворенных веществ через апикальную мембрану энteroцитов осуществляется посредством множества физико-химических механизмов: пассивная диффузия, облегченная диффузия, активный транспорт.

Кишечная мальсекреция обусловлена центральными и интрамуральными нервными нарушениями, воспалительными процессами (дуоденит, энтерит, колит), пептической язвой двенадцатиперстной кишки.

Кишечная мальсекреция может сочетаться с двигательными нарушениями, кишечной мальдигестией и мальабсорбией, проявляющимися стеатореей, креатореей, мальнугтрицией, гипо- и авитаминозами.

Кишечная мальдигестия представляет собой расстройства полостного и/или пристеночного пищеварения, являясь, таким образом, частью синдрома мальабсорции.

При обычном питании углеводы представлены, в основном, полисахаридами (крахмал и гликоген) - около 50-60%, дисахаридами (сахароза и лактоза) – 30%, моносахаридами (гексозы – глюкоза, фруктоза и пентозы – рибоза, рибулоза и ксилоза) – остальные.

Переваривание крахмала начинается в ротовой полости, продолжается в тонком кишечнике и заканчивается под действием ферментов щеточной каймы, которые гидролизируют полученные олигомеры.

Амилолитическими ферментами являются амилаза слюны и панкреатическая амилаза.

Амилаза слюны начинает гидролиз крахмала в полости рта, продолжая действовать и в просвете желудка, будучи защищенной от действия кислого рН самим съеденным крахмалом. Амилазы слюны имеет большое значение в переваривании крахмала у новорожденных, так как у них секреция амилазы поджелудочной железы существенно снижена, как и у пациентов с хроническим панкреатитом в связи со снижением объема панкреатической амилазы. У взрослых амилазе слюны принадлежит подготовительная роль для последующих этапов переваривания.

Панкреатическая амилаза, фермент с максимальным гидролитическим эффектом в переваривании углеводных макромолекул, действует на внутренние связи крахмала и гликогена, отщепляя амилозу и амилопектин. В дальнейшем, амилаза гидролизует амилозу и амилопектин в мальтозу и мальтотриозу, которые абсорбируются путем котранспорта натрий-глюкоза на краю щеточной каймы энteroцита. Таким образом, происходит концентрация глюкозы в энteroцитах.

Единица котранспорта глюкозы или галактозы связана с дисахаридазами, так как высвобожденные из дисахаридов глюкоза и галактоза сразу же всасываются через базолатеральную мембрану - процесс, не зависящий от осмолярности в просвете кишечника. Фруктоза всасывается путем облегченной диффузии через специфические каналы, не конкурируя с глюкозой и галактозой.

Глюкоза, галактоза и фруктоза, захваченные энteroцитом, выделяются в капилляры portalной системы.

Переваривание и абсорбция белков осуществляются в процессе полостного пищеварения, которое начинается в желудке под действием пепсина, действующего на уровне пептидных связей между ароматическими аминокислотами. Объем желудочного пищеварения незначителен, выделяя максимум 15% потребляемых аминокислот. Этим объясняется тот факт, что лица с ахлоргидрией или резекцией желудка не страдают мальдигестией белков.

Кишечное пищеварение белков происходит под влиянием панкреатических протеаз в несколько, четко разграниченных этапов:

- 1) экзокринная секреция поджелудочной железы;

- 2) полостное переваривание белков, в результате которого образуется 30% аминокислот и 70% олигопептидов, состоящих из 2-6 аминокислот;
- 3) мембранное пищеварение полученных в результате полостного пищеварения дипептидов, трипептидов и олигопептидов на уровне щеточной каймы.

Абсорбция аминокислот в энteroцит происходит через апикальную мембрану путём простой диффузии, облегченной диффузии и с участием «переносчиков», как правило, сопряженных с Na^+ . Транспортеров, связанных с Na^+ , пять и они специфичны для нейтральных, основных и кислых аминокислот.

Абсорбция ди- и трипептидов осуществляется специализированным транспортом путем совместного с H^+ . Аминокислоты, ди- и трипептиды обеспечивают пластические потребности энteroцитов.

Ди- и трипептиды, захваченные энteroцитом, подвергаются гидролизу в цитозольном пространстве, где есть одна трипептидаза и две дипептидазы. Трипептидаза расщепляет трипептид на одну аминокислоту и один дипептид, а аминопептидаза гидролизует дипептиды, высвобождая две аминокислоты. Гидролиз ди- и трипептидов в энteroцитах завершает переваривание белков, превращая их в аминокислоты.

Часть пептидов не подвергается перевариванию пептидазами в цитозоле и поступает в портальный кровоток в неизмененном виде. Печень и скелетные мышцы гидролизуют их при помощи пептид-гидролаз, локализованных в клеточных мембранах. Поскольку внутриклеточные системы транспорта аминокислот отсутствуют, они сразу поступают в системный кровоток.

Аминокислоты, абсорбированные в энteroциты и полученные в результате гидролиза ди- и трипептиды внутри энteroцитов, могут:

- а) выделяться из энteroцита, попадая в портальный кровоток через капилляры слизистой оболочки кишечника;
- б) использоваться в синтезе белков;
- в) служить в качестве источника энергии для энteroцита.

Во время пищеварения потребности удовлетворяются абсорбированными аминокислотами. В периоды между пищеварением энteroцит захватывает из крови необходимые аминокислоты, имеющие специфические транспортеры, находящиеся на базальной мембране в комплексе с Na^+ .

Главным источником энергии для энteroцитов служит глутамин, поглощаемый ими в больших количествах. Глутамин является основной аминокислотой, используемой в качестве источника энергии всеми тканями, способными быстро пролиферировать, такими как энteroциты и лимфоциты. В межпищеварительный период глутамин захватывается базолатеральной мембраной транс портером N, в комплексе с Na^+ .

Переваривание липидов имеет определенные особенности. Расщепление гидрофобных молекул жиров нуждается в физико-химических трансформациях перед ферментной атакой: эмульгирование (превращение липидов в очень мелкие капли с большой общей площадью) ускоряет расщепление и мицеллизацию (образование агрегатов с амфипатическими веществами - желчными кислотами с гидрофильной поверхностью, которые легко смешиваются с водой).

В полости рта липиды находятся в маслянистом состоянии, в форме больших неэмульгированных капель.

В процессе жевания и смешивания со слюной происходит частичное эмульгирование жировых капель. Эмульгированная капля жира на поверхности, сообщающейся с водной, средой имеет один слой лецитина и холестерина с триглицеридами внутри пузырька.

Триглицериды подвергаются воздействию язычной липазы слюны, секретируемой серозными железами. Язычная липаза, в отличие от панкреатической, активна и в кислой среде, продолжая свое липолитическое действие и после того, как пищевой комок попадает в желудок. Язычная липаза гидролизует триглицериды со средней цепью, трансформируя их в диглицериды и жирные кислоты, которые входят в состав эмульгированных капель. У новорожденных, на первом году жизни, панкреатическая липаза практически неактивна, язычная липаза расщепляет 40-50% потребляемых жиров. Функциональное значение этой липазы у взрослых минимально, она может даже отсутствовать, не приводя к последующим нарушениям пищеварения.

В желудке триглицериды расщепляются под действием желудочной липазы, секретируемой главными фундальными клетками. В результате триглицериды подвергаются гидролизу с высвобождением из каждой молекулы триглицерида одной молекулы неионизированной жирной кислоты и одной молекулы диглицерида, которые включаются в структуру жировой капли. Функциональное значение пищеварения липидов в желудке у взрослых не выражено, в то время как у новорожденных очень велико.

В двенадцатиперстной кишке переваривание липидов осуществляется липолитическими ферментами поджелудочной железы при участии желчных кислот.

Абсорбция липидов через слизистую кишечника происходит в три этапа: захват продуктов переваривания липидов из просвета апикальной мембранный энteroцитов и проникновение их внутрь энteroцита; ресинтез триглицеридов, образование липопротеинов и их выделение в лимфоток. Комплексные мицеллы, образованные из желчных кислот, лецитина, холестерина, жирных кислот, лизолецитина и моноглицеридов, пенетрируют апикальную мембрану энteroцита, а свободные жирные кислоты захватываются апикальной мембраной энteroцита. Жирные кислоты с длинной цепью захватываются непосредственно с помощью рецепторов – мембранных протеинов микроворсинок.

Мальдигестия дисахаридов.

Мальдигестия лактазы является наиболее частой патологией. Она может быть как врожденной, так и приобретенной.

Врожденное нарушение синтеза лактазы проявляется развитием поносов сразу после рождения, уже через несколько часов после приема молока. Постоянная диарея приводит к дегидратации, водно-электролитным нарушениям, потере в весе. При другой форме, передающейся аутосомно-доминантно, активность лактазы уменьшается, начиная с 5 лет у представителей темных рас, а у европейцев – в подростковом возрасте и у взрослых.

Все патологические процессы в слизистой кишечника, сопровождающиеся повреждением энteroцитов или уменьшением всасывающей поверхности, приводят к мальдигестии дисахаридов. Острые инфекционные гастроэнтериты проявляются мальабсорбицией дисахаридов и диареей, которая начинается через 1-2 часа после употребления продуктов, богатых лактозой.

Мальдигестия крахмала отмечается преимущественно при употреблении крахмала со сниженной перевариваемостью. Из потребленного крахмала примерно 2-20% не расщепляется даже в условиях нормальной секреции амилазы слюны и поджелудочной железы. Мало подвергается перевариванию крахмал сухой фасоли (21%), картофеля (8,5%), белого хлеба (7,3%), кукурузы (6,6%), в то время как крахмал из риса расщепляется и реабсорбируется почти полностью (99%).

Изолированная недостаточность панкреатической амилазы является врожденной. Ее необходимо отличать от запаздывания синтеза панкреатической амилазы на первом году жизни.

Диагностическим критерием дефицита амилазы поджелудочной железы у взрослых является сниженная концентрация амилазы в дуоденальном соке.

Мальдигестия дисахаридов имеет прямым следствием накопление и повышение их концентрации в содержимом кишечника с последующей экстравазацией внутрисосудистой жидкости в просвет кишечника, где, таким образом, возрастает содержание непереваренных дисахаридов, воды и электролитов. Концентрация Na^+ при этом составляет 100 мЭкв/л, а Cl^- достигает 80 мЭкв/л. Значительное количество жидкости проходит через илеоцекальную заслонку и попадает в толстый кишечник. Всасывательная способность толстого кишечника ограничена, что служит непосредственной причиной развития поносов.

Врожденная мальдигестия протеинов возникает в результате недостатка протеолитических ферментов поджелудочной железы. Изолированное отсутствие протеолитических ферментов нарушает полостное пищеварение белков, что проявляется отставанием физического развития, гипопротеинемией, отеками и анемией.

Приобретенная мальдигестия белков при дефиците протеолитических ферментов поджелудочной железы наблюдается при хроническом панкреатите. Она проявляется с момента, когда выделение ферментов снижается до 10-15% от нормальной. Недостаток протеаз поджелудочной железы может развиться и при отсутствии гормональных стимулов, например при недостатке секретина и панкреозимина, возникающем при поражении тонкого кишечника, воспалительных процессах и глютеновой энтеропатии.

Причинами нарушения переваривания белков могут быть также инактивация протеолитических ферментов в просвете кишечника кислым желудочным содержимым (синдром Zollinger-Ellison), энтериты с дефицитом протеаз «щеточной каймы», синдром «короткой петли», дефицит цитоплазматических пептидаз энteroцитов.

Мальдигестия липидов может быть обусловлена следующими факторами:

- недостаточностью секреции и циркуляции желчных кислот (нарушение кишечно-печеночного цикла);

- избыточными потерями из кишечника желчных кислот, которые превышают синтетическую способность гепатоцитов, а также физической и химической инактивацией желчных кислот (например, в кислой среде), трансформацией их в неабсорбируемые производные и избыточной их потерей ускоренным кишечным транзитом;

- экзокринной недостаточностью поджелудочной железы с дефицитом липолитических ферментов (отсутствие панкреозимина и секретина);

- недостаточностью энтерокиназы и невозможностью активации липолитических проферментов;

- наличием камней в поджелудочной железе, опухоль канала Wirsung или головки поджелудочной железы и блок выделения панкреатического сока в двенадцатiperстную кишку.

Кишечная мальабсорбция (синдром мальабсорбции, СМ) представляет собой совокупность нарушений полостного и пристеночного пищеварения, захвата и транспорта энteroцитами и доставки в кровь или лимфоток одного или нескольких продуктов, полученных при кишечном пищеварении питательных веществ, минералов и витаминов. Она может быть:

а) первичная (врожденная) – проявляется в детстве;

б) вторичная (приобретенная) – следствие поражений кишечника, поджелудочной железы, печени и других органов. Заметим, что мальабсорбция может быть как «чистая», так и вследствие мальдигестии, без нарушений собственно всасывания.

Изолированное нарушение абсорбции наблюдается при ишемической энтеропатии, инфаркте кишечника, остром и хроническом энтерите, атрофии слизистой кишечника и уменьшении абсорбирующей поверхности, болезни Крона одновременно с поражением двенадцатiperстной кишки, при резекции кишечника (синдром короткой петли), моторных нарушениях кишечника, уменьшающих время контакта пищевого химуса с абсорбирующей слизистой, обструкции кишечных лимфатических путей.

Мальабсорбция может быть селективной (для одного питательного вещества) или тотальной.

Мальабсорбция моносахаридов, как правило, является врожденной. Наряду с мальабсорбицией трех моноз (глюкоза, галактоза, фруктоза), может наблюдаться и мальабсорбция сорбитола.

Мальабсорбция глюкозы и галактозы врожденного происхождения наследуется аутосомно - рецессивно и состоит в аномалии или полном отсутствии систем совместного транспорта «глюкоза-галактоза-натрий».

С гистопатологической точки зрения слизистая оболочка кишечника нормальна, деятельность дисахарида «щеточной каймы» сохранена, абсорбция фруктозы также не нарушена. У новорожденных с такой патологией имеется тяжелая диарея и водно-электролитные нарушения уже с первой недели жизни. Улучшение состояния отмечается сразу после, исключения из диеты молока, одновременно с введением режима питания на основе фруктозы, без глюкозы и галактозы.

Мальабсорбция фруктозы, полученной при переваривании сахарозы или употребленной в свободной форме с фруктами, приводит к накоплению ее в кишечнике, повышению осмолярности кишечного содержимого, задержке жидкости, проявляется

осмотической диареей, усилением процессов брожения в присутствии микрофлоры и вздutием кишечника.

Мальабсорбция аминокислот обычно не вызывает нарушения питания, так как абсорбция и гидролиз ди- и трипептидов в энteroцитах обеспечивает организм необходимым количеством аминокислот.

Селективная мальабсорбция аминокислот (блокирование мальабсорбции аланина, серина, аспарагина, глутамина, валина, лейцина, изолейцина, фенилаланина, тирозина, гистидина, цитруллина) проявляется общими неспецифическими признаками – выраженной аминоацидурией, кожными поражениями, сходными с пеллагрой, энцефалопатией обусловленной абсорбцией токсических продуктов, микробного расщепления аминокислот в кишечнике. Мальабсорбция каждой аминокислоты имеет и специфические проявления. Так, мальабсорбция триптофана характеризуется запаздыванием роста, окрашиванием в синий цвет слизистых, гиперкальциемией; мальабсорбция метионина – судорогами, мальабсорбция цистеина, лизина, аргирина и орнитина – цистинурией и нефролитиазом.

Мальабсорбция липидов определяется как нарушение транспорта продуктов липолиза с апикальной мембранны энteroцита к гладкой эндоплазматической сети, где происходит ресинтез триглицеридов, лецитина и эстерификация холестерина; эти процессы могут быть блокированы или ослаблены при отсутствии белковых транспортеров, что нарушает процесс структурирования липопротеидов.

Нарушение доставки липидов в лимфатическое русло, полигиповитаминозы, остеопороз и остеомаляция, мегалобластическая и железодефицитная анемии, дистрофические изменения кожных покровов и ногтей, гипоонкотические отеки, мышечная атрофия и полигландулярная недостаточность являются главными проявлениями этой патологии.

Синдром мальдигестии и мальабсорбции в кишечнике – СММ.

СММ представляет собой комплексное проявление функциональных нарушений кишечника вследствие взаимозависимости различных пищеварительных функций и процессов.

Появляется при отдельном или сочетанном нарушении полостного и пристеночного кишечного пищеварения, а также абсорбции питательных веществ на уровне стенки кишечника.

1. Нарушение полостного кишечного пищеварения наблюдается в следующих ситуациях:

а) при изменениях моторной и секреторной функций желудка, что не обеспечивает соответствующей подготовки желудочного химуса и не создает относительно стерильных условий в двенадцатиперстной и тощей кишке. Сходные ситуации имеют место в оперированном желудке (особенно с гастроэюнимальными анастомозами), при атрофических гастритах, синдроме Zollinger-Ellison, опухолях желудка;

б) при недостаточности панкреатических ферментов с нарушениями переваривания липидов, белков, углеводов;

в) при снижении общего дебита желчных кислот, что ведет к нарушению процесса мицеллизации жиров.

Эта ситуация может встречаться при внутри- или внепеченочном холестазе (механическое препятствие), циррозе печени (дефицит синтеза желчных кислот), поражении конечной части подвздошной кишки, синдроме короткого кишечника с мальабсорбией желчных кислот, кишечном дисбиозе, который способствует деконъюгации и гидролизу желчных кислот до составных компонентов, не подвергающихся абсорбции.

2. Нарушения пристеночного пищеварения отмечается в следующих случаях:

а) при поражениях слизистой оболочки кишечника, которые частично или полностью нарушают пищеварительные процессы (бактериальные, аллергические,

паразитарные энтеропатии), действие медикаментов (антибиотики, этанол и др.), которые обычно сочетаются с патологией печени и поджелудочной железы;

б) при тяжелых ферментопатиях с тотальной мальдигестией и мальабсорбией, иногда селективной – бикарбонатов, аминокислот, жиров, витаминов, электролитов и минералов;

в) при анатомических мальформациях;

г) при ускоренном прохождении пищевого химуса по кишечнику.

3. Нарушение кишечного всасывания и нормального транспорта абсорбированных веществ в лимфоток и венозный кровоток определяется при кишечных и внекишечных поражениях (болезнь Крона, лимфомы, рак, полипы, аллергическая энтеропатия, язвенный или эрозивный еюноилеит, спру, синдром слепой петли, медикаментозный энтерит).

35.13. Нарушения моторики тонкого кишечника.

Ослабление перистальтики является частым проявлением функциональных нарушений кишечника. Возникает при отсутствии или недостаточной активности механических и химических факторов, которые поддерживают нормальную перистальтику. Снижение перистальтики наблюдается при нейрогенных нарушениях, например, в случае снижения чувствительности рецепторного аппарата кишечника, а также при воспалительных процессах (особенно с хроническим течением).

Атония кишечника клинически проявляется задержкой кишечного транзита – химостаз, усилением кишечной абсорбции с соответственным образованием полусухого кишечного содержимого, которое, при очень замедленном продвижении по кишечнику, может вызывать его окклюзию (илеус).

Окклюзии кишечника вызываются первичным нарушением моторики кишечника, обтурацией просвета кишечника, нарушением макро- и микроциркуляции стенки кишечника, нарушением кишечной секреции и абсорбции с накоплением жидкости и газов в просвете окклюзированной петли кишечника, хирургическим, опухолевым или рубцовым блоком. Эти причины вызывают растяжение кишечника с накоплением в его просвете газов, жидкостей и ионов, развивается отрицательный электролитный баланс с внеклеточной гипоосмией, нарушения кислотно-щелочного состояния, увеличение внутриполостного механического давления, секвестрирование внеклеточной жидкости. Среди общих эффектов выделяют полицитемическую гиповолемию, гемоконцентрацию, дегидратацию, токсемию, токсико-септический шок.

Повышение давления в просвете кишечника до значений более 20-40 см водного столба

(в норме 2-4 см) способствует сдавлению артериоло-капиллярно-венулярного сосудистого русла с возникновением микроциркуляторных ишемических нарушений в кишечной стенке, что существенно усугубляет последствия окклюзии.

Боль служит другим патофизиологическим компонентом, вызывающим серию явлений, которые, в итоге, приводят к развитию шока. Болевой синдром продолжителен, значителен по силе и особенно выражен в случае странгуляции и кишечно-бройжечном инфаркте, алинически проявляющимися острым животом.

Усиление перистальтики происходит вследствие различных воспалительных процессов в слизистой кишечника, а также вследствие механического или химического раздражения, рецепторов вызванного недостаточно переваренной жирной пищей, продуктами распада, токсическими веществами. Иногда моторные расстройства опосредованы нарушениями нервной и эндокринной регуляции. Так, усиление перистальтики определяется при сильных эмоциях, особенно отрицательных. Волны перистальтического сокращения проходят привратник и двенадцатиперстную кишку и следуют к толстому кишечнику.

Усиление перистальтики ускоряет продвижение кишечного содержимого по тонкому кишечнику, ухудшает переваривание и резорбцию, ускоряет эвакуацию химуса в толстый кишечник, где создается гиперосмолярность с избыточной фильтрацией внутрисосудистой жидкости и, как следствие, появляется понос. Диарея вызывается

непосредственно усилением перистальтики толстого кишечника раздражителями из плохо переваренного химуса. Наличие последнего в толстом кишечнике усиливает процессы брожения и гниения, а продукты этих процессов (индол, скатол, фенол, аммиак, метан, сероводород), наряду с инфекционными агентами и бактериальными токсинами, вызывают желудочно-кишечную атоинтоксикацию.

35.14. Нарушения функций толстого кишечника.

Ослабление кишечной перистальтики, независимо от ее характера, приводит к атоническим запорам в результате расслабления мускулатуры кишечника. Среди последствий гипотонии толстого кишечника выделяют метеоризм и кишечную атоинтоксикацию.

Метеоризм - избыточное скопление газов в кишечнике, вызывающее его вздутие. В норме, часть газов попадает в кишечник вместе с потребляемой пищей, другая часть диффундирует из крови, остальная образуется в результате процессов брожения и жизнедеятельности кишечной микрофлоры – всего около 500 см³ за 24 часа.

Метеоризм устанавливается в случае ослабления кишечной перистальтики, усиления процессов брожения и гниения с накоплением газов (метан, сероводород, аммиак и др.). Накопленные в кишечнике газы представлены пенистой массой, состоящей из множества мелких пузырьков, окруженных вязкой слизью. Эта пена тонким слоем покрывает слизистую кишечника, нарушая париетальное пищеварение, снижая активность пищеварительных ферментов, уменьшая кишечное всасывание (в особенности воды).

С этиопатогенетической точки зрения метеоризм может быть алиментарным, дисбиотическим, механическим, динамическим, циркуляторным, психогенным, высотным.

Алиментарный метеоризм развивается в случае потребления продуктов, переваривание которых сопровождается выделением избытка газов (целлюлоза, пектин, гемицеллюлоза), потребления газированных напитков, продуктов, усиливающих процессы кишечной ферmentationи (баранина, черный хлеб), аэрофагии.

Пищеварительный метеоризм представляет собой результат нарушения пищеварительных процессов - мальдигестии и мальабсорбции, с накоплением недостаточно переваренных продуктов, которые, под действием кишечной микрофлоры, образуют в избытке газы.

Дисбиотический метеоризм является следствием изменений в составе микрофлоры толстого кишечника (дисбактериоз). Избыток микрофлоры в тонком кишечнике способствует усиленному расщеплению продуктов в проксимальных отделах кишечного тракта одновременно с избыточным высвобождением газов.

Механический метеоризм представляет задержку выделения газов, вызванную сужением, стенозом, опухолями кишечника.

Циркуляторный метеоризм, обусловлен нарушениями местной микроциркуляции или общего кровообращения (ишемические колиты, венозный стаз в большом круге кровообращения, портальная гипертензия). В результате нарушаются моторные и эвакуаторные функции кишечника, развивается кишечный дисбиоз.

Высотный метеоризм проявляется в условиях сниженного атмосферного давления. В условиях гипобарии газы из закрытых полостей тела (особенно в кишечнике) расширяются, их давление повышается. Таким образом устанавливается кишечный метеоризм, который вызывает вздутие живота, подъем диафрагмы, провоцирующий одышку. Отклонение диафрагмы раздражает диафрагмальный нерв, вызывая неприятные ощущения в области сердца и рефлекторные нарушения сердечного ритма.

Динамический метеоризм отмечается при гипотонии и гипокинезии кишечника, проявляющихся замедлением кишечного транзита, усилением процессов ферmentationи, избыточным образованием и накоплением газов в кишечнике. Может наблюдаться при постоперационных парезах кишечника, интоксикациях солями тяжелых металлов,

перитоните, ваготомии, синдроме раздраженного кишечника, связанного с нарушением моторики и ее координации в различных сегментах кишечника.

Желудочно-кишечная аутоинтоксикация

В кишечнике преобладает анаэробная флора (*Bacteroides* и *Bifidobacterium*) и факультативные анаэробы. Кишечные палочки, молочнокислые бактерии, стрептококки составляют около 10% кишечной микрофлоры. Одновременно с симбиотической деятельностью, кишечная флора поддерживает процессы ферментации и гниения, сопровождаемые выделением токсических веществ. Аминокислоты превращаются в токсические амины: гистамин, кодаверин, путресцин. Токсические продукты частично нейтрализуются в кишечной стенке аминооксидазами, большинство этих веществ выделяется с каловыми массами, а остаток, абсорбируясь в кровь, подвергается процессам детоксикации в печени или выделяется с мочой.

Самоотравление токсинами образующимися в кишечнике (кишечная аутоинтоксикация) связано с усилением процессов брожения и гниения и перегрузкой детоксикационной функции печени (избыточное потребление белковой пищи), длительной задержкой каловых масс в кишечнике (запоры, илеус), недостаточностью детоксикационной функции печени или неспособностью почек экскретировать токсические вещества. Впоследствии происходит общая аутоинтоксикация организма.

Проявления кишечной аутоинтоксикации – это головная боль, снижение аппетита, анемия, артериальная гипотензия, истощение запасов гликогена в печени с гипогликемией, мышечная слабость, дитрофические изменения миокарда, уменьшение силы сердечных сокращений; в тяжелых случаях может наступить кома с летальным исходом.

Гипертонус толстого кишечника. Спастический запор

Спастический запор возникает вследствие длительного спазма циркулярных мышц кишечной стенки, что создает препятствие на пути прохождения кишечного содержимого. Может развиться при отравлении солями свинца, ртути, некоторыми медикаментами (препараты, содержащие железо, кальций, ганглиоблокаторы и др.). Спастические запоры могут сопровождать действие некоторых психогенных факторов (психическое перенапряжение, депрессия и другие).

В кишечнике усиливается всасывание воды, уплотняется консистенция каловых масс. Усиливается жизнедеятельность патогенной микрофлоры, интенсифицируются процессы брожения и гниения, что приводит к избыточному скоплению токсических продуктов, провоцирующих кишечную аутоинтоксикацию.

36. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

36.1 Печеночная недостаточность

36.1.1 Этиология печеночной недостаточности

36.1.2 Классификация печеночной недостаточности

36.1.3 Патогенез печеночной недостаточности

36.1.4 Экспериментальное изучение печеночной недостаточности

36.1.5 Нарушение метаболических функций при печеночной недостаточности

36.2 Нарушения образования и секреции желчи

36.3 Холестаз

36.4 Холемия

36.5 Ахолия

36.6 Желтухи и гипербилирубинемии

36.7 Холелитиаз

36.8 Нарушение антитоксической функции печени

36.9 Печеночная кома

Печень представляет собой важный железистый орган ЖКТ с очень сложной структурой и функцией. По сложности функции, которые он выполняет, этот орган, по праву, назван "центральной лабораторией организма", занимая важнейшее место в поддержании метаболического гомеостаза организма.

Питательные вещества, попавшие в ЖКТ, подвержены процессам расщепления и абсорбции, а в печени подвержены промежуточным метаболическим процессам с преобразованием белков, жиров, углеводов в необходимые организму вещества. Большинство происходящих в печени процессов ориентировано на поддержание констант внутренней среды организма.

Печень обладает множеством функций, которые можно классифицировать в несколько групп.

Пищеварительные функции. При участии солей желчных кислот, синтезированных в печени и выделяемых с желчью в тонкий кишечник, происходит активация липазы, эмульгирование, расщепление и абсорбция жиров и жирорастворимых витаминов (А, Д, Е, К). Следовательно, печень - это орган с первостепенными функциями пищеварения.

Метаболические функции. В печени происходит синтез специфических клеточных белков и белков на экспорт (ферменты, основные факторы свертывания крови и фибринолиза), синтез гликогена, холестерина, липопротеинов, окисление жирных кислот и формирование кетоновых тел, синтез мочевины и креатинина. Печень участвует в поддержании водного и электролитного баланса, здесь же происходит метаболизм гормонов, желчных кислот и пигментов, витаминов. Таким образом, печень - это орган с функциями, направленными на поддержание постоянства внутренней среды.

Выделительные функции. Печень секретирует желчь, а вместе с желчью в тонкий кишечник попадают жирорастворимые витамины, холестерин, щелочная фосфатаза, желчные кислоты, необходимые в кишечном пищеварении. Вместе с желчью выделяются и некоторые метаболиты, например, связанный билирубин. Таким образом, печень - это секреторный и экскреторный орган.

Функции депо. В сосудах печени депонируются плазма и форменные элементы крови, а в гепатоцитах - жирорастворимые витамины (А, Д, Е, К), углеводы в форме гликогена, некоторые минералы, такие как ионы железа, цинка, меди, магния и др.

Антитоксическая функция. Печень выполняет биотрансформацию ксенобиотических веществ и детоксикацию различных токсических метаболитов. Антитоксическая функция также называется и функцией дезинтоксикации, нейтрализации, защиты, печеночного барьера. Следовательно, печень это орган химической защиты организма.

В эмбриональный период печень является также органом кроветворения.

Терминологические сведения. Под действием повреждающих факторов (химических, механических, инфекционных, токсических метаболитов и т.д.), функции печени могут быть нарушены. Если в поражении печени доминирует воспалительный процесс, тогда это называется *гепатитом*. В случае, когда доминирует дистрофический процесс, это носит название *печеночной дистрофии* (*старый термин - гепатоз*).

В зависимости от того, какая ткань в основном повреждена (паренхима или строма), соответственно, различаем *паренхиматозные гепатиты и гепатозы и интерстициальные гепатиты и гепатозы*.

Постоянная гипоксия ведет к замещению гепатоцитов соединительной тканью, устанавливается *склероз и цирроз печени*.

Иногда, повреждения печени имеют тенденцию к распространению, что сопровождается множественными структурными изменениями и функциональными нарушениями. В таких условиях, печень не выполняет свои функции, устанавливается комплексный синдром, названный *печеночной недостаточностью*.

36.1 Печеночная недостаточность

Печеночная недостаточность представляет собой нарушение одной или нескольких функций печени, возникшее как результат повреждения гепатоцитов; патологическое состояние, характеризуемое недостаточностью функциональных возможностей печени по сравнению с потребностями организма.

36.1.1 Эtiология печеночной недостаточности

Этиологические факторы, которые могут привести к печеночной недостаточности, имеют различную природу:

- a) *инфекционные* – вирусы, бактерии, простейшие (вирус гепатита, пневмококки, стрептококки, спирохеты), которые провоцируют повреждение печени (инфекционный гепатит);
- б) *токсические* - гепатотокическое действие различных *неорганических химических веществ* (фосфора, ртути, бензола, свинца и т.д.), *органических химических веществ* (производных галогенов и ароматических соединений, спирты и т.д.);
- в) *токсико - аллергические* - гепатотокическое действие различных медикаментозных веществ. Следует отметить, что лишь очень малое число медикаментов (тетрациклин, гразеофулвин и т.д.) обладают прямым гепатотропным действием, другие же медикаментозные препараты повреждают печень через токсико - аллергический механизм (сульфаниламиды, барбитураты, антибиотики, фторотан, альфа - метилдопа и др.);
- г) *автоиммунные* - парентеральное введение сывороток, вакцин вызывает аутоиммунный гепатит; иногда гиперчувствительность организма к некоторым медикаментам или пищевым продуктам создает условия повреждения печеночной ткани по иммунному механизму;
- д) *физические и механические* - действие ионизирующей радиации на гепатоциты или механическая обтурация желчных путей камнем может привести к установлению холестатического синдрома с вторичными последствиями и повреждениями гепатоцитов;
- е) *алиментарные* - например, пищевой рацион, который содержит менее 8% белков, сопровождается дефицитом цистеина или витамина Е и может способствовать появлению жировой инфильтрации печени с последующим установлением ее жировой дистрофии;
- ж) *гемодинамические* - например, нарушение местного кровотока (ишемия, венозная гиперемия), либо общего кровообращения (сердечно-сосудистая недостаточность) ведет к установлению гипоксии гепатоцитов, к их замещению соединительной тканью и последующему развитию цирроза печени;
- з) *эндокринные* - эндокринные нарушения, появившиеся при сахарном диабете, тиреотоксикозе, ожирении и т.д., могут нарушать функции гепатоцитов.

36.1.2 Классификация печеночной недостаточности

Гепатотропные патогенные агенты повреждают сначала гепатоциты определенного морфологического сектора, определяя, таким образом, нарушение соответствующей функции печени (метаболической, антитоксической, экскреторной, циркуляторной и т.д.). Более того, эти функции имеют различную резистентность к действию патогенных факторов и, будучи, нарушенными в неодинаковой степени, ведут к различным дисоцированным формам недостаточности функций печени.

Таким образом, в патологии появляется мозаичность нарушений функций печени: одни функции теряются, другие –ены в легкой степени, а третьи - интактны. В соответствии с этим различают:

- а) *компенсированную печеночную недостаточность*, при которой функции печени сохранены за счет включения компенсаторных механизмов органа, соответственно ее морфологическим и функциональным резервам;
- в) *частично компенсированную печеночную недостаточность* - при этом повреждения превышают компенсаторные механизмы печени и функции органа легко нарушены.;

с) декомпенсированная печеночная недостаточность (печеночная кома), при которой определяется абсолютная недостаточность функций печени, сопровождаемая нарушениями гомеостаза и тяжелыми клиническими проявлениями.

Печеночная недостаточность, появившаяся как результат прямого действия повреждающих факторов, носит название *первичной печеночной недостаточности* (болезнь Botkin).

В случае, когда печеночная недостаточность появляется как результат внепеченочных нарушений (стаз крови при сердечной недостаточности, эндокринные нарушения, нарушения при гельминтозе и т.д.), говорят о *вторичной печеночной недостаточности*.

36.1.3 Патогенез печеночной недостаточности

Патогенез печеночной недостаточности может быть схематически представлен основными патогенетическими звенями, определяемыми повреждающим действием гепатотоксических факторов (рис. 36.1.).



Рис. 36.1. Патогенетические звенья печеночной недостаточности

Каждое из этих патогенетических звеньев может стать доминирующим на определенной стадии развития печеночной недостаточности. Этую патофизиологическую аксиому надо знать и учитывать, особенно при выборе патогенетического лечения.

36.1.4 Экспериментальное изучение печеночной недостаточности

Патогенетические механизмы печеночной недостаточности были частично изучены благодаря различным экспериментальным методам.

Прямая фистула Eck состоит в выполнении анастомоза между воротной веной и нижней полой веной, перевязывая воротную вену выше анастомоза. Приток крови из воротной вены к печени прерван, кровь из сосудов ЖКТ проникает в нижнюю полую вену, минуя печень. У прооперированных животных, которых кормили мясом, после 3-4 дней, устанавливается тяжелая интоксикация, проявляющаяся атаксией, сонливостью, тоническими и клоническими судорогами, комой с летальным исходом. Все это является последствиями нарушений белкового метаболизма, характеризуемого повышенным содержанием в крови токсического аммиака, поступившего из тонкого кишечника и который, в этих условиях, не преобразовывается в мочевину. Это ведет к тяжелой интоксикации и изменениям в периферической крови: повышение количества аммиака и снижение мочевины в крови, нарушения синтеза белков, метаболизма холестерина,

образования желчи и т.д. Если в рационе животных отсутствуют белки, тогда перечисленные симптомы появятся только на 10-й - 12-й день после операции. Следовательно, установление фистулы Eck позволило исследователям экспериментально изучить не только антитоксическую и мочевинообразовательную функцию печени, но и установить серию фактов, которые демонстрируют важность этого органа в процессах пищеварения и промежуточного метаболизма.

Ретроградная фистула Eck предложена И.П. Павловым. Производится анастомоз между нижней полой и воротной веной с последующей перевязкой полой вены выше анастомоза. Это дает возможность изучать функции печени в различных условиях питания. Более того, эта фистула создала основу для разработки операции *полной экстирпации печени*.

Полная гепатэктомия производится в два этапа. Сначала производится ретроградная фистула Eck. В результате этой операции имеет место развитие значительных колateralей, через которые часть венозной крови из нижней части тела, минуя печень, попадает в верхнюю полую вену (через *v.thoracica* и *v.mammaria interna*). После 4 недель производится перевязка воротной вены с экстирпацией печени.

В первые часы после экстирпации печени у собак появляется аднамия, снижается количество глюкозы в крови - *гипогликемия*, а в случае, когда глюкоза падает ниже 2,5 ммоль/л, может установиться *гипогликемическая кома* с летальным исходом.

Если этому животному вводят глюкозу через каждый час, оно будет жить еще 20 - 40 часов. На этом фоне, в моче и в крови прогрессивно снижается мочевина, повышается количество амиака и аминокислот. Количество мочевой кислоты в моче растет, а алантонина (конечный продукт пуринового метаболизма) - снижается. В сыворотке крови снижается концентрация альбуминов, протромбина и фибриногена, а содержание свободного билирубина повышается.

Таким образом, этим экспериментальным методом было доказано участие печени в метаболизме белков, углеводов, желчных пигментов и в свертывании крови. Полная гепатэктомия представляет собой экспериментальную модель печеночной комы.

Частичная гепатэктомия позволяет определить регенеративные способности печени. Доказано, что экстирпация 75% от массы печени не приводит к ее функциональной недостаточности. Более того, за 28 - 30 дней масса печени восстанавливается за счет гиперпластических компенсаторных процессов.

Метод анастомоза (E.S. London) представляет собой хронический эксперимент, с помощью которого можно сравнить состав притекающей и оттекающей от печени крови. Это позволяет изучить функцию детоксикации печени и участие ее в различных метаболических процессах. Метод анастомоза технически выполняется следующим образом: в *v.porta* и *v.hepatica* вводятся и фиксируются металлические конюли, свободный конец которых выведен наружу через переднюю брюшную стенку. Более проста катетеризация печеночной вены, посредством которой можно сравнивать оттекающую печеночную кровь с артериальной.

Метод анастомоза дал возможность собирать кровь из различных сосудов печени, вводить некоторые вещества в эти сосуды и изучать их биотрансформацию. Этот метод позволил определить в различных условиях роль печени в процессе билирубиносинтеза, в метаболизме углеводов, жиров и белков.

Деваскуляризация печени ведет к гибели животного через 25-30 часов, обусловленной интоксикацией токсическими веществами из ишемизированной печени, проникшими в системное кровообращение. Метод позволяет изучить эволюцию и патогенез печеночной комы.

Фистулизация желчного пузыря и перевязка желчных путей проводится с целью изучения процесса образования желчи и ее выделения, а перевязка желчевыводящего протока используется как модель механической желтухи. Метод нацелен на изучение метаболических изменений в гепатоцитах, появляющихся под гепатотропным действием различных ксенобиотических веществ. В эксперименте использовалась печень телят,

поросят, собак. Метод перфузии изолированной печени хорош не только для изучения роли печени в промежуточном метаболизме, но и для изучения некоторых аспектов, относящихся к трансплантации органов.

.Saragea (1982) указал, что степень поражения различных функций печени изменяется во времени, что позволяет утверждать, что в динамике развития печеночной недостаточности появляются т.н., "волнообразные периоды", соответствующие изменениям паренхимы печени, проявляющиеся чередованием периодов регенерации и восстановления функционального потенциала печени, с периодами поражения клеток и функционального дефицита.

Из этого следует, что множество тестов, используемых для изучения функции печени, не имеют ценности, кроме как в момент их выполнения, так как они исследуют функциональные изменения организма за короткий промежуток времени.

Таким образом, для достоверной оценки состояния печени необходимо выполнять периодические исследования. Только это позволяет выявить особенности "волн эволюции" и назначить адекватное лечение.

36.1.5 Нарушение метаболических функций при печеночной недостаточности

Печеночную недостаточность можно рассматривать как совокупность типических интегральных патологических процессов. В эту категорию процессов включены нарушения промежуточного метаболизма: белкового, углеводного, жирового, водно-электролитного, гормонального, витаминного, нарушения циркуляции лимфы др.

a) Нарушение белкового метаболизма (см также *Метаболический дисгемостаз. Том 1. стр 307*). При печеночной недостаточности и белковый метаболизм подвергается множеству изменений (рис 31.2).



Рис. 36.2. Нарушение белкового обмена при печеночной недостаточности

- *нарушения метаболизма аминокислот*, который характеризуется, с одной стороны, нарушением процесса трансаминирования в поврежденных гепатоцитах с недостаточным синтезом заменимых аминокислот и с блоком синтеза белка, а с другой стороны, в таких условиях, происходит накопление аминокислот в крови, неиспользуемых для синтеза белков; появляется *гипераммионемия и аминоацидурия*.

Отметим, что при печеночной недостаточности имеет место снижение содержания в плазме аминокислот с разветвленной цепью (*лейцин, изолейцин, валин*), обусловленное их распадом на периферии (в жировой и мышечной ткани). Взамен, содержание ароматических аминокислот (*тироzin, фенилаланин, метионин*) увеличивается, по причине сниженного синтеза триптофанилоразы в поврежденных гепатоцитах;

- *нарушение синтеза альбуминов* - первые констатируемые изменения при печеночной недостаточности - это снижение концентрации альбуминов в крови (*гипоальбуминемия*). В начальной фазе печеночной недостаточности общее количество белков не изменено, благодаря тому, что печень компенсаторно синтезирует глобулины. Это ведет к снижению коэффициента альбумины/глобулины.

Сниженный синтез альбуминов можно объяснить дефицитом печеночной АТР и повреждением рибосом. Более того, в крови больных определяются глобулины с измененными физико-химическими свойствами, названные *парапротеинами* (*парапротеинемия*).

Уменьшение количества альбуминов ведет к снижению онкотического давления крови (*гипоонкия*), что способствует экстравазации жидкости и установлению *интерстициального отека*. При печеночной недостаточности имеет место и снижение синтеза специфических белков (протромбина, проконвертина, фибриногена и др.). Отметим, что в синтезе II, V, VII, X факторов свертывания важную роль играет витамин K, который, при поражении печени, также может быть снижен, как результат его мальабсорбции. Все это объясняет появление *геморрагического синдрома*.

При печеночной недостаточности наблюдается, также, и нарушения процесса трансформации *креатина в креатинин*, что объясняет рост креатина в крови (*гиперкреатинемия*) и в моче (*креатинурия*), в то время как количество креатинина, выделяемого с мочой, снижается;

- *нарушения синтеза мочевины* проявляются снижением ее уровня в крови как результат уменьшения синтеза ферментов орнитонового цикла. В крови определяется рост концентрации аммиака (*гипераммониемия*), что ведет к установлению метаболического алкалоза, а в поздних стадиях - к аммиачной энцефалопатии.

Замечено, что при печеночной недостаточности процесс уреосинтеза может быть нарушен только в случае, когда повреждения охватывают около 80-85% от всей массы паренхимы. Из этого следует, что нарушения уреосинтеза характерны только для поздних фаз печеночной недостаточности.

Таким образом, гипераммониемия при печеночной недостаточности наступает из-за нарушения обезвреживания аммиака в глутаминовом цикле. Имеет место недостаточное выделение аммиака с мочой, из-за гипокалиемии и гипернатриемии, постоянных при печеночной недостаточности;

б) **нарушения углеводного обмена** затрагивают процессы гликогеногенеза, гликогенолиза, глюконеогенеза и гликолиза (см. рис.36.3 и Нарушения углеводного обмена том 1. стр.309).

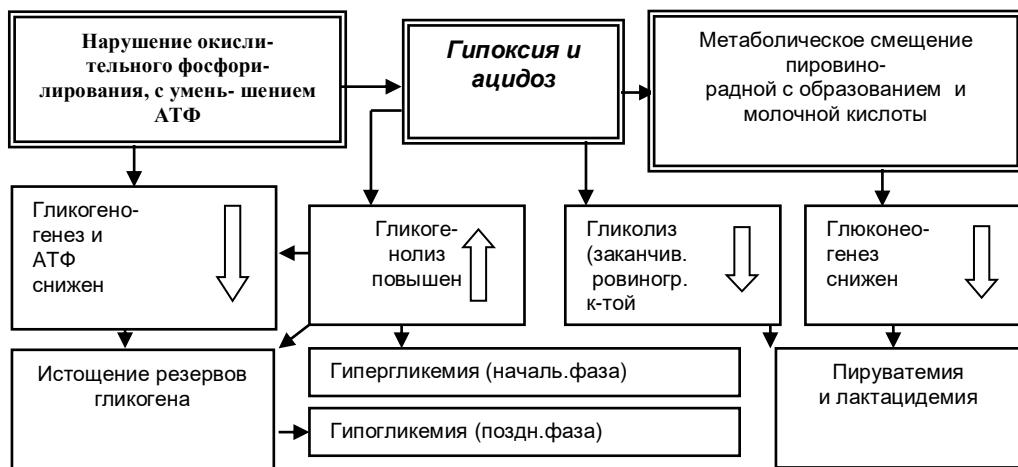


Рис. 36.3. Нарушение углеводного обмена при печеночной недостаточности

Гликогеногенез при печеночной недостаточности - первый сниженный анаболический процесс. Доказано, что любое поражение гепатоцита сопровождается дестабилизацией клеточных мембран и их поражением, которое ведет к увеличению проницаемости мембран митохондрий. Это ведет к входу ионов Са в митохондрии с ингибицией окислительного фосфорилирования, к снижению АТФ и снижению синтеза гликогена в печени.

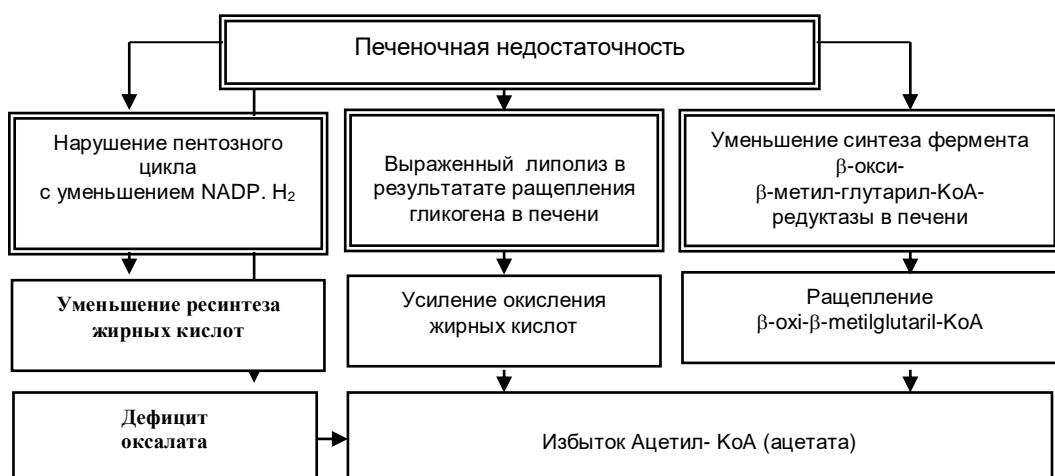
Гликогенолиз при печеночной недостаточности увеличен как следствие гипоксии и ацидоза. Повышенный гликогенолиз ведет к снижению резервов гликогена печени и объясняет увеличение концентрации глюкозы в крови в начальной фазе болезни (**гипергликемия начальной фазы печеночной недостаточности**).

Глюконеогенез при печеночной недостаточности снижается также из-за гипоксии. Доказано, что поврежденный гепатоцит не способен переводить лактат в гликоген. Растет концентрация лактата в крови (**лактацидемия**).

Гликолиз при печеночной недостаточности из-за гипоксии останавливается на стадии пирувата. Имеет место накопление пирувата в крови (**пируватемия**), которая появляется в **терминальных фазах** печеночной недостаточности.

Следует отметить, что в начальной фазе печеночной недостаточности гликемия поддерживается глюконеогенезом из белковых веществ (альбумин, нуклеопротеиды и др.). Процесс глюконеогенеза объясняет и гипергликемию, которая появляется иногда в этой фазе, а гипогликемия, как правило, появляется только в поздних стадиях печеночной недостаточности.

в) **нарушения жирового обмена** (см. рис.36.4 и нарушения жирового обмена том 1 стр.329)



Образование кетоновых тел: вначале из 2-ух молекул ацетил-КоА образуется ацетоацетил КоA. Последний, присоединяет еще одну молекулы ацетил-КоА , превращаясь в β -окси- β -метилглутарил-КоА, который ращепляется в ацетил-КоА и ацетоуксусную кислоту. **Ацетоуксусная кислота** путем восстановления образует β -оксимаслянная кислота, а путем декарбоксилирования – **ацетон**. Возникает **кетоацидоз**.

Рис. 36. 4. Механизмы развития кетоацидоза при недостаточности печени

Нарушения жирового обмена в большой степени зависит от нарушения углеводного и, в меньшей степени, от нарушения белкового обмена. ("Жиры горят в пламени углеводов").

Биосинтез насыщенных жирных кислот происходит из малонил-КоА с участием цитоплазматических ферментов, а малонил-КоА образуется из ацетил-КоА и оксида углерода под действием фермента ацетил-КоА - кокарбоксилазы. Ацетил-КоА представляет собой промежуточный продукт расщепления жиров, углеводов и белков. Как следствие, жирные кислоты могут синтезироваться из углеводов и белков, проходя фазу формирования ацетил-КоА. Удлинение цепи жирной кислоты требует большого количества ионов водорода. В физиологических условиях, водород поставляется восстановленной формой фермента дегидрогеназы НАДФН₂), полученной в нтозофосфатном цикле. Из этого следует, что скорость синтеза жирных кислот будет зависеть от скорости этого цикла. Например, в жировой ткани соотношение между пентозофосфатным циклом и гликолитическим циклом равно 1:1, в печени - 1:12, а в мышечной ткани метаболизм по пути пентозофосфатного цикла почти не идет.

Следовательно, как синтез, так и окисление жирных кислот зависят от утилизации и окисления глюкозы. При печеночной недостаточности наблюдаются постоянные нарушения углеводного обмена, что ведет к нарушению анаболизма и катаболизма жиров.

При печеночной недостаточности наблюдаются следующие явления:

- **авитаминос** вследствие нарушения пищеварения и всасывания пищевых жиров и жирорастворимых витаминов;

- **снижение синтеза фосфолипидов** с уменьшением содержания липотропных веществ и снижением синтеза липопротеинов, что сопровождается накоплением триглицеридов. В этих условиях нейтральные липиды откладываются в печени, вызывая ее **жировую инфильтрацию** (см. "Нарушения жирового обмена в органах" Том 1 стр.345);

- **нарушения окисления жиров** характеризуется недостаточным распадом жиров до СО₂ и воды, поэтому при печеночной недостаточности наблюдается недостаточная утилизация глюкозы;

- **формирование кетоновых тел** обусловлено интенсивным липолизом, что ведет к образованию избытка жирных кислот, окисление которых ведет к накоплению избытка ацетил-КоА. Избыток ацетил-КоА трансформируется в кетоновые тела - β -оксимаслянная, **ацетоуксусная кислоты и ацетон**. Накопление кетоновых тел ведет к снижению рН крови - устанавливается **кетоацидоз** (рис.36.4).

Кетоновые тела, ведут к блоку ферментов в клетках мозга (гексокиназ), а этот блок, в свою очередь, препятствует проникновению глюкозы в нервную клетку.

Как следствие, устанавливается **синдром гепатоцеребральной недостаточности**, сопровождающийся изменчивой гаммой нервных проявлений. При изменении рН могут наблюдаться и другие нарушения, такие как неспособность печени выделять щелочи с желчью, неспособность желчи использовать лактат, пируват, ацетат и кетоновые тела для синтеза глюкозы;

-синтез и эстерификация холестерина при печеночной недостаточности нарушается. При этом, эстерифицированная фракция холестерина снижается до 10% при норме 60-70%, либо может вообще отсутствовать, в то время как свободный холестерин повышается. При тяжелых формах печеночной недостаточности снижается и общий холестерин из-за снижения способности гепатоцита его синтезировать.

При печеночной недостаточности обструктивного генеза общая *фракция* холестерина крови повышается за счет свободного холестерина. Считается, что рост уровня холестерина при поражениях печени, сопровождаемых холестазом, обусловлен следующими факторами:

- проникновением холестерина из желчи в кровь;
- увеличенным синтезом холестерина в печени.

При хронической застойной желтухе вследствие регургитации желчи, богатой холестерином, в плазме наблюдается повышение свободного холестерина в крови.

Кроме того, в крови имеется фермент етерифицирующий холестерин – лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (ЛХАТ), которая катализирует перенос жирной кислоты от лецитина к холестерину крови. При застойной печени имеет место понижение активность ЛХАТ что находит отражение в уменьшении этерификации свободного холестерина жирными кислотами.

г) Нарушение водно-электролитного обмена

Один из механизмов нарушения водно-электролитного обмена состоит в том, что из-за повреждения гепатоцитов, происходит повышенная проницаемость их мембран; имеет место проникновение ионов натрия в клетку и выход ионов калия из клетки.

Другой механизм состоит в том, что при печеночной недостаточности поврежденные гепатоциты теряют способность инактивировать кортикоидные гормоны, включая альдостерон; появляется *гиперальдостеронизм*, который проявляется повышением реабсорбции ионов натрия в дистальных извитых канальцах нефрона, что ведет к установлению интерстициальной и внутрисосудистой гиперосмолярности. Это ведет к раздражению осморецепторов с высвобождением антидиуретического гормона, с увеличением реабсорбции воды, что объясняет возникновение *интерстициального отека и олигурии*. Одновременно повышается выделение ионов К с мочой, что приводит к *гиперкалии и гипокалиемии*.

В поздних фазах печеночной недостаточности устанавливается портальная гипертензия с диссоциацией объемов крови (1/3 крови депонируется в системе portalной вены, 2/3 циркулируют в сосудистой системе), что ведет к гиповолемии.

Для восстановления объема циркулирующей крови рефлекторно включается ренин-ангиотензин-альдостероновый механизм, характеризующийся повышением альдостерона в крови.

Создается ситуация, когда компенсаторный процесс восстановления объема циркулирующей крови под влиянием ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма, носит патологический характер, т.к., в таких условиях (из-за внутрипеченочной портальной гипертензии) происходит более значительная диссоциация объемов крови с увеличением доли депонированной крови, что ведет к формированию асцита и к установлению постоянной гиповолемии (см. *электролитный дисгемостаз том 1 стр.368*)

д) Нарушения циркуляции лимфы. При печеночной недостаточности сосуды лимфатического дренажа обтурированы на уровне поверхности брюшины. Эта обтурация происходит обычно из-за преципитации фибрина и других белковых компонентов асцитической жидкости. Нарушение лимфатического дренажа ведет к массивному накоплению жидкости в брюшной полости (*асцит*).

С другой стороны накопление жидкости в брюшной полости объясняется и увеличенным количеством лимфы, которая выходит с поверхности печени в брюшную полость. Механизмы образования асцита представлены на рисунке 36.5

e) Нарушения кислотно-щелочного равновесия. В начальных фазах печеночной недостаточности может установиться метаболический алкалоз. Это можно объяснить ионными нарушениями: проникновением ионов водорода и натрия в клетку с повышенной экскрецией ионов H, K, Cl на уровне нефrona.

В поздних стадиях устанавливается метаболический ацидоз, благодаря нарушению промежуточного метаболизма с интенсивным накоплением лактата, пирувата и кетоновых тел (см. кислотно-щелочные дисгемостазы том 1 стр.410).

ж) Нарушение метаболизма витаминов. При печеночной недостаточности проявляется результат повреждений клеточных органел гепатоцитов с различными нарушениями метаболизма витаминов.

В результате повреждения гепатоцитов, имеет место нарушение синтеза и выделения желчных кислот, что обуславливает затрудненную абсорбцию жиров, включая жирорастворимые витамины.

Известно, что в клетках Купфера в форме эфиров или каротинов находится 95% всего витамина А. Как следствие, поврежденный гепатоцит теряет способность трансформировать каротины в витамин А и депонировать его.



Рис.36.5. Патогенетические звенья асцита

Значител

Х, V имеет витамин K.

Этот витамин представляет собой микросомальный кофактор печеночного ферmenta - γ -карбоксилазы. Следует отметить, что белки, подверженные процессу γ -карбоксилирования – это вышеупомянутые факторы свертывания.

Как следствие, при печеночной недостаточности дефицит витамина K, появляющийся как результат кишечной мальабсорбции, ведет к нарушению синтеза факторов свертывания II, VII, IX, X, V, что объясняет снижение свертываемости крови, а это, в свою очередь, ведет к установлению геморрагического синдрома.

Отметим, что в поврежденной печени будет нарушен и синтез кокарбоксилазы из витамина (вит. В₁), что нарушает декарбоксилирование и определяет рост концентрации пирувата в крови. Более того, и организм лишается важного источника энергии.

Нарушение депонирования витамина В₆ при печеночной недостаточности ведет к недостаточному синтезу цитохрома С (окислительный белок), что способствует появлению различных метаболических нарушений дыхательной цепи.

Дефицит витамина В₁₂, проявляющийся больше при циррозе печени, ведет к нарушениям нормальной структуры ДНК, т.е. к нарушениям нормобластического эритропоэза и появлению единичных мегалоцитов в периферической крови.

36.2 Нарушение синтеза и секреции желчи

Установлено, что гепатоциты постоянно выделяют желчь, которая депонируется в желчном пузыре, а в период пищеварения эвакуируется в двенадцатиперстную кишку. Формироване и высвобождение желчи представляет собой интегральную метаболическую функцию печени, имеющую особую важность в кишечном пищеварении, включая и реализацию метаболизма жиров.

Желчь представляет собой, с одной стороны, продукт, секретируемый гепатоцитами, т.е. *секрет*, состоящий из абсолютно необходимых организму веществ (*фофолипиды, холестерол, жирные кислоты*), а с другой стороны, желчь – это *экскрет* – продукт, с которым из организма выделяются конечные метаболиты и даже токсические вещества (например, *желчные пигменты, патогенные агенты, некротизированные фрагменты клеток и др.*). Процесс синтеза желчи стимулируется блуждающим нервом, солями желчных кислот, норсекретином и некоторыми кишечными белками. Ежедневно высвобождается 500-700 мл печеночной желчи.

Нарушения продукции желчи характеризуются количественными изменениями желчи, вместе с различными изменениями в ее составе. Выработка желчи в избытке практически не наблюдается. Гиперсекреция бывает только как результат действия стимулирующих факторов, которые определяют расслабление сфинктера Одди и сокращения желчного пузыря, что объясняет выделение большего количества желчи в двенадцатиперстную кишку (*действие холецистокинина*).

Известно, что из-за абсорбции воды и электролитов, желчь в желчном пузыре более концентрирована (в 10-12 раз), в сравнении с желчью в желчных протоках. Под влиянием вагусных стимулов и холецистокинина, в двенадцатиперстную кишку эвакуируется желчь с большей концентрацией составных частей (*желчные пигменты, соли желчных кислот*), что в большой степени определяет ее физиологическую активность.

Нарушения выведения желчи может быть в случае органических поражений желчных путей, обструкции внепеченочных желчных путей камнем, их воспаления, сдавления опухолью.

Для организма имеет значение как количество выделяемой желчи, так и её состав, особенно что касается солей желчных кислот.

Патофизиология метаболизма солей желчных кислот

Из стероидных предшественников под влиянием норсекретина и других кишечных белков в печени синтезируются первичные желчные кислоты – холиевая и дезоксихолиевая кислоты. Они образуются из холестерина. Под действием фермента – лизосомальной билацилтрансферазы, желчные кислоты соединяются с глицеролом и таурином, образуя соли (гликохолат и таурохолат), выделяемые из печени с желчью.

Соли желчных кислот (85-90%) всасываются в нижнем сегменте тонкой кишки, и по порталной вене возвращаются в печень, а 10-15% выделяются с калом. Большая часть желчных кислот всасывается в подвздошной кишке пассивной диффузией, а меньшая часть всасывается в тощей кишке активным транспортом, и только 1,5% достигает ободочной кишки, где под действием бактериальных ферментов, образуются вторичные желчные кислоты. Например, из хенодезоксихолиевой кислоты образуется *литохолиевая кислота*, выделяемая почти полностью с калом. *Дезоксихолиевая кислота* частично дифундирует в кровоток, и, достигая печени, подвергается процессу конъюгации и снова выделяется вместе с первичными желчными кислотами.

Следует отметить, что эффективное кишечное всасывание регулирует по механизму feed-back необходимый синтез желчных кислот в печени. Для поддержания необходимого количества желчных кислот необходима морффункциональная интеграция двуполярных

гепатоцитов, от которой зависит нормальный механизм и желудочно-печеночная циркуляция желчных кислот.

Более того, желчные кислоты ингибируют кишечный синтез холестерина, а возвращаясь в печень, они влияют на их синтез из холестерина. Так, избыточное выделение желчных кислот с калом ведет к усиленному их синтезу в печени из холестерина, что снижает уровень холестерина в организме. И наоборот, повышенный возврат желчных кислот в печень ведет к увеличению резервов холестерина, т.к. он не используется для синтеза желчных кислот.

Из этого следует, что патология метаболизма желчных кислот, с одной стороны зависит от патологии кишечника, с другой стороны от патологии печени.

В таких условиях нарушение процесса образования и выделения желчи будет сопровождаться дефицитом желчных кислот, который, в свою очередь, вызывает другие патологические явления:

- недостаточную активацию панкреатической липазы и химотрипсина;
- **нарушение эмульгирования и абсорбции липидов;**
- нарушение абсорбции жирорастворимых витаминов;
- активацию процессов гниения в кишечнике;
- снижение моторики кишечника;
- увеличение секреции желудка;
- увеличение кишечного синтеза холестерина и др.

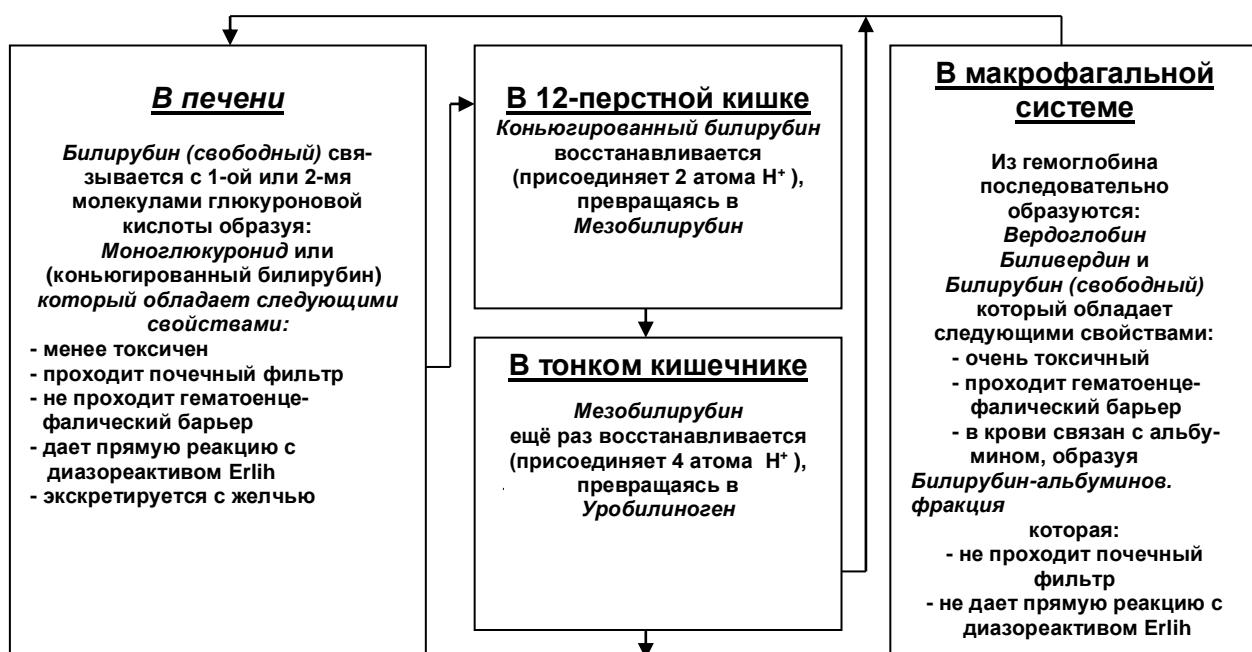
Следует помнить, что хирургическое сегментарное удаление подвздошной кишки приводит к значительному снижению синтеза желчных кислот, т.к. именно в подвздошной кишке всасывается самая большая часть желчных кислот, особенно таурохолевая. Гликохолевая кислота всасывается в тощей кишке.

В таких условиях кишечная флора может привести к деградации желчных кислот вместе с появлением их неконъюгированных форм, которые имеют низкую растворимость, что определяет сниженную способность формирования мицелл, недостаточность переваривания и абсорбции жиров. Более того, неконъюгированные желчные кислоты обладают цитотоксическим эффектом на кишечный эпителий (в больших концентрациях разрушают энтероцит), что определяет нарушение дыхания, трансклеточного транспорта, ресинтеза триглицеридов и холестерина.

Нарушение выделения желчи ведет и к нарушению метаболизма желчных пигментов.

Механизм формирования и выделения желчных пигментов

В макрофагальной системе, особенно в селезенке и макрофагах костного мозга, гемоглобин из разрушенных эритроцитов метаболизируется с образованием каскада веществ – *вердоглобина, биливердина и билирубина*. В крови билирубин соединяется с альбумином, образуя *билирубин-альбуминовый комплекс*, названный *неконъюгированным или непрямым билирубином* (рис. 36.6.)



Свободная фракция, не включенная в комплекс с альбумином, растворима в жирах и очень токсична, легко проходит гематоэнцефалический барьер, и, взаимодействуя с фосфолипидами мембран нейронов, легко проникает в нервные клетки, и может их повредить, вызывая *билирубиновой энцефалопатии*.

Необходимо отметить, что в норме, способность альбумина связывать билирубин столь высока, что концентрация свободного билирубина в крови, не включенная в комплекс с альбумином, настолько мала, что, практически, не оказывает токсического действия.

Отметим, что фракция, конъюгированная с альбуминами, не проходит почечный фильтр, не дает положительной реакции с диазореактивом Эрлиха, не проходит гематоэнцефалический барьер, и, таким образом, не провоцирует билирубиновую энцефалопатию.

На уровне сосудистого полюса цитоплазматической мембранны гепатоцита *билирубин-альбуминовый комплекс* захватывается из крови, и от него отщепляется альбумин. Только такой свободный билирубин переносится через мембрану гепатоцита, а затем транспортируется из цитоплазмы к мемbrane эндоплазматического ретикулума (ЭПР) с помощью лигандина (*протеина Y*) и глутатионтрансферазы (*протеина Z*).

В мемbrane ЭПР гепатоцита билирубин под действием фермента UDP-глюкуронилтрансферазы конъюгируется с уридинифосфоглюкуроновой кислотой, образуя *моноглюкуронид билирубина (МГБ)*, который, на уровне билиарного полюса гепатоцита, переходит через гепатоканалилярную мембрану в желчь. В желчных протоках из двух молекул МГБ, под действием фермента *билирубинглюкуронидтрансферазы*, образуется *диглюкуронид билирубина (DGB)*, названный *конъюгированной фракцией билирубина или прямым билирубином*.

Эта фракция растворима в воде, легко проходит почечный фильтр, дает прямую положительную реакцию с диазореактивом Эрлиха, менее токсична и не проходит гематоэнцефалический барьер.

Конъюгированная фракция билирубина проникает с желчью в двенадцатиперстную кишку, где подвергается процессу деконъюгации (от DGB ферменты кишечной флоры отщепляют глюкуроновую кислоту), свободный билирубин проникает в кровь, а оставшийся DGB восстанавливается (присоединяются две молекулы водорода), образуя *мезобилиноген (уробилиноген)*.

Большая часть уробилиногена снова подвергается процессу восстановления с формированием *стеркобилиногена*.

Меньшая часть мезобилиногена абсорбируется в кровь и по системе воротной вены снова попадает в печень, где подвергается процессу дезинтеграции с формированием *пентдиопента и глюкоронида билирубина* (печечно-кишечная циркуляция).

Отметим, что уробилиноген у здоровых людей попадает в кровоток в мизерных количествах. Из этого следует, что *уробилинурия* наблюдается только в патологии, например, при паренхиматозной желтухе, когда процесс дезинтеграции уробилиногена с

формированием пентдиопента и глюкоронида билирубина полностью блокируется, или в случае гемолитической желтухи, когда гепатоциты перегружены свободным билирубином. В таких условиях количество уробилиногена, незахваченное гепатоцитами, попадает в кровоток и почки, выделяясь с мочой (уробилинурия).

Большая часть стеркобилиногена подвержена процессу окисления в толстом кишечнике с формированием *стеркобилина*, который полностью выделяется с калом. Меньшая часть стеркобилиногена абсорбируется в кровь через систему геморроидальных вен и, в обход печени, попадает в системный кровоток, почки, и, выделяясь с мочой, окисляется, образуя *стеркобилин мочи* или (важно в клинике) *уробилиновые тела* (общее название суммарной фракции метаболитов билирубина, выделяемых с мочой).

Нарушения процессов формирования и выделения желчи проявляются следующими синдромами: *холестаз*, *ахолия*, *холемия*, *желтуха*, *гипербилирубинемия* и др.

36.3 Холестаз

Холестаз представляет собой патологическое состояние, характеризуемое нарушением секреции и выведения желчи. Он может быть первичным (*внутрипеченочный холестаз*) и вторичным (*внепеченочный холестаз*).

Внутрипеченочный холестаз определяется нарушением биосекреторных механизмов гепатоцитов. Как последствие внутрипеченочного холестаза растет концентрация желчных кислот в гепатоцитах, особенно хенодезоксихолиевой кислоты, что ведет к изменению структуры мембранных гепатоцитов, их повреждению и ингибиции холестеролгидроксилазы – фермента, ответственного за синтез желчных кислот. Из этого следует снижение биосинтеза желчных кислот со всеми последствиями.

Внепеченочный холестаз обусловлен обструкцией или сдавлением внепеченочных желчных путей, что ведет к стазу желчи в этих путях – устанавливается внепеченочный холестаз, который, в свою очередь, ведет к стазу желчи во внутрипеченочных путях с последующим проникновением желчи в лимфатические сосуды, в кровоток, что определяет появление *холемии*.

Нарушения, появляющиеся при холестазе представлены на рис.36.7.



36.4 Холемия

Холемия представляет собой комплексный синдром, определяемый проникновением желчи в кровь. Характеризуется ростом концентрации всех составных частей желчи в крови: желчных кислот, конъюгированного билирубина, холестерина, фосфолипидов и др.

Желчные кислоты, действуя на центры блуждающего нерва и на синусовый узел сердца, ведут к синусовой брадикардии, снижению сердечного выброса, что приводит к установлению колаптоидного состояния (снижение артериального давления).

Желчные кислоты, раздражая нервные окончания кожи, провоцируют зуд. Более того, они легко связывают ионы Са, что ведет к нарушению свертываемости крови.

36.5 Ахолия

Ахолия представляет собой патологическое состояние, характеризуемое блокированием проникновения желчи в двенадцатiperстную кишку. Обычно, это бывает в случае обструкции или сдавления желчных путей. Проявляется нарушением эмульгирования, расщепления и абсорбции жиров, что определяет установление синдромов **мальдигестии, мальабсорбции жиров, приводя к избыточному выделению жиров с калом (стеаторрея)**.

При ахолии нарушается и абсорбция жирорастворимых витаминов, особенно витамина К, что ведет к нарушению синтеза факторов свертываемости II, VII, IX, X, V с нарушением свертываемости крови. Отсутствие желчных солей в кишечнике ведет к нарушению многих функций описанных выше.

36.6 Желтухи и гипербилирубинемии

Желтуха представляет собой симптомокомплекс, характеризуемый пожелтением склер, слизистых оболочек и кожи как результат увеличения количества билирубина в крови (**гипербилирубинемия**).

Классификация желтух. Следует помнить, что желтуха, обусловленная гипербилирубинемией – это истинная желтуха. Пожелтение покровов может появиться и после избыточного употребления моркови, тыквы, после приема некоторых медикаментов, например, акрихина и др. В таких случаях говорят о ложной желтухе.

Таким образом, гипербилирубинемия – это основной биохимический симптом для всех типов желтух, который имеет различные механизмы развития (рис.36.8):

- а) из-за гипергемолиза с избытком образования неконъюгированного билирубина;
- б) из-за недостаточного захвата неконъюгированного билирубина, обусловленного повреждением синусоидного эндотелия и микроворсин сосудистого полюса гепатоцитов;
- в) из-за недостаточной конъюгации свободного билирубина, как результат дефицита микросомальных ферментов конъюгации и митохондрий, вырабатывающих энергию, необходимую для конъюгации;
- г) из-за недостаточного выделения конъюгированного билирубина, как результат повреждения аппарата Гольджи, лизосом и микроворсинок желчного полюса гепатоцитов;
- д) из-за регургитации конъюгированного билирубина в кровь, как следствие гепатоцеллюлярных нарушений или нарушения процесса высвобождения желчи в двенадцатiperстную кишку.

Гипербилирубинемия (неконъюгированная фракция) обусловлена следующими факторами:

- гипергемолиз;
- поражение синусоидного эндотелия;

- поражения микроворсин сосудистого полюса;
- дефицит микросомальных ферментов конъюгации;
- нарушение функции митохондрий – органелл, ответственных за обеспечение энергией.

Все эти факторы способствуют появлению, так называемой, *ахолиурической желтухи*, при которой *неконъюгированная фракция* билирубина не проходит почечный фильтр.

Гипербилирубинемией (конъюгированная фракция) вызвана следующими факторами:

- нарушение аппарата Гольджи;
- лизосом и микроворсин билиарного полюса гепатоцитов;
- обструкция или сдавление внепеченочных желчных путей;

При этом возникает т.н., *холеурическая желтуха*; конъюгированный билирубин, будучи растворим в воде, легко проходит почечный фильтр и выделяется с мочой.

По патогенезу различают:

- надпеченочную желтуху (гемолитическая);
- печеночную желтуху (гепатоцеллюлярная, паренхиматозная);
- подпеченочную желтуху (механическая).

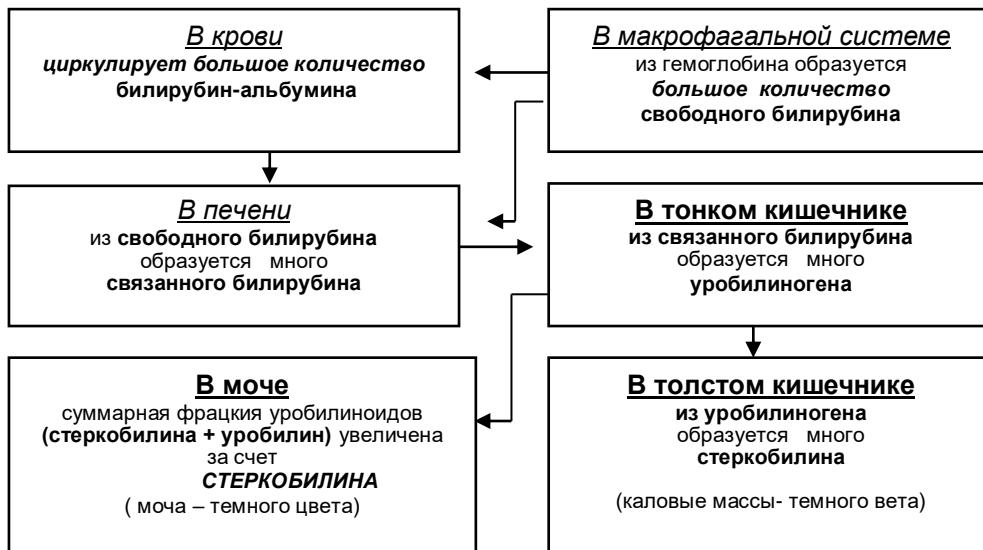
Надпеченочная желтуха (гемолитическая) появляется как результат гемолиза или нарушенного эритропоэза, что объясняется формированием больших количеств свободного билирубина.

Этиология. Этиологические факторы идентичны тем, которые провоцируют внутриклеточный или внутрисосудистый гемолиз (см. Гемолитические анемии).

Патогенез. Гипергемолиз – это основная патогенетическая черта надпеченочной (гемолитической) желтухи, характеризующийся гипербилирубинемией (*свободная фракция*). Другим механизмом желтухи является перепроизводство билирубина, что значительно превышает функциональную способность гепатоцитов (появляется относительная недостаточность захвата и конъюгации свободного билирубина).

Кроме того, гемолитические факторы могут обладать гепатотоксическим действием с нарушением процесса транспорта и метаболизма свободного билирубина. Так как эти механизмы гипербилирубинемии обусловлены внутрипеченочными повреждениями (на премикросомальном и микросомальном уровне печени), они не могут считаться основными механизмами надпеченочной желтухи (гемолитической).

Проявления. Большое количество билирубина, захваченного печенью, ведет к значительному ускорению процессов конъюгации свободного билирубина. Происходит значительное повышение количества конъюгированного билирубина (рис.36.9), который, впоследствии, выделяясь с желчью в кишечник, ведет к формированию избытка уробилиногена, стеркобилиногена и стеркобилина, что определяет интенсивное окрашивание кала, желтуха будет ахолиурическая (в моче не будут определяться желчные кислоты), т.к. свободный билирубин, соединяясь с альбумином, не проходит почечный фильтр. Взамен, в моче будут определяться большие количества *уробилиноидов* (суммарная фракция стеркобилина + уробилин) с доминированием фракций стеркобилина.



Механизм появления уробилина в составе уробилиноидов мочи объясняется тем, что гепатоциты, будучи перегружены конъюгацией свободного билирубина, не в состоянии трансформировать все количество уробилиногена (гепатоэнтеральный цикл) в глюкуронидбилирубин и пентдиопенди, что обуславливает проникновение уробилиногена (незахваченного) в кровоток, затем в почки и его выведение с мочой.

Печеночная желтуха (паренхиматозная) определяется комплексным поражением паренхимы печени, что проявляется нарушением процессов захвата, транспорта, метаболизма и выделения желчных пигментов (рис.36.10), а также различными биохимическими и клиническими симптомами, определяемыми нарушением функции пораженных гепатоцитов.

Этиология. Этиологические факторы могут быть различного происхождения: инфекционного (бактерии, вирусы) и неинфекционного (органические и неорганические вещества с гепатотоксическим действием, например, тетрахлорид углерода, мышьяк, фосфор, токсины ядовитых грибов, некоторые медикаменты – хлорпромазин, стероиды, тетрациклин, большие дозы алкоголя, антитела, сенсибилизированные лимфоциты и т.д.).

Патогенез. Отметим, что характер и проявления печеночной желтухи будут зависеть как от места, где действует повреждающий фактор, от степени повреждения, так и от массы пораженных гепатоцитов.



Рис. 36.10. Метаболизм желчных пигментов при паренхиматозной желтухе

Обычно, поражение может начаться изменениями в структуре клеточных мембран с изменением активности микросомальных ферментов, сопровождаясь дистрофией печеночных клеток (*цитолитический синдром*).

В зависимости от места повреждения и патофизиологических механизмов, печеночная желтуха может быть:

- а) премикросомальной*
- б) микросомальной*
- в) постмикросомальной.*

а) Премикросомальная печеночная желтуха появляется в случае поражения синусоидного эндотелия гепатоцитов, что объясняет уменьшение поверхности абсорбции. Это, в свою очередь, ведет к снижению способности захвата и транспортировки свободного билирубина в гепатоцит, что объясняется сниженным синтезом *лигандина-белка У*, ответственного за захват и транспорт свободного билирубина. Поражения синусоидного эндотелия и микроворсин сосудистого полюса гепатоцита представляет собой “генетически определяемую печеночную дисфункцию” (*синдром Гилберта*), который характеризуется изменением проницаемости мембран гепатоцитов. При этом синдроме, из-за снижения активности фермента UDP-глюкоронидтрансферазы, частично снижается проникновение свободного билирубина в гепатоцит. Появляется *незначительная гипербилирубинемия (свободная фракция)*, моча и кал нормально окрашены.

б) микросомальная печеночная желтуха характеризуется нарушением способности к конъюгации свободного билирубина, как результат дефицита микросомальных ферментов и митохондрий, обеспечивающих необходимой энергией процессы конъюгации с установлением т.н. синдрома *Криглер-Нажжар*. При этом синдроме концентрация свободного билирубина в плазме достигает очень больших значений. В случае, когда количество свободного билирубина в крови достигает 200-300 ммоль/л, он, будучи растворимым в жирах, легко проходит гематоэнцефалический барьер, взаимодействуя с фосфолипидами мембран нейронов, легко проникает в нервные клетки, что ведет к установлению *билирубиновой энцефалопатии*. В этом случае говорят о *ядерной желтухе*, которая встречается у новорожденных с врожденным дефицитом глюкоронилтрансферазы и характеризуется очень тяжелыми интоксикациями, несовместимыми с жизнью. Замечено, что у новорожденных на первой недели жизни может определяться временное снижение активности глюкоронилтрансферазы, что определяет появление *транзиторной физиологической желтухи*.

в) постмикросомальная печеночная желтуха появляется как результат повреждения аппарата Гольджи, лизосом и микроворсин желчного полюса гепатоцита и характеризуется дефицитом экскреции конъюгированного билирубина.

Нарушения выделения конъюгированного билирубина в желчные протоки ведет к частичному проникновению этой фракции в кровь (например, при *синдроме Дубин-Джонсон и Протор*). При этих синдромах определяется гипербилирубинемия (конъюгированная фракция) и билирубинурия. Наряду с этим, снижается количество стеркобилина, выделяемого с калом и мочой.

Следовательно, в патогенезе печеночной желтухи различаем 3 основных механизма:

а) печеночноклеточный механизм, определяемый повреждением структуры и нарушением функции гепатоцитов и установлением цитолитического синдрома, который в конце может привести к печеночной недостаточности;

б) ферментный механизм, определяемый врожденными дефектами с нарушением активности или синтеза ферментов, ответственных за внутрипеченочный метаболизм

билирубина. В этих условиях, функции печени, которые не зависят от метаболизма желчных пигментов, нарушаются только частично.

c) холестатический механизм, возникший как результат внутрипеченочного холестаза (на уровне гепатоцитов) с нарушением метаболизма желчных пигментов и усугублением цитолического синдрома. В таких ситуациях билирубинемия сочетается с умеренным выделением уробилиноидов с мочой и каловыми массами.

Проявления. Отметим, что при печеночной желтухе любое повреждение гепатоцитов приведет к обратной абсорбции желчи из внутрипеченочных желчных путей в кровь с ростом коньюгированного билирубина в крови, особенно, моноглюкоронидбилирубина, формируемого в гепатоцитах и находящегося в печеночной желчи. Из этого следует, что холемия и гипербилирубинемия при печеночной желтухе сначала появляются в крови центральной вены печеночной дольки.

Вместе с тем, определяется и рост концентрации свободного билирубина, билирубинемия (свободная фракция), благодаря сниженной активности глюкоронилтрансферазы в поврежденных гепатоцитах.

Холемия будет определять эволюцию холемического синдрома, характеризуемого ростом концентрации в крови всех составных частей желчи: гиперхолестерolemия, холалемия (наличие желчных кислот в крови). Отметим, что при печеночной желтухе холемический синдром незначителен, по сравнению с его выраженностью при механической желтухе.

Появление зуда при печеночной желтухе объясняется действием не только желчных кислот на рецепторы кожи, но также биологически активных веществ (гистамина, серотонина, брадикинина и т.д.), которые недостаточно метаболизируются и выделяются в кровь из поврежденных гепатоцитов.

Более сложен механизм нарушения свертываемости крови при паренхиматозной желтухе, т.к., кроме способности желчных кислот связывать ионы Ca^{2+} , происходит снижение синтеза специфических белков (протромбина, проконвертина, акселирина, фибриногена и т.д.), необходимых в процессе гемостаза, определяя, т.о., геморрагический синдром. Специфический показатель, указывающий на повреждение гепатоцитов в начальных фазах печеночной желтухи это рост в крови уровня печеночных трансаминаз – аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы, вышедших из гепатоцита через поврежденную мембрану.

Коричневый цвет мочи при печеночной желтухе объясняется билирубинуреей (коньюгированный билирубин, проходящий через почечный фильтр) и большим количеством уробилиноидов (стеркобилин + уробилин) в моче, с преобладанием фракции уробилина, в то время как стеркобилин в моче обнаруживается в ничтожных количествах.

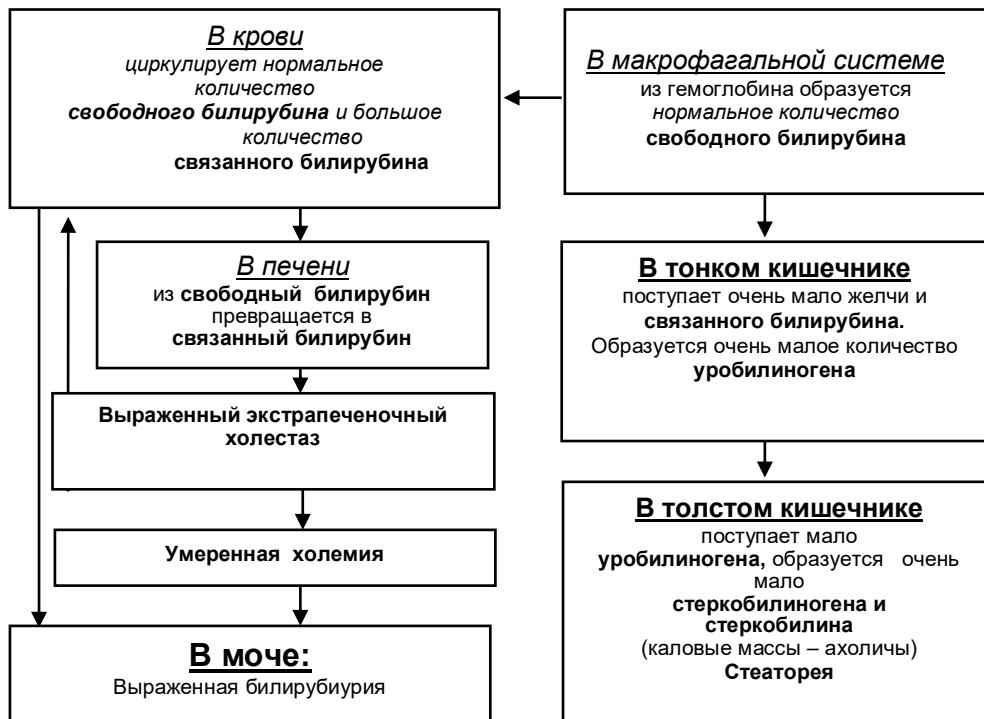
Избыточная уробилинурия при печеночной желтухе появляется как результат нарушения процесса трансформации уробилиногена (печеночно-кишечный цикл). Это нарушение наблюдается уже в начальных фазах острого вирусного гепатита. Чрезмерно окрашенная моча представляет собой основной специфический синдром в ранней диагностике острого гепатита.

Отметим, что при печеночной желтухе количество выделяемой в двенадцатiperстную кишку желчи снижено (гипохолия), но нарушения пищеварения менее выражены, чем при ахолии (отсутствие желчи в двенадцатiperстной кишке), характерной для при механической желтухи. Напротив, воспалительно-дегенеративные изменения при этой форме желтухи более выражены, что проявляется нарушением всех функций печени, особенно промежуточного метаболизма жиров, углеводов, белков и т.д.

Подпеченочная (механическая) желтуха определяется ростом уровня коньюгированного билирубина в крови в результате обструкции или сдавления желчных путей, с установлением синдрома холестаза и холемии. Причинами обструкции или сдавления закупорки желчных путей могут быть камни в желчных путях (холелитиаз), опухоль головки поджелудочной железы, или воспалительным процессом в желчных путях.

В этих условиях нарушается проникновение желчи в двенадцатиперстную кишку, а отсутствие желчи в кишечнике (*ахолия*), особенно солей желчных кислот, ведет к нарушению активации панкреатической липазы, к снижению процесса расщепления, эмульгирования и абсорбции жиров с установлением синдромов *мальдигестии*, *мальабсорбции жиров*, с появлением *стеатореи*. Более того, недостаточная эвакуация желчи при механической желтухе ведет к её накоплению в желчных путях - *холестаз*. В результате холестаза имеет место расширение желчных капилляров и протоков, что объясняет возврат и обратное проникновение концентрированной желчи в желчный пузырь и внутрипеченочные желчные пути, пространство Диссе, в лимфатические пути, а затем и в кровоток, определяя появление *холемического синдрома*.

В результате холемии в кровь вместе в желчью проникают все ее составные части. Наблюдается рост конъюгированного билирубина, холестерина, конъюгированных желчных кислот, кислой фосфатазы и др. Желчные кислоты провоцируют брадикардию и коллаптоидное состояние, а раздражение нервных окончаний кожи объясняют появление зуда (рис 31.11)



Желт **Рис. 36.11.** Метаболизм желчных пигментов при паренхиматозной желтухе что проявляется паренхиматозной желтухой, мозные нейроны, беспокойством днем и бессонницей ночью и т.д. Т.к. желчные кислоты легко связывают ионы Ca^{2+} , они определяют и *нарушения свертывания крови*.

На фоне ахолии имеет место снижение активности липазы, трипсина, амилазы с нарушением переваривания белков и углеводов, обесцвечиванием кала (отсутствует стеркобилин).

При отсутствии желчных кислот может появиться и дизбактериоз, который способствует процессам брожения, а, как результата, появляется метеоризм, ослабляется перистальтика кишечника, что приводит к запору. Иногда запор может чередоваться с диареей из-за ослабления бактерицидных свойств желчи. В моче определяется наличие билирубина и большие количества желчных кислот (*гиперхолалурия*).

В случае длительного стаза желчи в желчных путях, возникает внутрипеченочный холестаз с увеличением концентрации составных частей желчи в гиалоплазме гепатоцитов, провоцируя некоторые нарушения метаболизма. Например, могут быть ингибированы окислительные процессы и синтез печеночного АТФ, а параллельно, может стимулироваться потребление фосфатмакроэргических связей.

Желчные кислоты действуя на эндоплазматический ретикулум, ингибируют синтез ферментов. В таких условиях механическая желтуха может сочетаться с печеночной, с более тяжелым течением, иногда с тенденцией к печеночной недостаточности.

36.7. Камнеобразование в желчи

Холелитиаз представляет собой формирование камней в желчных путях, чаще в желчном пузыре. Обычно, желчные камни состоят из холестерина, желчных пигментов, солей кальция и т.д. Различаем: *холестериновые, билирубиновые и смешанные камни*.

Радиальные холестериновые камни имеют малый размер, овальную форму, гладкую или слегка шероховатую поверхность. Могут определяться в отсутствии воспаления и являются радиопроницаемыми. На поперечном срезе камня наблюдается кристаллизационный центр, состоящий из пигментов и солей кальция, а на периферии – радиальные колца.

Билирубиновые камни появляются при стазе желчи, имеют темный цвет, по размеру меньше, чем холестериновые, поверхность шероховатая. Определяются при воспалении, чаще множественны, рентгенположительны. Отметим, что билирубиновые камни без содержания холестерина встречаются очень редко, что объясняет роль холестерина в формировании камней.

Смешанные камни состоят из холестерина, билирубината Са и бикарбоната Са. Определяются чаще в желчном пузыре, множественны, неправильной формы, имеют бугристую, иногда отшлифованную поверхность. Появляются в результате воспаления желчного пузыря и желчных путей, рентгенположительны. Очень часто встречаются желчные камни белого цвета, очень твердые, сформированные из белковых масс, клеточных остатков, имбибированных солями Са. Обычно, являются результатом воспалительных изменений в желчных путях.

Этиология и патогенез. Известно, что в желчи желчные кислоты поддерживают холестерин в растворенном состоянии. Снижение концентрации желчных кислот в желчи – основной литогенный элемент, который ведет к дестабилизации холестерина в коллоидном растворе желчи и его осаждению. Снижение желчных кислот в желчи определяется в случае воспаления, благодаря воспалительному экссудату, богатому альбуминами, несущими отрицательный заряд, в случае инфекции, которые изменяют pH и электрические взаимодействия коллоидов в желчи, в результате стаза желчи, гиперхолестеринемии.

В таких условиях снижается растворимость жирных кислот, билирубината Са и бикарбоната Са, что способствует осаждению холестерина и формированию желчных камней.

36.8 Нарушение антитоксической функции печени

Биотрансформация представляет собой химическую защитную функцию печени (называемую еще *антитоксической функцией*), выполняемую в гепатоцитах при участии ферментных систем негранулярной ЭПС и митохондрий. Таким образом, печень обеспечивает детоксикацию токсических веществ эндогенного и экзогенного происхождения.

Биохимические реакции, которые лежат в основе биотрансформации, очень разнообразны.

При участии процессов глюкуроно-сульфоноконъюгации, ацетилирования, метилирования, декарбоксилирования, дезаминирования, окисления, восстановления и др., гепатоциты трансформируют токсические метаболиты, гепатотоксичные вещества в нетоксичные или менее токсичные продукты, выделяемые из организма с калом и мочой.

Например, аммиак – очень токсичный метаболит – детоксицируется в печени так называемым, защитным синтезом мочевины.

Токсические метаболиты типа индола, фенола, скатола подвергаются процессу сульфоконъюгации. Свободный билирубин, путем глюкуроноконъюгации,

трансформируется в конъюгированный билирубин. Конъюгированные соединения являются безвредными и выделяются с мочой.

В печени метаболизируются гормоны коры надпочечников (до 17-кетостероидов), гормоны щитовидной железы, андрогены и эстрогены, альдостерон и антидиуретический гормон, желчные пигменты и кислоты, серия прессорных и депрессорных веществ, гистамин и ацетилхолин, вещества, получаемые при гниении в кишечнике, некоторые медикаменты – сульфаниламиды, анальгетики, антибиотики и др.

Следует отметить, что в процессе биотрансформации некоторые нетоксичные или малотоксичные составные могут стать более токсичными. Например, сульфаниламиды, подверженные в печени процессу ацетилирования, становятся менее растворимыми и легко осаждаются в мочевыделительных путях, что ведет к нарушению функции почек. Более токсичным для больного с болезнью печени является этиловый спирт, т.к. его окисление в поврежденной печени сопровождается формированием больших количеств очень токсичного метаболита – *ацетальдегида*, который, из-за блокирования процессов окисления аминных групп, не переходит в уксусную кислоту. Следует помнить, что гепатоциты обладают и способностью селективно захватывать из крови и выделять с желчью некоторые инородные вещества, которые не подвергаются биохимическим превращениям. Например, клетки Купфера захватывают из крови различные красители, коллоидные вещества, которые затем выделяются с желчью, т.к. они не проходят почечный фильтр.

Более того, клетки Купфера (называемые также и фиксированными макрофагами печени, звездчатыми клетками печени, ретикулоэндотелиоцитами), активным фагоцитозом, удаляют из крови различные инфекционные агенты, корпускулярные тела, комплексы антиген-антитело, фрагменты некротизированных клеток.

Как следствие, при печеночной недостаточности, кроме накопления в организме токсических метаболитов, в том числе и гепатотоксичных веществ, наблюдается также недостаточная биотрансформация характеризуемая следующими явлениями:

- нарушение метаболизма стероидных гормонов (снижение уровня 17-кетостероидов в моче с одновременным ростом уровень кортикостероидов с клиническими проявлениями, похожими на синдром Кушинга – стрии на коже, лунообразное лицо, гирсутизм и т.д.);
- накопление в крови токсических метаболитов (аммиака, ложных нейромедиаторов, ацетальдегида, фенола, скатола, индола и др.), что ведет к печеночной коме;
- нарушение метаболизма АДГ и альдостерона с задержкой воды и тенденцией к генерализованному межуточному отеку;
- нарушение детоксикации эстрогенов, что приводит у мужчин к атрофии яичек, стерильности, гинекомастии, депиляции и т.д.;
- блокирование метилирования, что обуславливает снижение синтеза креатина, адреналина, метилникотинамида, ацетилхолина и нарушения функции нервно-мышечных синапсов;
- снижение синтеза гипюровой кислоты из бензойной кислоты и глиокола;
- неспособность печени нейтрализовать избыток гистамина, что объясняет появление гипотензии, капиллярной вазодиллятации, экссудации и зуда.

Т.о., нарушения антитоксической функции при печеночной недостаточности, будут определять накопление продуктов метаболизма с частичной или полной неспособности печени их нейтрализовать. Это вызывает изменения на различных уровнях: молекулярном, клеточном, тканевом, на уровне органов, что определяет различное клиническое проявление печеночной недостаточности, включая печеночную кому, с потерей всех функций печени.

36.9 Печеночная кома

С точки зрения патогенеза, различают 3 типа печеночной комы:

- *печеночноклеточная кома*, при которой клинические проявления являются результатом глубоких нарушений функций гепатоцитов, из-за тяжелых его поражений;

- аммиачная кома из-за спровоцированной энцефалопатии;
- кома из-за гидроэлектролитных нарушений.

Патогенез. Клинические проявления печеночной комы являются следствием действия токсических продуктов на уровне клеток организма, в том числе, и на нервные клетки. Особая роль уделяется NH₃ и токсическим продуктам из кишечника. Благодаря портокавальным анастомозам, часто встречающимся при печеночной недостаточности (особенно при циррозе), NH₃ и другие токсические продукты из кишечника минуют печень и проникают прямо в общий кровоток. Токсичность аммиака зависит от его концентрации в клетке и, в меньшей степени, от концентрации в крови, что определяет индивидуальную толерантность, которая кроме всего прочего, зависит от функционального состояния ЦНС.

ЖКТ – основное место формирования NH₃, который образуется при бактериальном гидролизе мочевины.

Часть NH₃ абсорбируется на уровне слизистой кишечника и транспортируется по системе воротной вены к печени, где выделяется и соединяется с глутамином, до того как используется в синтезе мочевины.

Печень имеет способность высвобождать аммиак в процессе дезаминирования аминокислот.

Организм может нейтрализовывать NH₃ двумя метаболическими путями:

- орнитиновый цикл, который нейтрализует аммиак, формируя мочевину;
- глутаминовый цикл, который нейтрализует NH₃, формируя глутамин (см.рис.36.12).

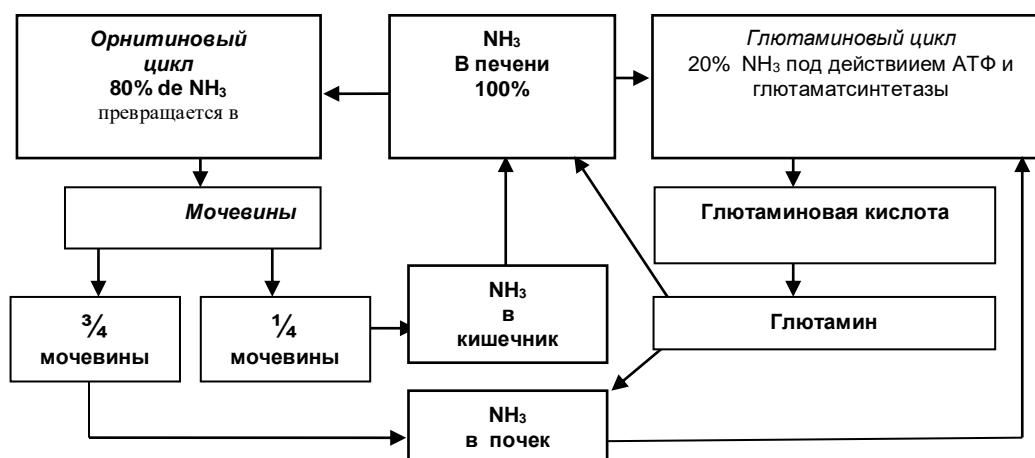


Рис.36.12. Схематическая циркуляция NH₃ в организме

При печеночной недостаточности часть кишечного NH₃, обходит печень и эти два метаболических пути, которые нейтрализуют аммиак. Т.о., устанавливается гипераммониемия с токсическим действием на ЦНС.

В норме, на уровне нервной клетки аммиак транспортируется с участием глутаминовой кислоты, которая обратимо его захватывает и переводит в глутамин.

Увеличенное количество NH₃ при печеночной недостаточности в определенный момент насыщает все резервы глутаминовой кислоты. Появляется необходимость синтезировать повышенное количество глутаминовой кислоты - процесс, реализуемый за счет α -кетоглутаровой кислоты. Т.о., альфа-кетоглутаровая кислота извлекается из цикла Кребса.

Снижение альфа-кетоглутаровой кислоты ведет к следующим явлениям:

- снижение количества трикарбоновых кислот в цикле лимонной кислоты;
- накопление пирувата и лактата;
- значительное снижение потребления кислорода;
- снижение АТФ из-за роста синтеза глутамина.

В завершении, извлечение альфа-кетоглутаровой кислоты из цикла лимонной кислоты ведет к нарушению равновесия цикла Кребса, со снижением окислительного фосфорилирования метаболизма в коре головного мозга.

Кроме NH₃ есть и другие факторы, которые участвуют в повреждении нейрона и которые объясняют патогенез печеночной комы. К ним относятся биогенные амины, жирные кислоты с короткой цепью, нарушения белкового метаболизма (гипоальбуминемия), нарушения свертываемости, гиперлактацидемия, гиперпируватемия, портальная гипертензия, нарушения всех процессов промежуточного метаболизма, формируя, в конечном итоге, динамическую картину печеночной комы (см."Кома" т.1 стр.471).

37. Патофизиология почки.

- 37.7. Нарушения клубочковой фильтрации
- 37.8. Нарушения канальцевой реабсорбции
- 37.9. Нарушения канальцевой секреции
- 37.10. Нарушения выведения мочи
- 37.11. Нарушения эндокринной функции почек.
- 37.12. Почечная недостаточность

Главной функцией почки является поддержание постоянства внутренней среды, а именно водно-электролитного гомеостаза (концентрация в жидкостях ионов Na, K, Ca, Mg, Cl, фосфатов), осмотического давления, гомеостаза кровообращения, кислотно-щелочного равновесия (концентрация ионов водорода). Почки участвуют в метаболизме белков, углеводов, жиров, выделяют в кровь ренин, кинины, эритропоэтины, простагландини и 1-25-дигидроксихолекальциферол (1,25-(OH)₂D₃). Посредством выведения мочи почки поддерживают оптимальную концентрацию промежуточных и конечных продуктов метаболизма, обеспечивая постоянство внутренней среды.

Многочисленные функции почек осуществляются специализированными структурами нефронов – основной морфофункциональной единицей почки. Главными процессами, посредством которых нефронт осуществляет гомеостатические функции, являются: гломерулярная фильтрация, канальцевая реабсорбция, канальцевая секреция, выведение мочи через мочевыводящие пути и инкрементация биологически активных веществ.

Нефроны состоят из афферентной артериолы, которая ветвится примерно на 50 параллельных капилляров, образующие почечный клубочек. Капилляры клубочка вливаются в эфферентную артериолу, которая впоследствии опять разветвляется на капилляры. Лишь капилляры, образованные из эфферентной артериолы, собираются в венулы. Капилляры клубочка охватываются слоем клеток, которые образуют капсулу Bowman, которая, в свою очередь, переходит в проксимальный каналец. В полость капсулы Bowman происходит фильтрация жидкости из капилляров клубочка.

Проксимальный каналец продолжается в петлю Генле, расположенную глубоко в паренхиме почки; некоторые петли достигают поверхности мозгового вещества почки. Каждая петля состоит из нисходящей и восходящей части. Стенки нисходящей и первой половины восходящей части очень тонки, по этой причине этот участок называется тонким сегментом петли Генле. У остального сегмента восходящей части петли Генле, который возвращается в корковое вещество, как и у других сегментов мочевыводящего канальца, стенки толстые - этот участок петли Генле называется толстым сегментом восходящей части.

На уровне коркового слоя сливаются многие дистальные каналцы, образуя кортикальную собирательную трубочку, которая снова возвращается из коркового вещества в мозговое, переходя в медуллярную собирательную трубочку.

Вся система трубочек почек окружена сетью капилляров - перитубулярная сеть, образующаяся из эфферентной артериолы. Самая большая часть капилляров

перитубулярной сети окружает проксимальные и дистальные канальцы и кортикальные собирательные трубочки. От более глубоких областей перитубулярной сети ответвляются длинные капилляры, названные прямыми сосудами, которые входят глубоко в мозговой слой, сопровождая петли Генле, а затем вливаются в кортикальные вены.

37.1. Нарушения клубочковой фильтрации.

Клубочковая фильтрация представляет собой процесс фильтрации жидкости из капилляров клубочка через почечный фильтр в полость капсулы Bowman. Жидкость, которая фильтруется через клубочек в капсулу Bowman, называется клубочковым ультрафильтратом.

Почечный фильтр состоит из трёх слоёв. Первый слой почечного фильтра образован эндотелием капилляров, пронизанным многочисленными порами диаметром 50-100 нм, через которые не могут проходить эритроциты. Вторым слоем является базальная мембрана, состоящая из трёхмерной сети гликопротеинов, окруженных межклеточным матриксом; базальная мембрана обладает отрицательным анионным зарядом. При электронной микроскопии базальная мембрана выглядит однородной и, подобно тонкому решету, задерживает плазматические белки с большой молекулярной массой. Третий слой является самым тонким фильтром, состоящим из эпителия капсулы Bowman, который, в местах контакта с капиллярами клубочка, образует многочисленные «ножки», откуда и происходит их название – подоциты. Сплетение этих «ножек» образуют межклеточные щели размером 50-100 нм наполненные сиалопротеином. Гликокаликс еще больше уменьшает проницаемость почечного фильтра, позволяя проходить лишь макромолекулам диаметром всего 1,5-2,5 нм. Принимая во внимание, что гликокаликс имеет отрицательный заряд, становится понятным, что он представляет собой намного более «жесткий» селективный фильтр для отрицательно заряженных молекул, чем для нейтральных или положительно заряженных плазматических белков. Это объясняет селективную задержку альбуминов в крови. Избирательность проницаемости почечного фильтра также зависит от свойств фильтрующихся веществ: от их молекулярной массы, электрического заряда и пространственной конфигурации молекул, от их водорастворимости, вязкости плазмы, градиентов гидростатического и коллоидоосмотического давлений и градиентов концентрации веществ по обе стороны почечного фильтра. Вещества с молекулярной массой до 5200 фильтруются также легко, как и вода, а из общего количества белков с молекулярной массой 69000 фильтруется только 0,5%. Можно считать, что гломеруллярная мембрана практически не проницаема для плазматических белков, но имеет очень высокую проницаемость для всех микромолекулярных веществ, растворённых в плазме. Клубочковый фильтрат имеет почти такой же состав, что и жидкость, которая фильтруется в интерстиций из артериального колена капилляра, не содержит клеток крови, практически не содержит белков (лишь 0,03% белков), содержит органические и неорганические микромолекулярные вещества в концентрации практически равной их концентрации в плазме крови. Ультрафильтрат плазмы крови в полости капсулы Bowman называется первичной мочой.

Клубочковая фильтрация является физическим процессом, обусловленным взаимодействием следующих сил: внутриклубочковое гидростатическое давление, коллоидоосмотическое давление плазмы крови и внутрикапсуллярное давление.

Результирующая от динамических взаимодействий этих трёх сил определяет эффективное фильтрационное давление (ЭФД), которое вычисляется по формуле ЭФД = ГД – (КОД + ВКД), где:

ГД – гидростатическое давление в капиллярах клубочков (около 70% объёма системного артериального давления – 70-60 мм рт.ст.);

КОД – коллоидоосмотическое давление плазматических белков в капиллярах клубочка - около 25 мм рт.ст.;

ВКД - внутрикапсуллярное давление, обусловленное внутривенным давлением, создающимся нерастяжимой фиброзной капсулой органа и давлением ультрафильтрата (около 10 мм рт.ст.).

Вычисленное таким образом эффективное фильтрационное давление варьирует в пределах 30-40 мм рт.ст.

Суммарный объём фильтра обеих почек составляет 125-130 миллилитров в минуту, что соответствует 170-180 литрам клубочкового фильтрата за 24 часа. Этот объём является результатом фильтрации 1000-1500 литров крови, которые ежедневно проходят через почки.

Объём клубочковой фильтрации в норме остаётся постоянным благодаря механизмам ауторегуляции. Количество клубочкового фильтрата влияет на интенсивность канальцевой реабсорбции. Таким, при уменьшении количества клубочкового фильтрата жидкость пересечет мочевыводящие пути настолько медленно, что она практически вся реабсорбируется и почки не будут в состоянии выделять резидуальные вещества. При увеличении количества первичной мочи, жидкость пройдёт через каналы настолько быстро, что не смогут реабсорбироваться необходимые организму вещества.

До сих пор не существует прямых методов определения объёма клубочкового фильтрата. Интенсивность фильтрации определяется с помощью методов клиренса. Клиренс определяет объём плазмы, фильтруемой обеими почками за каждую минуту. Определение клубочковой фильтрации осуществляется с помощью некоторых веществ, которые отвечают следующим требованиям:

- свободно проходят через почечный фильтр;
- являются биологически инертными;
- не реабсорбируются и не секретируются мочевыводящими каналами;
- не метаболизируются и не депонируются в почках или других органах;
- не являются токсичными и не влияют на функции почек;
- могут быть точно дозированы в крови и моче.

Веществом, которое соответствует этим требованиям, является инулин- растительный полисахарид с молекулярной массой 5200.

Клиренс инулина определяется по следующей формуле:

$V_p = C_m \times V_m / C_p$, где :

V_p - объём плазмы в мл, профильтрованной за минуту (клиренс);

C_m - концентрация инулина в моче, мг/дл;

V_m - объём мочи, мл/мин.

C_p - концентрация инулина в плазме, мг/дл.

Вычисленный таким образом клиренс для инулина, в норме равняется 125-130 мл/мин.

Уменьшение клиренса свидетельствует о снижении фильтрационной способности почечных клубочков.

Клубочковая фильтрация может подвергаться количественным и качественным изменениям. Качественные изменения составляют отклонения значений концентрации веществ, фильтрующихся в первичную мочу или появление в моче веществ, которые в норме не фильтруются.

Количественные изменения сводятся к увеличению или уменьшению скорости фильтрации и, соответственно, объёма фильтрата.

На клубочковую фильтрацию могут влиять почечные и внепочечные факторы. В свою очередь, внепочечные факторы могут быть преренальными и постренальными

Уменьшение клубочковой фильтрации

К преренальным факторам, которые уменьшают клубочковую фильтрацию, относятся:

- 1) системная артериальная гипотония, даже с сохранением артериального давления в пределах эффективности ауторегуляции; падение артериального давления ниже 70 мм рт.ст. (шок различного генеза, сердечно-сосудистая недостаточность, дегидратация, кровотечение) сопровождается снижением эффективного

- фильтрационного давления со снижением почечного кровотока и угнетением клубочковой фильтрации. Следует напомнить, что в патогенезе анурии на фоне шока имеет большое значение и ишемическое повреждение почки, а при декомпенсированной сердечной недостаточности нарушается венозный возврат, что приводит к интерстициальному отёку и, соответственно, уменьшению эффективного фильтрационного давления;
- 2) обструкция, компрессия или облитерация почечных артерий (тромбоз, эмболия, атеросклероз) с уменьшением почечного кровотока, внутригломерулярного гидростатического давления и уменьшением эффективного фильтрационного давления;
 - 3) гипертонус симпатоадреналовой системы, гиперсекреция катехоламинов мозговым веществом надпочечников или возбуждение симпатических нервных окончаний почек, гиперсекреция ренина эти факторы ведут к сужению афферентной артериолы, к уменьшению внутригломерулярного давления и снижению эффективного фильтрационного давления;
 - 4) уменьшение просвета афферентной артериолы (гипертоническая болезнь, атеросклероз) снижает клубочковый кровоток, падает внутригломерулярное давление и, впоследствии, эффективное фильтрационное давление;
 - 5) увеличение коллоидосмотического давления крови (дегиратация, употребление белковых препаратов) уменьшает клубочковую фильтрацию путём уменьшения эффективного фильтрационного давления. (Надпочечные, преренальные, патологические процессы, которые повреждают клубочковую фильтрацию – см. соответствующие главы в «Медицинской патофизиологии», том 1).

Среди внутрипочечных факторов, которые уменьшают клубочковую фильтрацию, выделяются:

- 1) уменьшение массы функционирующих нефронов одновременно с уменьшением площади фильтрации (воспалительные процессы, некроз, нефрэктомия, гидroneфроз);
- 2) внутриклубочковые причины, которые уменьшают клубочковый кровоток (пролиферация эндотелия капилляров и мезангимальных клеток с уменьшением просвета сосудов);
- 3) склерозирование клубочков и их исключение из процесса фильтрации;
- 4) утолщение базальных мембран как результат преципитации иммунных комплексов, что препятствует фильтрации;
- 5) системные коллагенозы, васкулиты. (Внутрипочечные патологические процессы, которые угнетают клубочковую фильтрацию – см. ниже).

Постренальные причины – это факторы, которые затрудняют отток мочи по мочевыводящим путям:

- 1) нефrolитиаз;
- 2) обструкция или констрикция мочеточников и мочеиспускательного канала;
- 3) гипертрофия предстательной железы.

Продолжительное препятствие на пути выведения мочи ведёт к увеличению давления в капсуле Bowman, одновременно со значительным уменьшением клубочковой фильтрации вплоть до полного прекращения.

Последствиями уменьшения фильтрации являются олигурия (критическая олигурия, не совместимая с жизнью – это уменьшение количества выделяемой мочи менее 400 мл за 24 часа) общие дисгемостазы (гипергидратация, гипернатриемия, гиперкалиемия, ацидоз, гиперазотемия).

Увеличение клубочковой фильтрации.

Возможные причины увеличения клубочковой фильтрации:

- 1) расширение афферентной артериолы, что ведёт к увеличению внутригломерулярного давления и эффективного фильтрационного давления, что увеличивает количество первичной мочи (например, в стадии увеличения температуры при лихорадке);

- 2) сужение эфферентной артериолы одновременно с нормальным тонусом афферентной артериолы, что ведёт к увеличению внутрикапиллярного давления (при применении малых доз адреналина, на начальной стадии гипертонической болезни);
- 3) увеличение системного артериального давления до значения 200 мм рт.ст., что превышает уровень ауторегуляции давления в клубочковых капиллярах и ведёт к пропорциональному увеличению объёма клубочкового фильтрата и количества выделяемой мочи;
- 4) абсолютная гипопротеинемия (голодание, печёночная недостаточность, массивная протеинурия) или относительная гипопротеинемия (гипергидратация, резорбция отёков), одновременно с уменьшением коллоидо-осмотического давления крови и, соответственно, с увеличением эффективного фильтрационного давления.

В зависимости от объема канальцевой реабсорбции, последствием увеличения клубочковой фильтрации может быть полиурия, которая, в свою очередь, ведёт к дегидратации и к электролитным дисгемеостазам.

Качественные изменения клубочкового фильтрата.

Качественные изменения клубочкового фильтрата – это изменения его химического состава.

Гломерулярная протеинурия. Белки первичной мочи имеют плазматическое происхождение и обусловлены увеличением проницаемости почечного фильтра при воспалительных или дегенеративных процессах (клубочковые нефропатии), гипоксии нефrona (сердечно-сосудистая недостаточность, компрессия почки или перекручивание почечной ножки).

Степень повреждения почечного фильтра коррелирует с повышением проницаемости и потерей избирательности почечного фильтра, что проявляется повышением общего количества профильтровавшихся белков. Так, здоровые почки фильтруют за 24 часа 5-30 грамм белков низкой молекулярной массы, которые почти полностью реабсорбируются в почечных канальцах, а физиологическая протеинурия составляет не более 100 мг/24 часа.

Незначительные клубочковые повреждения обусловливают селективную протеинурию, при которых альбумины представляют 85% общей протеинурии, а остальное – глобулины низкой молекулярной массы (альфа1 – глобулины, сидерофилин). Значительные клубочковые повреждения индуцируют массивные неселективные протеинурии с присутствием в моче IgG, IgM и бета-липопротеинов. Принято считать, что прямой корреляции между селективностью и количественным значением протеинурии не существует. Селективная протеинурия часто отмечается при нефротическом синдроме с явно нормальными клубочками или при гломерулопатиях с минимальными повреждениями.

Морфологический субстрат протеинурий составляют очаговые или диффузные повреждения базальной мембранны, однако степень повреждения не коррелирует с избирательностью или значением протеинурии.

По типу проявления, клубочковые протеинурии бывают транзиторными и постоянными. Транзиторные клубочковые протеинурии индуцируются почечными гемодинамическими изменениями: с одной стороны, уменьшение притока крови к почкам и, как следствие, снижение количества фильтрата, одновременно с увеличением проницаемости клубочковой базальной мембранны, а с другой стороны - снижение канальцевой реабсорбции белков, как следствие уменьшения перитубулярного притока крови. По такому патогенетическому механизму развивается ортостатическая лордозная протеинурия, протеинурия при холода, протеинурия при стазе.

Постоянные клубочковые протеинурии имеют органическую основу, обусловленную соответствующим патогенетическим процессом (острые и хронические гломерулонефриты, амилоидозы, сахарный диабет, коллагенозы).

Гематурия. В физиологических условиях с мочой выделяется до 2000 эритроцитов в минуту, а превышение этого количества составляет патологический феномен, названный гематурией. Гематурия может быть вызвана многочисленными общими нарушениями в организме (острые и хронические инфекционные заболевания, печёночная недостаточность, коллагенозы, авитаминозы), наблюдается при болезнях почек (острые и хронические нефриты, нефролитиаз, нефрокальциноз, оксалоз, туберкулёз, гидронефроз, инфаркт почки, травмы поясницы), повреждениях мочевыводящих путей (нефро- и уролитиаз, злокачественные и доброкачественные опухоли, полипы мочевого пузыря, везикуоуретральные мальформации и др.).

Гематурии клубочкового происхождения сопровождаются эритроцитарной цилиндрурией. Патофизиологический механизм клубочковых гематурий состоит в диапедезе эритроцитов через почечный фильтр повышенной проницаемости.

Клубочковая лейкоцитурия. Лейкоцитурия является общим показателем повреждений почки и мочевыводящих путей. Чаще всего она встречается при инфекции мочевыводящих путей и реже – при дегенеративных процессах почки или гломерулонефритах. Лейкоцитурия, сопровождающаяся гематурией и цилиндрурией, как правило, имеет клубочковое происхождение. Она объясняется чрезмерным диапедезом лейкоцитов через фильтрующую мембрану на фоне экссудативного гломерулонефрита. Лейкоцитурия более 100 клеток в поле зрения называется пиурией.

Клубочковая липурия. Липурия – это присутствие в моче различных фракций липидов. Липурия является следствием общих метаболических нарушений на фоне нефротического синдрома и жировых дистрофий канальцевого эпителия.

Внутрипочечные патологические процессы, нарушающие клубочковую фильтрацию

Острые гломерулонефриты

Гломерулонефрит – это очаговое или диффузное воспаление почечных клубочков.

Этиология. Причинами гломерулонефритов могут быть биологические факторы (бактерии – стрептококки, стафилококки, энтерококки, пневмококки, менингококки, *Salmonella thyphi*, *Treponema pallidum*, *Jersinia enterocolitica*; вирус гепатита В и С, ВИЧ-инфекция, вирусы кори, ветряной оспы, инфекционного паротита, вирусы *Epstein-Barr*, *ECHO-Coxsackie*, риккетсии, паразиты – малярия, токсоплазмоз, трихинеллез).

Гломерулонефрит может развиться на фоне сахарного диабета, амилоидоза, коллагенозов (СКВ, ревматоидный артрит), васкулитов, при опухолевых заболеваниях, после применения некоторых лекарственных препаратов (антибиотики, противосудорожные, препараты, содержащие Au, Bi, Hg), при поствакцинальных осложнениях, при циркуляторных нарушениях (констриктивный перикардит), при тромбозе почечных вен.

Патогнез. Повреждение клубочков происходит иммунными (наиболее часто), метаболическими, гемодинамическими, токсическими, инфекционными воспалительными механизмами.

Иммунные повреждения являются результатом аллергических реакций: цитолитически-цитотоксических реакций II типа, аутоиммунных реакций (отложение в клубочках антител против некоторых антигенов клубочков (например, антитела против базальной мембранны клубочков); аллергические реакции III типа (повреждение циркулирующими иммунными комплексами или иммунными комплексами, образованные *in situ*, внутри клубочков; клеточных аллергических реакций IV типа, с участием сенсибилизованных лимфоцитов. Так, аутоантитела против клубочков, обнаруживаемые при синдроме Goodpasture, являются специфическими для антигена из альфа- цепи коллагена IV типа в составе базальной мембранны клубочков и альвеол. Эти эпитопы «спрятаны» внутри молекул коллагена, однако они «выставляются» под действием некоторых вредных факторов (инфекции, углеводороды и др.), которые денатурируют молекулу коллагена.

Помимо антител против базальной мембранны, при гломерулонефритах обнаруживаются и другие аутоантитела – против эндотелия, которые повреждают эндотелиальные клетки, увеличивая их способность фиксировать лейкоциты.

Антигены циркулирующих иммунных комплексов могут быть экзогенными (стрептококки, паразиты, вирус гепатита В или С, химические вещества – соли ртути, золота) или эндогенными (опухолевые неоантигены, криоглобулины, нуклеопротеины, тиреоглобулин).

При оптимальном количественном соотношении между антигенами и антителами образуются преципитирующие иммунные комплексы, которые фагоцитируются макрофагами, а при избытке антигенов образуются иммунные комплексы, которые не фагоцитируются, а циркулируют в крови и откладываются в различных органах, где инициируют повреждающие аллергические реакции. Отложению циркулирующих иммунных комплексов в почках благоприятствуют большая эндотелиальная поверхность, усиленный кровоток, электростатическая или структурная аффинность со структурными компонентами клубочкового фильтра.

Циркулирующие иммунные комплексы откладываются субэндотелиально или в мезангии, а комплексы, образованные *in situ*, локализуются субэпителиально.

После отложения иммунных комплексов в клубочке наступает этап его повреждения с помощью активации системы комплемента, фактора Hageman, свертывающей и фибринолитической систем. Воспалительная реакция сопровождается повышением проницаемости капилляров, миграцией лейкоцитов, активацией тромбоцитов, активацией фактора Hageman, превращением плазминогена в плазмин, который, в свою очередь, активирует систему комплемента – таким образом, замкнутый порочный круг поддерживает воспалительный процесс. Фрагмент фактора Hageman активирует калликреин до брадикинина (вазоактивный амин), что усиливает повреждение клеток. Происходит также и агрессия свободными радикалами кислорода с активацией процессов перекисного окисления липидов, протеазами, лимфокинами. Позже происходит трансвазация фибрина и его организация. Полиморфноядерные лейкоциты, мигрирующие в клубочках, выделяют биологически активные вещества (серотонин, гистамин), которые облегчают накопление иммунных комплексов, лизосомальные ферменты, которые повреждают структуры клубочков. Высвобождение тромбоцитарных компонентов (аденозинтрифосфат, серотонин, простагландин, антигепариновый фактор) увеличивает проницаемость сосудов, благоприятствуя притоку иммунных комплексов и лейкоцитов.

Общим последствием этого процесса является пролиферация эпителиальных и мезангимальных клеток, из-за чего многие клубочки блокируются воспалительным процессом, а клубочки, оставшиеся незаблокированными, становятся гиперпроницаемыми.

Проявления гломерулонефрита зависят от локализации повреждений на уровне нефrona:

- эндотелиальные повреждения и повреждения субэндотелия и базальной мембранны ведут к агрегации лейкоцитов, тромботическим микроангиопатиям, сужению сосудов; двустороннее диффузное поражение почек вызывает острую почечную недостаточность;
- мезангимальные повреждения мембран ведут к значительной протеинурии;
- субэпителиальные повреждения вызывают протеинурию, гематурию;
- повреждения эпителиальных клеток ведут быстро прогрессирующей почечной недостаточности.

Хронические гломерулонефриты. Исходя из этиологии и патогенеза, они делятся на две большие группы - первичные и вторичные.

Первичный хронический гломерулонефрит имеет в своей основе присутствие очага стрептококковой инфекции с постоянной выработкой противопочечных антител. В патогенез вторичного хронического гломерулонефрита вовлечены два механизма – аллергическая реакция IV типа и аллергическая реакция III типа (повреждение циркулирующими иммунными комплексами).

Хронический гломерулонефрит протекает с преобладанием пролиферативных процессов – чрезмерным разрастанием мезангимального матрикса, который становится негомогенным, содержит белковые, жировые отложения, волокна коллагена. Гранулярные отложения состоят из иммуноглобулинов G и компонентов системы комплемента. Иногда наблюдаются субэпителиальные очаговые отложения, повреждения подоцитов, очаги эпителиальной пролиферации, внутри которых находятся депо фибрина. Эндотелиальные клетки пролиферируют, утолщая стенки капилляров. Канальцы претерпевают дегенеративные и атрофические изменения, вызываемые угнетением перитубулярной циркуляции. Эти морфологические изменения и функциональные нарушения в нефронах представляют собой основу микрогематурии, протеинурии, артериальной гипертонии, отёков, нарушений всех функций почки.

Общие проявления хронического гломерулонефрита

Артериальная гипертония является результатом действия многих факторов, которые ведут к ишемии почки и повреждении сосудов (атеросклероз, пролиферация и утолщение эндотелия, закупорка капилляров лейкоцитами, иммунные комплексы, микроагрегаты и тромбы). Ишемия нефрона вызывает синтез ренина, который индуцирует образование ангиотензина, что приводит к развитию артериальной гипертонии. Среди других патогенетических механизмов почечной гипертонии может быть потеря почками способности инактивировать сосудосуживающие вещества, дефицит синтеза сосудорасширяющих веществ с местным действием (простагландин E₂).

Протеинурия и гематурия являются результатом увеличения проницаемости клубочковой мембранны. Протеинурия может привести к белковой недостаточности, к снижению содержания трансферина, а потеря с мочой иммуноглобулинов и комплемента сопровождается вторичным иммунодефицитом.

Лейкоцитурия является результатом эмиграции лейкоцитов из просвета сосудов в полость капсулы Bowman.

Цилиндртурия - это присутствие в моче цилиндрических структур, образующихся в почечных канальцах из эритроцитов, лейкоцитов, белков, липидов, солей, которые фильтруются в большом количестве при воспалительных процессах.

Олигурия как следствие снижения клубочковой фильтрации возникает из-за уменьшения количества функционирующих клубочков и увеличения количества поврежденных нефронов.

Анемия объясняется уменьшением секреции эритропоэтина повреждённой почкой, недостатком железа и белков, вызванном анорексией, рвотой, угнетением эритропоэза под влиянием токсических веществ, усилившим гемолизом (токсического, инфекционного).

Водно-солевой дисбаланс (отёк, асцит, плеврит) объясняется действием онкоосмотических факторов – гиперсекреция альдостерона, вызванная почечной гипоперфузией с задержкой натрия, протеинурия, способствующая развитию гипопротеинемии с уменьшением коллоидоосмотического давления плазмы крови. Развитию отёков также способствует повышенная проницаемость капилляров, увеличение гидрофильности тканей, экскреторный ацидоз, кардиогенная венозная гиперемия и др.

Гипопротеинемия (гипогаммаглобулинемия, гипо-альфа1-глобулинемия), относительные гипер-альфа2-глобулинемия и гипер-альфа-глобулинемия обусловливаются протеинурией. К факторам, усугубляющим выше перечисленные метаболические нарушения, присоединяются и белковая мальабсорбция, а также неспособность печени компенсировать гипопротеинемию усиленным синтезом белков и др.

37.2. Нарушения канальцевой реабсорбции.

Реабсорбционная способность различных сегментов почечных канальцев различна.

Эпителий проксимальных канальцев. Клетки проксимального канальца (до петли Генле) обеспечивают 65% реабсорбции общего клубочкового фильтрата. Эпителиоциты проксимального канальца обладают усиленным метаболизмом, содержат большое количество митохондрий, которые обеспечивают интенсивные процессы активного

транспорта веществ. Апикальная часть цитоплазматической мембранны эпителиальных клеток проксимального канальца снабжена микроворсинками и транспортными белками, которые осуществляют котранспорт веществ, абсорбированных из просвета канальца в интерстиций (глюкоза и аминокилоты) и антипорт веществ, секретированных из крови в канальцы (ионы водорода).

Тонкий сегмент петли Генле. Эпителий тонкого сегмента петли Генле богат клетками с щёточной каёмкой, но они содержат лишь несколько митохондрий, что указывает на пониженную метаболическую активность. Нисходящая часть тонкого сегмента петли Генле высоко проницаема для воды, однако обладает умеренной проницаемостью для мочевины, натрия и других ионов. Восходящая часть тонкого сегмента менее пермеабельна для воды, чем нисходящая часть.

Толстый сегмент петли Генле. Эпителиальные клетки толстого сегмента петли Генле схожи с клетками проксимальных канальцев. Они приспособлены к активному транспорту натрия и хлора из просвета канальцев в интерстиций, но практически не проницаемы для воды и мочевины.

Дистальный каналец разделен на сегмент разведения и терминалную часть. В сегменте разведения легко реабсорбируется большое количество ионов, однако каналец непроницаем для воды и мочевины. Поэтому, этот сегмент также способен к разведению канальцевой жидкости, как и толстый сегмент петли Генле. Эпителий терминальной части дистального канальца и собирательной трубочки непроницаем для мочевины и, таким образом, всё количество мочевины поступает в собирательную трубочку для выведения вместе с конечной мочой. Оба сегмента в большом количестве абсорбируют натрий с помощью альдостерона. Терминалная часть дистального канальца и кортикалная собирательная трубочка содержат специальные эпителиальные клетки, названные вставочными клетками, которые секретируют ионы водорода с помощью активного механизма против градиента концентрации, контролируя, таким образом, кислотно-щелочное равновесие жидкостей организма.

Терминалная часть дистального канальца и собирательной трубочки проницаема для воды только в присутствии антидиуретического гормона, будучи непроницаемой в отсутствии этого гормона, что представляет собой механизм контроля степени разведения мочи и поддержания водного гомеостаза.

Канальцевая реабсорбция и секреция.

По мере прохождения клубочкового фильтрата через канальцевую систему почек канальцевый эпителей реабсорбирует более 99% воды из фильтрата, а также большие количества глюкозы, аминокислот, электролитов и других веществ. Реабсорбированные вещества поступают в интерстиций, а отсюда - в перитубулярные капилляры и, таким образом, возвращаются в кровь, в то время, как их концентрация в моче падает. Другие вещества секретируются из крови в почечные канальцы, и их концентрация в канальцевой моче растёт. Реабсорбция и секреция канальцевым эпителем происходит путём пиноцитоза, простой диффузии, облегчённой диффузии, через осмос, по электрохимическому градиенту и через активный транспорт.

В почечных канальцах одни вещества подвергаются исключительно реабсорбции (глюкоза), другие подвергаются обоим процессам – реабсорбции и секреции (Na^+ , K^+), а некоторые вещества только секреции (креатинин). Большая часть веществ реабсорбируется на уровне проксимальных канальцев (около 80%) – глюкоза, большие количества воды (85%), ионов натрия и других катионов, аминокислоты (98%), Cl^- (99%), HCO_3^- (80%), PO_4^{3-} (95%) K^+ (100%), мочевина (60%).

Реабсорбция воды и электролитов.

На уровне проксимального канальца натрий и вода подвергаются процессу активной реабсорбции. Реабсорбция натрия на уровне проксимального канальца, является активной, с потреблением энергии и сопряжена с пассивной реабсорбией воды, названной облигатной реабсорбией. На уровне петли Генле реабсорбируется 6% воды фильтрата, в дистальном канальце – 9% и на уровне собирательной трубочки – 4%. Реабсорбция воды на уровне дистальных извитых канальцев осуществляется в присутствии

антидиуретического гормона (вазопрессина). Вазопрессин действует на специфические V₂-рецепторы цитоплазматической мембраны эпителиоцита, активирует внутриклеточную аденилатциклазу и синтез цАМФ, который стимулирует реориентацию внутримембранных агрегатов люменальной мембраны и включение в состав мембраны белковых каналов, через которые вода может проходить свободно.

Бикарбонаты первичной мочи связываются с ионами водорода, секретированными в канальцы с образованием угольной кислоты. Затем, угольная кислота расщепляется карбоангидразой на воду и двуокись углерода, который диффундирует в интерстиций, где связывается с ионом водорода, образуя угольную кислоту, которая снова диссоциирует на ион водорода (H^+) и бикарбонатный ион (HCO_3^-).

Ионы кальция и магния реабсорбируются активно, а большинство анионов, в особенности ионы хлора, реабсорбируются путем пассивной диффузии по электрическому градиенту, который возникает при реабсорбции катионов.

Нарушение реабсорбции воды в проксимальных канальцах может быть результатом увеличенного количества нереабсорбированных осмотических веществ, что вызывает осмотический диурез – при сахарном диабете, при применении осмотических диуретиков (мочевина, маннитол), которые ингибируют реабсорбцию ионов натрия. Уменьшение реабсорбции воды в дистальных канальцах и собирательных трубочках обусловливается недостатком антидиуретического гормона, дистрофией эпителия канальцев и нечувствительностью к этому гормону (несахарный диабет). Так как собирательные трубочки проходят через мозговой слой почки, то интерстициальная патология (амилоидоз, почечный склероз) приводит к нарушению реабсорбции воды.

Реабсорбция натрия. На базальной и латеральной поверхностях пителиальной клетки канальцев находится система АТФ-аз, которые расщепляют АТФ и используют выделившуюся энергию для реабсорбции ионов натрия из клетки в интерстиций и, в тоже время, для транспорта ионов калия в клетку. Так как из клетки с ионами натрия выходят три положительных электрических заряда, а с ионами калия нагнетаются только два положительных заряда, то внутренняя среда клетки будет иметь отрицательный заряд.

Вторичный активный транспорт осуществляется с помощью многих типов транспортных белков для натрия, находящихся в пителиальных клетках. Вход в клетку натрия связан с транспортом глюкозы и аминокислот (котранспорт). Ионы хлора реабсорбируются с помощью котранспорта в толстой части восходящего сегмента петли Генле.

В нисходящей части петли Генле ионы натрия секретируются в просвет канальца. В восходящей части петли происходит задержка ионов Н и калия из-за избытка отрицательного заряда, образованного активной реабсорбией натрия. Это дополняется и активным механизмом секреции K^+ с помощью Na / K – зависимой АТФ-азы.

При ацидозе, в восходящей части петли, как и в проксимальных канальцах, выделяется больше ионов Н, чем ионов К.

В дистальных канальцах реабсорбция натрия регулируется альдостероном. Самым важным стимулятором секреции альдостерона является уменьшение отношения натрия и калия в плазме. Альдостерон подкисляет мочу и подщелачивает плазму, Регуляция секреции натрия важна как для осмотического, так и для кислотно-щелочного гомеостаза; этот ион составляет 90% всех внеклеточных катионов.

Калий реабсорбируется на апикальном полюсе пителиальных клеток проксимальных канальцев вместе с натрием и водой, затем секретируется в восходящей части петли Генле и в дистальных канальцах вместе с H^+ в обмен на ионы натрия. Выделение K^+ в дистальных канальцах и собирательных трубочках увеличивается вместе с возрастанием его внутриклеточной концентрации, а также под влиянием альдостерона, который задерживает в то же время натрий. Когда внеклеточная концентрация K^+ увеличивается, этот ион диффундирует в пителиальные клетки дистальных канальцев и собирательных трубочек. Пассивная секреция ионов К обусловливается и электроотрицательностью мочевыводящих канальцев, установившейся при абсорбции ионов натрия.

Нарушение реабсорбции ионов натрия вызвано недостаточностью альдостерона или блокированием действия альдостерона ингибиторами (альдактон). Большое количество ионов натрия теряется на фоне повреждения или атрофии канальцевого эпителия, что приводит к дегидратации. Нарушение реабсорбции ионов натрия и бикарбонатов обнаруживается на фоне нарушений процессов ацидо- и аммониогенеза на уровне канальцевого эпителия, что приводит к установлению ацидоза. В этих случаях неспособность почек реабсорбировать ионы натрия проявляется осмотическим, водным и кислотно-щелочным дисгемостазом.

Неорганический фосфор реабсорбируется проксимально в пропорции 80%-90%, а кальций – 96% из фильтрата, остальное количество выделяется с конечной мочой. Активный транстубулярный транспорт фосфора ингибируется паратгормоном, который, одновременно, способствует реабсорбции кальция. Витамин Д стимулирует реабсорбцию фосфатов. Следует напомнить, что реабсорбция кальция зависит от кальциемии. Так, при концентрации в крови ниже 8мг/дл реабсорбция стимулируется, а выше 10мг% - ингибируется.

Реабсорбция органических веществ.

В клубочковом фильтрате содержится пять групп веществ с различной биологической ценностью для организма: углеводы (глюкоза), белки, аминокислоты, ионы ацетоацетата и витамины. Все эти вещества полностью реабсорбируются активным транспортом в проксимальных канальцах.

Реабсорбция белков. Через почечный фильтр за 24 часа проходит около 30 г белков. Это представляло бы огромную потерю для организма, если бы они не возвращались в кровь. Поскольку белковые макромолекулы имеют слишком большие размеры для транспорта обычными механизмами, то их транспорт через клеточную мембрану проксимального канальца осуществляется пиноцитозом. Белки, поглощённые эпителиоцитом, распадаются в эндолизосомах, а продукт гидролиза – аминокислоты, направляются в общий кровоток через контрабарьерный полюс клетки канальца. В фильтрате обнаруживаются и белки, секretированные нефроном - уромуконид, мукопротеины из состава мембранных клубочка и продукты распада фибрина.

Канальцевые протеинурии объясняются уменьшением канальцевой реабсорбции белков, фильтрующихся через клубочек, вследствие воспаления, дистрофии (амилоидоз, склероз) или десквамации эпителия канальцев при нарушении лимфоциркуляции в почках.

Канальцевая реабсорбция глюкозы.

При нормальной концентрации в крови (около 100 мг/дл) глюкоза полностью реабсорбируется на протяжении первой трети проксимального канальца и в конечной моче отсутствует.

Механизм реабсорбции глюкозы следующий. Гексокиназа клеточной мембранны проксимального канальца превращает глюкозу в глюкозо-6-фосфат, который входит в клетку, а под действием глюкозо-6-фосфатазы глюкоза освобождается от фосфорного эфира и возвращается в кровь. До концентрации 170-180 мг/дл глюкоза полностью реабсорбируется; количество, превышающее эту пороговую гликемию, остается в конечной моче - возникает глюкозурия. Превышение почечного порога реабсорбции глюкозы приводит к глюкозурии при физиологических гипергликемиях и, частично, при сахарном диабете. Глюкозурия вызывает осмотический диурез, уменьшение объема внеклеточной жидкости с усилением канальцевой реабсорбции ионов натрия и глюкозы, с развитием вторичной гипергликемии и временным уменьшением глюкозурии. Гипергликемия, возникшая по такому механизму, замыкает порочный круг и является одним из патогенетических механизмов гиперосмолярных и некетоновых диабетических ком.

Уменьшение реабсорбции глюкозы может быть обусловлено врождённой недостаточностью ферментов, ответственных за реабсорбцию глюкозы (гексокиназа). В случае постоянного нарушения транспорта глюкозы через канальцы, говорят о

глюкозурическом почечном диабете, механизм которого состоит в снижении способности транспортировать глюкозу.

Глюкозурии с гипогликемией наблюдаются при аденомах поджелудочной железы с гиперинсулинемией, так как инсулин обладает ингибирующим эффектом на глюкозо-бифосфатазу почек.

Глюкозурии при интоксикациях (мочевиной, Pb, Hg) объясняются прямым токсическим эффектом на компоненты транспортной системы канальцев. Таким образом, почечный диабет, встречающийся при отравлениях цианистым калием, является следствием токсического действия на почечные гексокиназы.

Реабсорбция аминокислот.

Канальцевая реабсорбция аминокислот осуществляется активным механизмом для каждой группы аминокислот со специфическим средством к переносчику. Механизмы реабсорбции аминокислот функционируют путём диффузии по градиенту концентрации. Каждая аминокислота имеет определенную точку в канальцах, в которой объем реабсорбции равен объёму диффузии; чем более проксимально расположена точка равновесия, тем меньше будет выделение соответствующих аминокислот с мочой даже в условиях перенапряжения функций канальцев.

Увеличение выделения аминокислот с вторичной мочой называется аминоацидурией. Аминоацидурия появляется на фоне дефектов энзимов, которые обеспечивают транспорт глюкозы на уровне проксимальных канальцев и наблюдается при заболеваниях почек с повреждением канальцев. Чрезмерная экскреция аминокислот обнаруживается на фоне усиленного катаболизма при ожогах, при поражениях печени. Некоторые группы аминокислот имеют общие механизмы реабсорбции. Так, на фоне врождённых нарушений реабсорбции одной аминокислоты (цистеина) нарушается и реабсорбция других аминокислот (лизина, аргинина, орнитина).

Дефект ферментных систем эпителия проксимальных канальцев наблюдается при *синдроме Фанкони*, проявляющемся нарушением реабсорбции аминокислот, глюкозы, фосфатов и установлением ацидоза. Потеря фосфатов ведёт к развитию рахита, резистентного к витамину D (фосфатный диабет).

Канальцевая реабсорбция мочевины.

Мочевина реабсорбируется в количестве 40% пассивными механизмами, которые действуют на всем протяжении системы канальцев и зависит от градиентов концентрации «каналец – перитубулярное пространство» и количества образовавшейся мочи. Количество экскретируемой мочевины прямо пропорциональна её концентрации в крови и обратно пропорциональна проницаемости дистального канальца.

Нарушения процесса реабсорбции мочевины могут быть следствием нарушения гломерулотубулярного равновесия, вызванного повреждениями клубочка с небольшим выделением мочевины в ультрафильтрат, но иногда является следствием канальцевой патологии. Усиление белкового катаболизма в ассоциации со значительными водно-солевыми изменениями, перегружает реабсорбционную функцию канальцев, обуславливая задержку мочевины в крови. При остром гемолизе, тяжёлых инфекционных заболеваниях, ожогах, при дегидратации и диарее образуется большое количество мочевины, которое превышает реабсорбционную способность канальцев, вследствие чего она задерживается в крови.

Патологические процессы, которые нарушают канальцевую реабсорбцию.

Врождённые повреждения канальцев.

Нефрогенный несахарный диабет имеет в своей основе врождённую аномалию, передающуюся по доминантному пути и сцепленную с полом. Он характеризуется ареактивностью эпителия дистального извитого канальца на действие антидиуретического гормона, что нарушает реабсорбцию воды и ведёт к полиурии. Предполагается, что в основе этого патологического процесса лежит ферментопатия. Вследствие этого АДГ, фиксированный на клетках канальцев, не может активировать цитоплазматические рецепторы, аденилатциклазу и синтез циклического АМФ, который является мессенджером проницаемости дистального канальца для воды. Отсутствие ответа на

экзогенное введение АДГ указывает на локализацию повреждения либо на уровне рецептора, либо на уровне ферментов, участвующих в синтезе циклического АМФ.

Глюкозурический почечный диабет представляет собой врождённую тубулопатию, при которой глюкозурия появляется при нормальных значениях гликемии. Различают две клинические формы глюкозурического почечного диабета - обычный глюкозурический почечный диабет, субстратом которого являются нефроны со значительными повреждениями и нарушением процесса активной проксимальной реабсорбции глюкозы, и глюкозурический почечный диабет, субстратом которого является популяция нефронов с тяжелыми повреждениями и нарушениями механизма транспорта глюкозы.

Рахит, резистентный к витамину D – это синдром, который может быть врождённым или приобретённым. Болезнь проявляется рахитом (у детей) или остеомаляцией (у взрослых), гиперфосфатурией и гипофосфатемией, гипокальциурией и увеличением активности щелочной фосфатазы в крови. Патогенетическим механизмом развития рахита, резистентного к витамину D, является, возможно, дефицит в ферментной системе канальцевого транспорта фосфатов, сопровождающийся потерей чувствительности эпителия к витамину D и паратгормону. Считается, что при этом может нарушаться и абсорбция ионов кальция и фосфатов на уровне кишечника из-за вторичного гиперпаратиреоидизма.

Цистеинурия – это врождённая аномалия передающаяся рецессивно. Тяжёлые формы характеризуются увеличенным выведением с мочой четырёх двуосновных аминокислот – цистеина, лизина, аргинина и орнитина. Плазматическая концентрация этих кислот остаётся при этом нормальной.

Синдром *Toni – Debre - Fanconi* - это врождённая или приобретённая (отравление тяжелыми металлами) комплексная тубулопатия. Механизм функциональных изменений обусловлен блокированием ферментов клеток проксимальных канальцев или наличием некоторых повреждений с развитием вторичной недостаточностью ферментов. Дефицит ферментов на уровне транспортных систем препятствует генерации и утилизации в цикле Кребса энергии, необходимой для процессов транспорта. Последствия потери фосфатов, глюкозы и аминокислот лежат в основе клинических симптомов - полиурии, запоров, витаминерезистентного рахита (у детей) или остеомаляции (у взрослых).

Синдром *Hartnup* является патологией, которая передается аутосомально-рецессивным путем. Болезнь проявляется той же симптоматологией, что и пеллагра. В моче этих больных определяют большие количества таких аминокислот, как тирозин, триптофан, аланин, серин, аспарагин, глютамин, валин, фенилаланин, гистидин и цитруллин. В то же время концентрация других аминокислот, таких как таурин, глицин, цистеин, глютаминовая кислота, лизин остается нормальной или умерено повышенной.

При синдроме *Hartnup* отмечается нарушение всасывания в кишечнике и в проксимальных почечных канальцах триптофана, а также уменьшение превращения триптофана в никотинамид. Последствием этих нарушений является, с одной стороны, аминоацидурия, а с другой стороны - выработка в большом количестве индикана, который выделяется с мочой.

Почечный солевой диабет (псевдогипоальдостеронизм) – это одна из тубулопатий с аутосомно-рецессивной передачей. Характеризуется потерями с мочой солей в условиях их нормального поступления в организм, вследствие нечувствительности канальцев к действию альдостерона. Отсутствие чувствительности эпителия канальца к альдостерону при почечном солевом диабете указывает на локализацию процесса либо на уровне рецептора канальца, либо на уровне передачи информации от альдостеронового рецептора к эффектору. Как следствие устанавливается гипонатриемия, гипохлоремия и гипокальциемия, рвота, анорексия, отставание в физическом развитии, бледность кожных покровов, адинамия, лихорадка.

Синдром *Bartter* (врождённая хроническая гипокалиемия) – это наследственная патология с рецессивной передачей. Болезнь проявляется гипертрофией юкстагломеруллярного аппарата и гипокалиемией, гипернатриемией, алкалозом. Главным патогенетическим звеном является уменьшение объёма внеклеточной жидкости

(из-за осмотического диуреза, вызванного ионами Na , которые не абсорбируются), гиперренинемия при нормальном артериальном давлении (из-за выработки простагландина E), увеличение секреции альдостерона и гипокалиемический алкалоз.

Тенденция к выведению натрия проявляется уменьшением внеклеточного объёма, что активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, с вторичным гиперальдостеронизмом и с реабсорбией ионов натрия в обмен на ионы K , гипокалиемией.

Синдром Lowe (окулоцеребральный синдром) является врождённой патологией с рецессивной передачей. Ряд внепочечных проявлений (отставание в физическом развитии, остеопороз, умственная отсталость, мышечный гипотонус, сухожильная арефлексия, катаракта, глаукома и нистагм) сопровождаются проявлениями проксимальных тубулопатий (протеинурия, гипераминоацидурия, глюкозурия, фосфатурия), а также дистальными дисфункциями (массивное выведение неаминированных органических кислот, уменьшение способности концентрировать мочу, гиперхлоремическим и гиперкальциурическим ацидозом с уменьшением способности реабсорбировать бикарбонаты). Гистологически определяются атрофия канальцев, очаговый интерстициальный фиброз и гиалинизация клубочков.

Нарушение механизмов разведения и концентрации мочи

Разведение и концентрация мочи представляют собой два процесса, с помощью которых осуществляется либо задержка электролитов (процесс разведения), либо реабсорбция воды (процесс концентрации). Задержка электролитов в процессе разведения сопровождается выведением избытка воды с небольшим количеством электролитов. Реабсорбция воды при концентрации мочи сопровождается выведением избытка электролитов с небольшим количеством воды.

Механизмы разведения и концентрации мочи обусловлены разностью осмолярности интерстиция почек, которая прогрессивно растет в корково-мозговом направлении. Так, в корковом слое она равна 300 мосм/л, а в мозговом и сосочковом – 1200-1400 мосм/л. Поддержание этого градиента возможно благодаря следующим особенностям:

- непроницаемость для воды и для ионов натрия восходящего сегмента петли Генле;
- зависимость чувствительности эпителия дистальных канальцев к антидиуретическому гормону;
- зависимость дистальной реабсорбции ионов натрия от альдостерона;
- диффузии мочевины из собирательной трубочки в интерстиций.

Механизмы, обеспечивающие процессы разведения и концентрации мочи, зависят от различной активности сегментов мочевыводящего канальца, от особенностей кровоснабжения канальцев и интерстициальной ткани. Все эти структуры образуют морффункциональную единицу. Функции этой единицы могут быть нарушены гипосекрецией антидиуретического гормона (несахарный диабет), при полидипсии с чрезмерным потреблением воды, при прямом повреждении канальцев, при хронических заболеваниях почек (хронический пиелонефрит, обструктивные уропатии, хронический интерстициальный нефрит).

Оsmолярность конечной мочи варьирует – нормальная почка выделяет мочу с плотностью около 1005-1035 г/см³, что называется нормостенурией.

Гипостенурия (водный диурез) – это нарушение механизма разведения и концентрации мочи, характеризующийся выделением мочи с меньшей осмолярностью, чем осмолярность плазмы. Встречается при гипогидратации организма, несахарном диабете, в компенсированной стадии хронической почечной недостаточности и сопровождается полиуреей. Гипостенурическая полиурия может быть следствием повреждений дистальных извитых канальцев, с неспособностью концентрировать гипотоническую мочу восходящего сегмента петли Генле. Гипотоническая моча проходит по пораженным собирательным трубочкам, и выделяется неконцентрированной. Гипостенурия также появляется благодаря ареактивности эпителия канальцев к действию антидиуретического гормона.

Изостенурия - это нарушение механизма разведения и концентрации мочи, характеризующееся выделением мочи с осмолярностью, равной осмолярности депротеинизированной плазмы крови. Это нарушение появляется на фоне диффузных повреждений эпителия почечных канальцев, собирательных трубочек, повреждений на уровне петли Генле. В этом случае не происходит диффузия ионов натрия в интерстиций и разведение (гипотонизация мочи) в восходящей ветви петли Генле, поэтому невозможна и гипертонизация интерстиция

Гиперстенурия характеризуется выделением мочи осмолярностью выше 1035 г/см³ и встречается при дегидратациях, при сахарном диабете и др. Это нарушение характеризует, как правило, олигурию.

Нефротический синдром

Нефротический синдром представляет собой комплекс симптомов, характерных для нарушений функций почек - протеинурия, гипоальбуминемия, диспротеинемия, гиперлипидемия и отёки. Нефротический синдром может развиться первично, в случае липоидного нефроза, при мембранным и мембранозно-пролиферативном гломерулонефrite. У детей обнаруживается врождённый нефротический синдром. Вторичный нефротический синдром развивается в случае хронического гломерулонефрита, амилоидоза, при нефропатии беременных, при сывороточной болезни, ревматоидном артите, при интоксикациях солями тяжёлых металлов и др.

В основе нефротического синдрома любой этиологии лежит повреждение иммунными комплексами подоцитов и базальной мембранны клубочков, а также отложение амилоида и гиалиново-фиброзных масс с увеличением проницаемости гломерулярного фильтра для белков плазмы. При липоидном нефрозе механизм повышения проницаемости почечного фильтра заключается в потере сиалопротеинов фильтрующей мембранны, которые поддерживают электростатический барьер и препятствуют фильтрации молекул полианионовых белков. Через гиперпроницаемый гломерулярный фильтр в первичную мочу фильтруются альбумины (до 15-20 г за 24 часа), что обуславливает гипопротеинемию (гипоальбуминемию). Концентрация плазматических белков уменьшается до 30-20 г/л. Гипоальбуминемия, в свою очередь, уменьшает онкотическое давление плазмы и способствует переходу жидкости в интерстициальное пространство. Гиповолемия вызывает возбуждение волюмрецепторов с выработкой альдостерона. Гипернатриемия возбуждает осморецепторы с выделением антидиуретического гормона и задержкой воды в организме.

При нефротическом синдроме, в крови, параллельно с гипоальбуминемией, увеличивается содержание альфа2- и бета-глобулинов, развивается гиперлипидемия липопротеинами низкой и очень низкой плотности, а также увеличивается уровень холестерина и фосфолипидов. Основными патогенетическими факторами, которые способствуют установлению гиперлипидемии, считаются уменьшение активности липопротeinовой липазы и усиление липопротеинсинтетической функции печени. Липопротеины частично фильтруются в первичную мочу, появляется липидурия, а накопление белков и липидов в первичной моче ведёт к дистрофии эпителия канальцев.

В результате увеличения проницаемости гломерулярного фильтра, с вторичной мочой выделяются и такие белковые вещества, как трансферрин, IgG, антитромбин III, факторы свертывания крови IX, XI, XII. В результате потери антитромбина III у больных с нефротическим синдромом возможно развитие тромбоэмболии, уменьшается иммунологическая резистентность, развиваются железодефицитные анемии, гиповитамины D и C, гипокальциемия.

Описанный комплекс симптомов больше относится к клинической картине первичного нефротического синдрома. В случае вторичного нефротического синдрома присутствуют и специфические симптомы заболевания, на основе которых развился этот синдром.

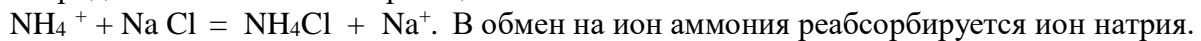
37.3. Нарушения канальцевой секреции.

Активная секреция ионов калия в обмен на активную реабсорбцию

ионов натрия начинается в дистальном канальце и продолжается в собирательной трубочке (ионы натрия могут обмениваться на ионы водорода в зависимости от текущих потребностей организма). Обмен ионов натрия и калия происходит вследствие изменения градиентов концентрации посредством

Na-K-насоса, который реабсорбирует натрий из канальцев и выводит из клетки ионы водорода и калия в мочу. Это сопровождается и транспортом ионов Cl-. Ионы натрия обмениваются на ионы водорода в случае ацидоза, и на ионы K+ - в случае алкалоза. Таким образом, увеличение концентрации K+ в крови при алкалозе ведёт к увеличению почечной секреции этого же иона. При этом ингибируется секреция ионов H+, которые, задерживаясь в крови, уменьшают значение pH до нормальных значений. Напротив, уменьшение концентрации ионов K+ в крови при ацидозах ведёт к уменьшению канальцевой секреции этого же иона, при этом увеличивается секреция ионов H+, что приводит к нормализации pH.

Аммиак образуется из глютамина под влиянием глютаминазы в эпителиоцитах канальцев на всём протяжении, за исключением тонкого сегмента петли Генле. Присоединив ион водорода, секретированный в просвет канальца NH₃ превращается в ион NH₄⁺. Ион аммония связывается с хлором мочи и выделяется с мочой в форме хлорида аммония согласно реакции:



Процесс аммониогенеза способствует выделению из организма кислых валентностей в обмен на щелочные валентности и поддержанию кислотно-щелочного равновесия.

В случае уменьшения массы функциональных нефронов, например, при хронической почечной недостаточности, секреция ионов водорода уменьшается, так как скорость клубочковой фильтрации ниже 40 мл/мин., что сопровождается накоплением ионов водорода в крови с развитием экскреторного ацидоза. Хронический ацидоз, в свою очередь, ведёт к прогрессированию почечной патологии.

При заболеваниях, характеризующихся повреждениями канальцев, нарушается процесс секреции ионов водорода и образование ионов аммония, что уменьшает щелочные резервы организма. Неспособность почечных канальцев секretировать H⁺ и реабсорбировать бикарбонаты ведёт к появлению дистального и проксимального канальцевого ацидоза.

На фоне дистального канальцевого ацидоза нарушается функция подкисления мочи, обусловленная неспособностью терминального отдела нефrona регулировать градиент H⁺. Это ведёт к уменьшению экскреции аммония. Предполагается, что эти нарушения зависят от наследственной недостаточности транспортных ферментных систем. Как синдром, дистальный ацидоз может встречаться при гипергаммаглобулинемии, активном хроническом гепатите, первичном гиперпаратиреозе, обструктивных уропатиях.

При проксиимальном ацидозе нарушается способность канальцев реабсорбировать бикарбонаты. Эта патология может быть врождённой (болезнь Wilson, цистиноз) или может отмечаться как синдром при системных заболеваниях и при применении диуретических препаратов – ингибиторов карбоангидразы. На фоне проксиимального канальцевого ацидоза нарушается не только транспорт ионов водорода, но и веществ, реабсорбирующихся проксиимально – глюкозы, фосфатов, мочевой кислоты и аминокислот. Комплекс перечисленных нарушений входит в синдром Fanconi.

Секреция ионов водорода в дистальном извитом канальце и собирательной трубочке осуществляется активно, против градиента концентрации. Эта секреция способствует, с одной стороны, восстановлению количества ионов натрия, с другой – выделению кислот из организма, которое обеспечивает поддержание pH на нормальном уровне. Секреция ионов H⁺ лежит в основе процесса подкисления мочи. Ион H⁺ становится «свободным» в клетке канальца под влиянием карбоангидразы, которая катализирует синтез угольной кислоты из CO₂ и H₂O. Угольная кислота диссоциирует на H⁺ и HCO₃⁻. Ионный обмен осуществляется по двум основным механизмам:

- 1) ионный обмен между H⁺ и Na⁺ в процессе реабсорбции бикарбонатов (описан выше);
- 2) ионный обмен между H⁺ и Na⁺ путём превращения гидрофосфата натрия

(Na_2HPO_4) в дигидрофосфат натрия (NaH_2PO_4).

Таким образом, один ион натрия реабсорбируется в обмен на один ион водорода, который выделяется с мочой в форме дигидрофосфата натрия (кислота) согласно реакции: $\text{Na}_2\text{HPO}_4 + \text{H}^+ = \text{Na H}_2\text{PO}_4 + \text{Na}^+$. Ион натрия соединяется с ионом HCO_3^- и всасывается в кровь в форме бикарбоната натрия, а кислый фосфат выделяется с мочой. Когда pH мочи достигает значения 4,5-4,8, транспорт ионов водорода приостанавливается и они накапливаются в организме.

37.4. Нарушения выведения мочи

Транзит мочи по мочевыводящим путям может быть блокирован патологическими процессами на любом уровне мочевыделительного тракта: почечных канальцах, лоханки, мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала. Блокирование выведения мочи приводит к развитию обструктивной нефропатии и обструктивной уропатии.

Обструктивная нефропатия – это общее название, которое включает в себя совокупность повреждений почек, появившихся вследствие обструкции мочевыводящих путей. Степень повреждения паренхимы почек зависит от причины, уровня локализации и длительности обструкции, от степени повышения давления мочи проксимально обструкции.

Обструктивная уропатия - это общее название, которое включает в себя структурные изменения, появившиеся в мочевыводящих путях (не в самих почках) проксимально от места обструкции. Обструктивная уропатия может протекать без паренхиматозных поражений, либо ассоциироваться нефропатиями.

Обструктивные нефропатии

Причинами обструктивных нефропатий являются все факторы, которые препятствуют нормальному выделению мочи: уролитиаз, аденома предстательной железы, опухоли органов малого таза, экзофитная или эндофитная опухоль мочевыводящих путей, сосудистые и фиброзные спайки и др.

Главным патогенетическим звеном обструктивных нефропатий является увеличение давления мочи в мочевыводящих путях и, вследствие этого, в также и в почечных канальцах вплоть до капсулы Bowman. Это уменьшает градиент давления внутри гломерулла и внутри капсулы, что уменьшает или даже прекращает процесс фильтрации. Проксимо-дистальный градиент давления существует от канальцев до мочевого пузыря, что обеспечивает выведение мочи. Когда ток мочи нарушается на каком-либо уровне мочевыводящего пути, выведение мочи дистально от препятствия прекращается. Благодаря растяжимости и наличию клапанов, внепочечные мочевыводящие пути накапливают определённое количество мочи, защищая почечные канальцы от повышенного давления. По мере повышения объёма мочи, превышающего растяжимость мочевыводящих путей, увеличивается внутриканальцевое давление до значений, равных внутригломеруллярному давлению, что приводит прекращению процесса фильтрации. Постоянно повышенное давление в лоханке приводит к сдавлению и повреждению почечной паренхимы. В первую очередь страдает область почечного соска, а затем и вся паренхима – наступает этап органического повреждения почечной паренхимы.

При обструктивной нефропатии часто развивается пиелонефрит. Сосочковый некроз, следствие поражения почечной ткани при обструктивной нефропатии, является результирующим фактором почечной обструкции и инфекции.

Одной из частых причин обструктивных нефропатий является уролитиаз.

Уролитиаз

Этиология. Причины нефро- и уролитиаза условно могут быть классифицированы на 2 группы.

1. Экзогенные причины:

- а) потребление воды, содержащей чрезмерное количество солей Ca;
- б) потребление гиповитаминизированных продуктов (особенно, недостаток витамина A);

- в) инфекционные факторы: инфекции мочевыводящих путей, пищеварительного тракта, половой системы.
2. Эндогенные причины:
- нарушение метаболизма (подагра, миеломная болезнь);
 - эндокринопатии (дисфункции щитовидной и паращитовидной желез).
- Основными условиями для развития уролитиаза могут быть:
- уменьшение содержания в моче растворителей, которые поддерживают соли мочи в растворенном состоянии (мочевина, креатинин, ксантины, цитраты) и ингибиторов кристаллизации солей (неорганический пирофосфат);
 - увеличение содержания в моче факторов, которые инициируют процесс кристаллизации солей (мукопротеины, соли пировиноградной кислоты, коллаген, эластин);
 - изменение pH мочи: при pH, равном 5,0, откладываются преимущественно соли мочевой кислоты, при pH 7,0 – соли аммония и фосфата Ca ;
 - увеличение концентрации солей в моче;
 - нарушение выведения мочи – уростаз.

Патогенез. Патогенез уролитиаза в настоящее время ещё не имеет единой интерпретации. Принимая во внимание то, что «камни» мочи состоят из органического и минерального компонентов, для объяснения развития нефrolитиаза были предложены две теории.

Согласно теории кристаллизации, процесс образования камней начинается с кристаллизации солей и последующего включения органических компонентов (фибрин, коллаген).

Согласно коллоидной теории, считается, что вначале образуется органический матрикс и в этом матриксе происходит кристаллизация солей.

Моча является раствором веществ с концентрацией, намного превышающей их растворимости. Физиологическое равновесие концентрации литогенных веществ и ингибиторов кристаллизации солей представляет собой условие, поддерживающее соли в растворенном состоянии и предупреждающее их осаждение. Нарушение этого равновесия является главным патогенетическим механизмом камнеобразования. Хотя литогенез имеет общие патогенетические механизмы, существует целый ряд этиологических и клинических особенностей, характерных для детского уролитиаза. У детей, уролитиаз часто появляется на фоне различных метаболических нарушений, условия, при которых процесс быстро прогрессирует.

Почечный литиаз развивается на фоне инфекций мочевыводящей системы или сопровождается вторичным пиелонефритом - иногда трудно уточнить отношения причин - следствие. Понятие *инфекционные камни* предполагает конкременты, состоящие из фосфата магния, фосфата аммония и карбоновыхapatитов, в образовании которых участвуют возбудители инфекций мочевыводящей системы.

Абсолютно необходимым фактором, для образования инфекционных камней, является быстрый распад мочевины под действием бактериальной уреазы до аммиака и двуокиси углерода. Только в присутствии этого фермента щелочные резервы мочи, концентрация азота, бикарбоната и карбоната становятся достаточными для тройной кристаллизации фосфатов и углеродного апатита. Уреаза секретируется только некоторыми бактериями, поэтому их размножение в моче составляет главное патогенетическое звено камнеобразования. Известны более 45 видов микробов, вырабатывающих уреазу, но чаще всего (72%) определяют *Proteus*. Намного реже идентифицируют *Klebsiella Pseudomonas* и другие виды. Следует отметить, что самым частым патогенным агентом инфекций мочевого аппарата является *Escherichia coli*, которая не вырабатывает уреазу.

Очевидно то, что все факторы, которые предрасполагают к появлению инфекций мочевыводящих путей, включая аномалии развития органов мочевого аппарата, пузирно-мочеточниковый рефлюкс, нейрогенные нарушения функций мочевого пузыря, являются одновременно и факторами риска для развития инфекционных камней. С другой стороны,

их устранение намного уменьшает частоту рецидивов почечно-мочевых инфекций, а также рецидивы уролитиаза.

Метаболические камни являются следствием общих дисгемостазий, сопровождающихся выделением большого количества метаболитов с мочой: ионы кальция, оксалаты, цитраты, мочевая кислота, цистеин и др.

Гиперкальциурия может быть следствием длительной иммобилизации, передозировки витамина D, тубуло-ренального ацидоза, первичного гиперпара-тиреоидизма и др. Первичная гиперкальциурия является результатом чрезмерного всасывания кальция на уровне кишечника, что обуславливает умеренное повышение концентрации кальция во внеклеточных жидкостях, угнетение выработки паратормона и, как следствие, снижается реабсорбция кальция в почечных канальцах. Первичная или вторичная почечная гиперкальциурия представляет собой нарушение канальцевой реабсорбции кальция, который выделяется в избытке с мочой.

Гипоцитратурия представляет собой звено патогенетической цепи в развитии кальциевого уролитиаза. Ионизированный кальций образует комплексы с цитратами, которые являются сильными ингибиторами кристаллизации кальциевых оксалатов мочи. Гипоцитратурия является признаком канальцевого ацидоза, который приводит к развитию нефролитиаза. Вопреки установленным фактам, рецидивирующий кальциевый уролитиаз и гипоцитратурия не сопровождаются выраженным метаболическим ацидозом. Впоследствии обнаружилось, что в процессе регуляции экскреции цитратов важен не столько системный ацидоз, сколько внутриклеточный ацидоз эпителия проксимальных канальцев, при котором угнетается транспорт цитрата натрия через щёточную кайму. При чрезмерном употреблении кальция возрастают потери бикарбонатов с мочой с развитием клеточного ацидоза.

Процесс преципитации солей Ca контролируется белковыми ингибиторами кристаллизации веществ, растворённых в моче. Ингибиторами являются гликозаминогликаны, нефрокальцин, уропонтин, гликопротеин Tamm-Horsfall, почечный литостатин. Главными антилитогенными механизмами являются ингибция отложения кристаллов и регенерация уроепителия.

Гипероксалурия является более выраженным литогенным фактором, чем гиперкальциурия. До 90% мочевых оксалатов имеют эндогенное происхождение и составляют конечные метаболические продукты некоторых веществ, в первую очередь, карбонатов и аминокислот. Различают первичную и вторичную гипероксалурию.

Первичная гипероксалурия является врождённым заболеванием с аутосомно-рецессивной передачей. В зависимости от характера ферментной недостаточности, эта патология включает два варианта. Первый предполагает дефицит аланин-гликоксилат-аминотрансферазы с экскрецией оксаловой, гликолевой и гликооксаловой кислот с мочой. Второй вариант вызван недостатком D глицерат-дегидрогеназы. Для этого варианта не характерна гиперэкскреция гликолевой и гликооксалевой кислот.

Вторичная или экзогенная гипероксалурия может возникнуть из-за чрезмерного потребления оксаловой кислоты, при усиленной абсорбции оксалатов из пищеварительного тракта, вследствие различных кишечных поражений или после хирургических вмешательств.

Всасывание оксалатов на уровне кишечника является пассивным процессом. В норме всасывается до 10% поступающего количества оксалатов. Ионизированный кальций образует трудно растворимый комплекс с оксаловой кислотой, что ограничивает всасывание оксалатов, в то время как недостаток кальция благоприятствует всасыванию оксалатов. Концентрация кальция в кишечнике может быть уменьшена при его недостатке в пище, чрезмерном потреблении свободных жирных кислот, которые связываются с кальцием, при поражениях желочно-кишечного тракта. Все перечисленные факторы составляют основу, благоприятствующую всасыванию свободной оксаловой кислоты и к развитию гипероксалурии.

Гиперурикозурия считается существенным фактором риска для возникновения мочевого нефролитиаза. Гиперурикозурия отмечается как на фоне гиперурикемии, так и при нормальных значениях мочевой кислоты в крови.

Одно из самых изученных условий чрезмерного образования мочевой кислоты – это недостаток фермента гипоксантингуанидин-фосфорибозилтранс-феразы. В зависимости от степени этого недостатка, устанавливается очень широкий диапазон клинических проявлений, систематизированных в синдром Lesch-Nyhan. Заболевание проявляется артрозами, различными неврологическими нарушениями и может обусловить почечную недостаточность даже в детском возрасте.

Чрезмерная экскреция мочевой кислоты может иметь и почечное происхождение - в этом случае гиперурикозурия развивается на фоне нормального содержания мочевой кислоты в крови. Гиперурикозурия может быть проявлением поражений канальцевого транспорта (при синдроме Fanconi, болезни Willson, цистинозе и др.), но может быть и вторичной при гипергидратации и гипонатриемии.

Гиперурикозурия является фактором риска для образования конкрементов кальциевых оксалатов. Этот вывод основан на увеличении экскреции мочевой кислоты больными с тяжёлыми формами уролитиаза, обусловленного щавелевокислым кальцием. Ураты могут составлять ядро, на котором преципитирует оксалат кальция, истощая резерв естественных ингибиторов кристаллизации солей, растворённых в моче.

Мочевая кислота синтезируется из ксантина под действием специфического фермента - ксантинооксидазы. Таким образом, врождённый дефицит этого фермента может обусловить повышенную концентрацию ксантина в крови и моче. Нефротоксический потенциал ксантина определяется его высоким фильтрационным клиренсом и практически отсутствием реабсорбции. Чаще всего, цистинурия имеет ятrogenное происхождение, будучи вызванной блокированием ксантинооксидазы аллопуринолом, назначаемым больным с гиперпродукцией мочевой кислоты. Характерным признаком цистинурии является окрашивание мочи в оранжевый цвет.

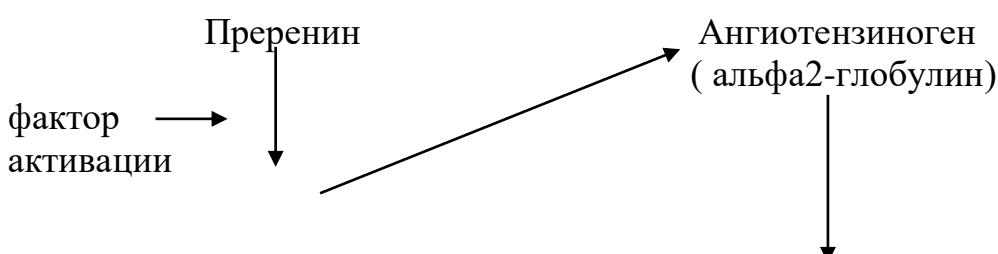
Цистинурия – это семейное заболевание, вызванное генетическим дефектом канальцевой реабсорбции цистеина и других двуосновных аминокислот: лизина, орнитина, аргинина. Классическая цистинурия передаётся аутосомно-рецессивным путём, её необходимо отличать от изолированной цистинурии, от незрелости почечных канальцев новорожденных, от генерализованной аминоацидурии (синдром Fanconi) и от ацидозов. Частая ассоциация цистинурии с рядом других дисметаболизмов не исключает наличие камней из кальциоксалата и мочевой кислоты; цистеин составляет ядро кристаллизации этих солей.

Последствиями нефролитиаза могут быть: гидронефроз, нефросклероз, пиелит, пиелонефрит, абсцессы почек.

37.5. Нарушения эндокринной функции почек

Эндокринная функция выполняется юкстагломерулярным аппаратом почки, который выделяет в кровь ренин, сосудорасширяющий фактор медуллин, эритропоэтины и кининогенины.

Ренин – это протеолитический фермент, синтезируемый гранулярными юкстагломерулярными клетками. Выведение ренина в кровоток вызывается стимулами, возникающими на уровне различных образований юкстагломерулярного аппарата. Ренин, выделившийся в кровоток, инициирует каскад метаболических реакций по схеме 37.1. Конечным результатом является превращение неактивного ангиотензиногена в активный ангиотензин.



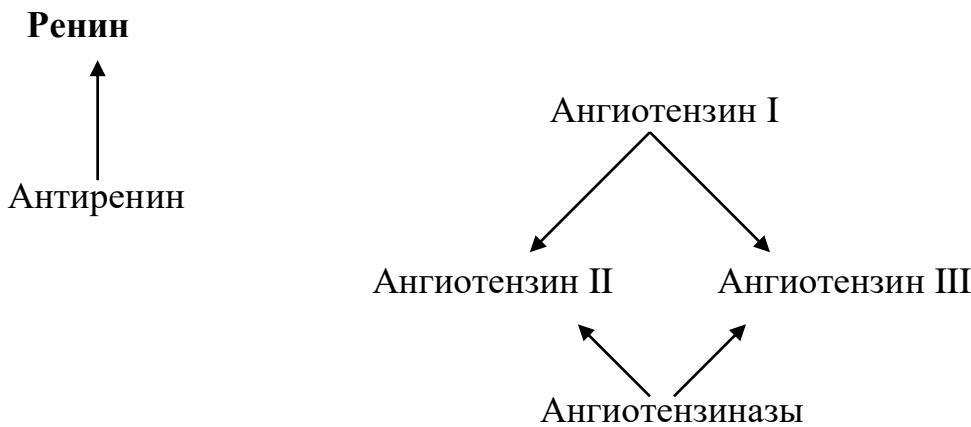


Рис. 37.1. Компоненты ренин-ангиотензиновой системы.

В настоящее время к почечной ренин-ангиотензиновой системе добавились и другие истинные ренин-продуцирующие системы, обнаруженные и в других органах. Такие рениноподобные вещества, называемые изоренинами, были обнаружены в подчелюстной железе, матке и плаценте, амниотической жидкости, лимфе, а также в гипофизе и эпифизе.

Секреция ренина на уровне юкстагломерулярного аппарата зависит от многих факторов:

- почечного кровотока;
- количества натрия в крови и моче;
- общего объема крови;
- состояния вегетативной нервной системы.

Роль ренин-ангиотензиновой системы. Установлено, что активный ангиотензин обладает двумя доказанными действиями: сосудосуживающим и альдостеронвысвобождающим. Помимо этих эффектов, ангиотензин выполняет ряд медиаторных функций, посредниками которых являются катехоламины и альдостерон. Ренин-изоренин-ангиотензиновая система действует как единая гормональная система. Различные раздражители (ишемия, гипонатриемия, гиповолемия, пониженное артериальное давление и др.) стимулируют высвобождение тканевого ренина и изоренина с увеличением содержания ангиотензина, что приводит к сосудистым и метаболическим эффектам. Благодаря сосудосуживающему, альдостеронвысвобождающему и стимулирующему действиям, ренин-ангиотензиновая система приводит к увеличению периферического сопротивления сосудов, к гиперволемии, вызывая, таким образом, артериальную гипертензию. Увеличение артериального давления может быть транзиторным, компенсаторным механизмом в случае понижения артериального давления, при гиповолемии, при ишемии почек, либо как персистирующее явление, поддерживаемое морфофункциональным повреждением почечной паренхимы.

Помимо последствий сосудосуживающих эффектов, при различных гипертензивных синдромах ренин-ангиотензиновая система проявляется и нарушением нормальной секреции альдостерона. Активность плазматического ренина возрастает при различных формах вторичного гиперальдостеронизма, сопровождающимися повышенным артериальным давлением и отеками.

Эритропоэтин. Вследствие гипоксии, в системном кровотоке появляется фактор со стимулирующим действием на эритропоэз. Этот фактор был назван стимулирующим фактором эритропоэза (СФЭ) или эритропоэтин. Впоследствии установили, что в больших количествах эритропоэтин вырабатывается на уровне почки.

Относительно механизма образования и эффектов эритропоэтина была выявлена аналогия с ренин-ангиотензиновой системой и плазмакининами. Эритропоэтин вырабатывается, также, как ангиотензин и биологически активные плазмакинины, вследствие ферментативного действия на плазматический глобулин.

Также доказано, что эритропоэтин происходит из группы плазматических, биологически активных полипептидов. Стимулирование эритропоэза эритропоэтином приводит к увеличению объема крови посредством роста количества эритроцитов, в то время как ангиотензин и плазмакинины вовлечены в регуляцию объема плазмы.

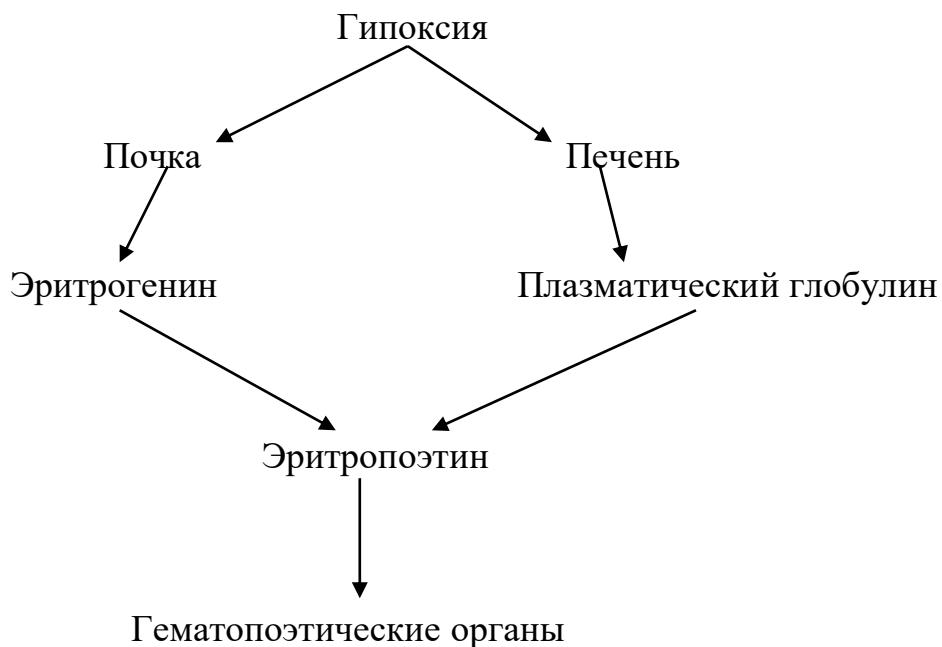


Рис. 37.2. Образование и эффекты эритропоэтина.

Почекный сосудорасширяющий фактор

В мозговом веществе почки располагаются интерстициальные клетки, наполненные липидами. Эти клетки имеют все свойства, характерные для секреторных клеток, и находятся во взаимосвязи с *vasa rectae* и канальцами. То, что соответствующие клетки имеют секреторные свойства, а их наполнение липидами варьирует, привлекло внимание относительно возможности выработки и высвобождения этими клетками «антагипертензивного реномедуллярного липида».

Простагландины

На уровне почки были обнаружены многие типы простагландинов. Химическая структура этих веществ имеет в своей основе ненасыщенную жирную кислоту с 20 атомами углерода – простаноевую. Было продемонстрировано, что медуллин состоит из компонентов липидного происхождения, среди которых есть PGE₂ и PGF₁ – альфа и PGA₂. Среди них самым выраженным вазомоторным действием обладает PGE₂. Впоследствии установили, что в мозговом веществе почки синтезируются и другие типы простагландинов, например, PGF₂ – альфа.

Синтезируемые на уровне почки простагландины ферментативно кatabолизируются 15-гидроксипростагландиндегидрогеназой.

Простагландины действуют в очень маленьких дозах, как правило, в нанограммах. Их действие различно для разных органов. Почки подвергается влиянию простагландинов как на уровне сосудистого, так и канальцевого полюса. На уровне почечной артерии простагландины могут индуцировать вазодиллятацию, уменьшая сопротивление почечной сосудистой сети, что приводит к увеличению перфузии, к увеличению образования мочи и экскреции ионов натрия. Такими же эффектами обладают PGA₁, PGA₂. Чаще всего, гемодинамические эффекты простагландинов на уровне почки

селективны, они вызывают перераспределение почечного кровотока к коре и уменьшению интенсивности кровотока мозгового слоя.

На уровне канальцев простагландини определяют уменьшение реабсорбции натрия и повышение его выведения с мочой.

Кининообразующие ферменты

Кининогены (например, калликреиноген), выделенные в кровь, действуют на плазматический глобулин (кининоген) с образованием биологически активных веществ типа брадикинина. Сразу после образования, плазмакинины быстро инактивируются карбоксипептидазами (кининазами) путём отщепления аргинина из полипептидной цепи.

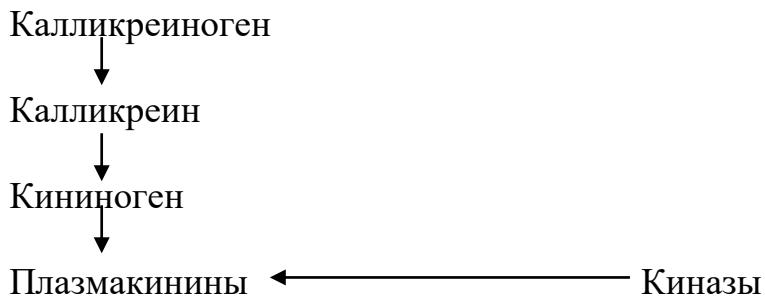


Рис. 37.3. Схема калликреин-кининовой системы

Образуясь в крови, плазмакинины проявляют множественные эффекты, включая расширение сосудов и увеличение проницаемости капилляров. На уровне почек эти эффекты представлены в полном объеме. Описаны явления истинной конкуренции между вазоактивными полипептидами на уровне капилляров почек и общего кровообращения, в результате чего устанавливается динамическое равновесие между ренин-ангиотензиновой и плазмакининовой системами.

В зависимости от преобладания протеолитической активности калликреина или ренина на плазматический альфа-2-глобулин, результатом будет синтез плазмакининов (брадикинина) или ангиотензина с антагонистическим действием на сосуды, что обеспечивает сохранение клубочкового кровотока в гомеостатических пределах.

37.6.Почечная недостаточность.

Почечная недостаточность может развиться в результате патологических процессов в самих почках, равно как и при некоторых преренальных и субренальных процессах.

Почечная недостаточность представляет собой временное или персистирующее нарушение функций почек и сопровождается общими метаболическими, водно-электролитными, кислотно-щелочными и циркуляторными дисгемеостазами. В зависимости от клинического течения почечная недостаточность может быть острой и хронической.

Острая почечная недостаточность (ОПН)

Этиология и патогенез ОПН. Острая почечная недостаточность может быть следствием как почечных патологических процессов (с повреждением паренхимы почки), так и внепочечных патологических процессов (преренальных и постренальных).

Среди преренальных этиологических факторов выделяются те, которые нарушают почечную перфузию и, как следствие, клубочковую фильтрацию без первичных структурных изменений почек. В основе нарушений почечных функций стоит развивающаяся ишемия почек. При выраженной и длительной гипоперфузии могут развиться и повреждения почечной паренхимы различных степеней - при этом на последствия действия преренальных этиологических факторов накладываются и интранефральные.

Первая группа преренальных этиологических факторов ОПН включает:

- выраженную гиповолемию при массивных кровотечениях, дегидратации (диарея, неукратимая рвота, пищеварительные фистулы, злоупотребление диуретиками, несахарный и сахарный диабет, потоотделение, ожоги, водянка);
- уменьшение сердечного выброса при остром инфаркте миокарда, эмболии легочной артерии, миокардитах и др.;
- тяжёлая системная вазодиллятация при шоке различной этиологии, септицемии, при лечении гипотензивными средствами;
- длительная почечная вазоконстрикция при лечении адреналином и эрготамином.

Уменьшение почечного кровотока, которое сопровождает все перечисленные патологические процессы, ведёт к перераспределению внутрипочечного кровотока в мозговое вещество с ишемией коркового слоя, что ведёт к уменьшению клубочковой фильтрации. Восстановление почечного кровотока может нормализовать фильтрацию, а длительная почечная гипоперфузия вызывает повреждения клубочек и острый некроз канальцев. В этой стадии восстановление почечного кровотока не приводит к нормализации функций почек. Чем длительнее ишемия, тем необратимее ишемические повреждения канальцев. Ишемические повреждения почек развиваются из-за энергетического дефицита, избыточного тока ионов Са в клетку, внутриклеточного ацидоза, нарушения активности ионных насосов, дисфункций митохондрий. Некротизированные клетки канальцев могут «забивать» канальцы и, таким образом, основной ишемический механизм повреждения может осложниться вторичным обструктивным механизмом.

К внутрипочечным этиологическим факторам развития острой почечной недостаточности относят факторы с нефротоксическим действием – экзогенные и эндогенные токсины. Нефротоксический эффект прямо пропорционален концентрации и длительности действия этиологического фактора.

К экзогенным нефротоксическим веществам относят органические растворители, соли тяжёлых металлов, токсины грибов, рентгеноконтрастные вещества, химиотерапевтические вещества, антибиотики, анальгетики.

Нефротоксические вещества вызывают повреждения эпителия канальцев, более выраженные на уровне собирательных трубочек, что вызывает массивную ретродиффузию клубочкового фильтрата с появлением олигурии. Десквамированные клетки и клеточный детрит могут закупорить канальцы и, таким образом, способствовать присоединению вторичного обструктивного механизма повреждения. Обструктивный механизм объясняет олигоанурию как проявление почечной недостаточности, вызванную механическим препятствием току мочи. Уменьшение клубочковой фильтрации является также результатом увеличением гидростатического давления в мочевыводящих канальцах и капсуле Bowman, которое сравнивается с гломеруллярным гидростатическим давлением и препятствует процессу фильтрации.

Среди эндогенных веществ, которые могут привести к ОПН, отмечают: свободный гемоглобин при усиленном гемолизе; миоглобин из поврежденных скелетных мышц, который фильтруется через клубочек и затем осаждается в почечных канальцах, закупоривая их; осаждение в канальцах кристаллов (кальций, оксалаты, мочевая кислота) с таким же эффектом.

К постrenalным факторам развития острой почечной недостаточности, которые блокируют мочевые пути и препятствуют нормальному выведению мочи, относят: опухоли, камни, стенозы, сгустки крови. Основным механизмом возникновения ОПН в таком случае является обструкция мочевых путей с последующим увеличением внутрикапсулярного давления и уменьшением клубочковой фильтрации. Обструкция мочевых путей приводит к рефлекторному спазму капилляров коркового слоя, сопровождающийся корковой ишемией и снижением фильтрации.

Проявления острой почечной недостаточности.

Главными синдромами ОПН любой этиологии являются: мочевой, гуморальный и клинический.

Главными проявлениями, составляющими *мочевой синдром*, являются нарушение диуреза и способности почек к разведению и концентрации мочи.

Нарушения диуреза в периоде разгара ОПН проявляются олигурией (менее 350-400 мл мочи за 24 часа, достигая при тяжёлых формах 50 мл/24 часа - анурия). Олигурия может длиться до 2-3 недель, но иногда и более месяца, период, во время которого может развиться канальцевый некроз, гломерулонефрит, васкулит. После фазы олигоанурии диурез постепенно увеличивается, наступает фаза полиурии, развивающаяся как результат снижения чувствительности регенерированных клеток канальцев к АДГ. Тяжёлая полиурия ведёт к серьёзным водно-электролитным нарушениям, иногда с летальными последствиями.

Нарушения функций разведения и концентрации мочи проявляются изостенурией, уменьшенной концентрацией электролитов в конечной моче из-за нарушения противоточно-множительного механизма, который способствует процессу концентрирования мочи. Постепенно, способность тубулярного аппарата к разведению мочи восстанавливается, таким образом, полиурия становится гипостенурической, а затем восстанавливается и концентрационная функция.

Гуморальный синдром включает водно-электролитные и кислотно-щелочные нарушения. Нарушения способности почек поддерживать химические константы внутренней среды в нормальных пределах ведёт к ряду водно-электролитных и кислотно-щелочных дисгемеостазов на фоне задержки азотистых метаболитов.

Задержка азотистых метаболитов происходит как из-за уменьшения клубочковой фильтрации, так и из-за белкового гиперкатаболизма. Отмечается увеличение концентрации мочевины в крови при неосложнённых формах - на 10-20 мг% каждые сутки, а при гиперкатаболических формах – на 20-100 мг%. Концентрация креатинина, мочевой кислоты и аминокислот растет медленнее.

Водно-электролитные нарушения вызваны олигоанурией и проявляются глобальной гипергидратацией (если потребление воды превышает её потери) или внеклеточной гипергидратацией (если потребление натрия превышает его потери). Реже развивается дегидратация в фазах постанурической полиурии.

Нарушения электролитного баланса:

- концентрация натрия часто снижена (гипонатриемия и гипоосмолярность) - следствие чрезмерного потребления воды;
- изменения концентрации ионов хлора аналогичны изменениям натрия, за исключением потерь через пищеварительный тракт;
- концентрация ионов калия увеличена (гиперкалиемия), даже при отсутствии экзогенных источников калия; при формах, осложненных септициемией, гемолизом, при синдроме длительного сдавливания тканей уровень калиемии больше и может определить нарушения ритма и проводимости на уровне миокарда с характерными изменениями на ЭКГ;
- уровень кальциемии, как правило, снижен из-за гиперфосфатемии, гипоальбуминемии и нарушений почечного гидроксилирования витамина D, с уменьшением кишечной абсорбции кальция;
- концентрация магния умеренно повышена;
- концентрация фосфатов и сульфатов повышенны.

Кислотно-щелочные нарушения характеризуются метаболическим ацидозом из-за нарушения почечных механизмов обеспечивающих поддержание концентрации ионов водорода на постоянном уровне. Секреция ионов Н в почечных канальцах значительно снижается, параллельно уменьшается и количество бикарбонатов в плазме крови, которые используются для нейтрализации кислых метаболитов.

Клинический синдром включает различные нарушения жизненных функций

Дыхательные дисфункции представлены, преимущественно, нарушениями дыхательного ритма (дыхание Cheyne -Stokes), частоты и амплитуды дыхания (дыхание Kussmaul,; развивающимися при гиперазотемии и метаболическом ацидозе.

Сердечно-сосудистые симптомы проявляются артериальной гипертонией в случае водно-солевой задержки, нарушениями сердечного ритма вследствие дизэлектролитемии или сопутствующего миокардита, иногда сердечной недостаточности.

Симптомы нарушений функций пищеварительной системы встречаются у 50% пациентов и представлены тошнотой, рвотой, диареей, анорексией, а при тяжёлых формах - меленой, как следствие стрессогенных язв.

Нейро-психические симптомы являются результатом действия азотистых токсических продуктов, метаболического ацидоза или отёка мозга и проявляются астенией, головными болями, тонико-клоническими судорогами.

Гематологические нарушения представлены анемией вследствие угнетения эритропоэза, а также усиления гемолиза, лейкоцитозом (даже при отсутствии инфекций) и тромбоцитопенией.

Постоянно присутствующие нарушения гемостаза развиваются из-за качественных дефектов тромбоцитов, недостатка тромбоцитогенеза и нарушений синтеза некоторых факторов свертывания крови, приводящими к кровотечениям. Эти нарушения усугубляют течение ОПН.

Хроническая почечная недостаточность (ХПН)

Хроническая почечная недостаточность является результатом медленно прогрессирующего уменьшения массы функционирующих нефронов.

Этиология ХПН. Большинство врожденных или приобретенных хронических нефропатий могут привести к ХПН. Самыми частыми причинами ХПН являются:

- первичные и вторичные повреждения клубочков - воспаление, некроз, склерозирование, аутоиммунные повреждения, коллагенозы (системная красная волчанка и др.), опухолевые и метаболические поражения (диабетический гломерулосклероз);
- тубуло-интерстициальные поражения, представленные хроническим пиелонефритом, метаболическими нефропатиями (гиперурикемия или гиперкальциемия), нефропатиями при хронических отравлениях лекарствами или солями тяжёлых металлов, при хронической обструктивной нефропатии;
- почечные сосудистые поражения - тромбоз почечных вен, стеноз почечных артерий, нефроангиосклероз, узелковый периартерит;
- обширные деструктивные процессы в почечной паренхиме (опухоли почек, врожденные аномалии – поликистозы почек), специфические хронические воспаления.

Патогенез ХПН. Патогенез почечных дисфункций при ХПН объясняется различными патогенетическими теориями: теорией «анархии нефронов» и теорией «интактного нефrona».

Согласно теории «анархии нефронов», функции почек обеспечиваются всеми нефронами, независимо от степени повреждения, т.е., наблюдается функциональная гетерогенность нефронов.

Согласно теории «интактного нефrona», принятой многими специалистами, основные функции почек поддерживаются нефронами оставшимися морффункционально интактными. Благодаря функционирующими нефронам определённый период времени клубочково-канальцевое равновесие поддерживается в нормальных пределах – компенсаторная фаза. По мере уменьшения количества функционирующих нефронов, нагрузка, выполняемая каждым нефроном в отдельности, растёт. Когда оставшиеся нефроны не в состоянии обеспечивать функции почек, наступает фаза декомпенсации с прогрессивным течением до стадии уремии.

Клиническое развитие ХПН отражает стадии компенсации и декомпенсации.

Первая стадия - стадия полной компенсации, часто является клинически латентной, функциональные клубочково-канальцевые пробы незначительно изменены, но гомеостаз не нарушен. В этом периоде оставшиеся функциональные нефроны составляют более 50% всей популяции нефронов.

Вторая стадия характеризуется компенсированной гиперазотемией. Поддержание гомеостаза осуществляется посредством «компенсаторной полиурии». Уменьшение количества функционирующих нефронов менее 25% приводит к водно-электролитным и кислотно-щелочным нарушениям.

Третья стадия - стадия декомпенсации, предполагает уменьшение популяции функционирующих нефронов менее 25% и проявляется выраженной гиперазотемией, морффункциональными изменениями с полиморфной клинической картиной.

Четвертая стадия - терминальная уремия - предполагает уменьшение популяции функционирующих нефронов менее 10% и характеризуется олигоанурией, значительной гиперазотемией, выраженными нарушениями гомеостаза с полиморфной клинической картиной. В этой стадии выживание возможно лишь при постоянном проведении гемодиализа или трансплантации почки.

Синдромы ХПН имеют различный патогенез.

Мочевой синдром. Во второй стадии развития ХПН появляется полиурия как результат осмотического диуреза, который обусловлен повышенной концентрацией в первичной моче электролитов и мочевины. Способность канальцев к разведению и концентрации мочи нарушена и выделяемая моча становится изостенурической, с относительной плотностью равной плотности депротеинизированной плазмы. Постепенно, по мере уменьшения количества функционирующих нефронов, полиурия переходит в олигурию, а в конечной стадии - в анурию.

Метаболико-гуморальный синдром включает компенсированную гиперазотемию с постепенным повышением концентрации креатинина, мочевой кислоты, которая может обусловить появление интерстициальной нефропатии, что приводит к ухудшению почечных функций. Уремические токсины, образовавшиеся при нормальном или изменённом метаболизме, накапливаются в высоких концентрациях и оказывают токсические эффекты. Уремические токсины представлены гуанидинсукиновой кислотой, полиамидами (путресцин), фенолами, феноловыми производными, пептидами со средней молекулярной массой и даже повышенной концентрацией паратгормона.

Нарушение водно-электролитного баланса. При ХПН может развиться дегидратация (в фазе компенсаторной полиурии) или гипергидратация (в олигоанурической фазе). Концентрация электролитов в плазме крови меняется в зависимости от стадии ХПН – натриемия поддерживается в нормальных пределах до третьей стадии ХПН, в конечных стадиях происходит задержка натрия в крови, или может установиться гипонатриемия из-за внепочечных потерь натрия.

Калиемия может повыситься в конечных стадиях ХПН, особенно в при выраженному катаболизме (лихорадка, инфекции) или при гемолизе и других клеточных повреждениях. Нарушения фосфорно-кальциевого равновесия ведут к развитию почечной остеодистрофии. Основными патогенетическими механизмами остеодистрофии являются нарушение метаболизма витамина D₃, гиперфосфатемия, метаболический ацидоз и задержка токсических метаболитов.

Нарушения кислотно-щелочного равновесия проявляется экскреторным ацидозом вследствие снижения экскреции ионов водорода на уровне почечных каналцев или вследствие потери бикарбонатов.

Нарушения метаболизма и трансмембранный транспорт. На поздних стадиях ХПН наблюдается снижение активности Na-K-АТФ-азы как следствие накопления уремических токсинов в организме. Нарушается трансмембранный транспорт электролитов, что приводит к избыточному внутриклеточному накоплению натрия, прекращению почечной канальцевой реабсорбции натрия и повышению нервно-мышечной возбудимости.

Промежуточный метаболизм также нарушается. Установлено увеличение инсулинемии (из-за уменьшенной почечной экскреции) и возможное развитие гипогликемии. В этих случаях наблюдается увеличение плазматической концентрации СТГ и глюкагона, нарушения трансмембранного транспорта глюкозы с тенденцией к гипергликемии.

Нарушение жирового обмена. Из-за снижения активности некоторых ферментов (липопротеинлипазы, печеночной липазы), происходит снижение катаболизма липопротеинов, одновременно с последующим увеличением их уровня в сыворотке крови и развитием вторичной гиперлипопротеинемии (особенно III и IV типа). Наблюдается развитие раннего выраженного атеросклероза, который не зависит от возраста и пола.

Изменения белкового обмена состоят в усилении катаболизма с последующей гипераминоацидемией.

Клинический синдром.

Изменения в дыхательной системе при развитии ХПН представлены уремическим отёком лёгких, обусловленным увеличением проницаемости лёгочных капилляров и недостаточностью левого желудочка. Будучи хроническим процессом, отек лёгких может привести к отложению фибрина в интерстиции легких с развитием фиброза. При ХПН часто поражается плевра (серозные и геморрагические плевриты).

Сердечно-сосудистые изменения, наряду с инфекционными осложнениями, представляют собой одну из главных причин смертности при ХПН. Ишемическая кардиомиопатия часто развивается из-за усиленного атерогенеза.

Уремическая кардиомиопатия, возникающая, в особенности, из-за уремических токсинов, наряду с ишемической кардиопатией, способствует развитию аритмий - атриовентрикулярных блокад различной степени, вплоть до развития сердечной недостаточности.

Перикардиальные отложения мочевины или мочевой кислоты обусловливают воспаление этой серозной оболочки (перикардит).

Артериальная гипертония (АГ) развивается у 70% больных с тяжёлой формой ХПН. Основными патогенетическими факторами развития АГ являются гипернатриемия, гиперволемия и повышение периферического сопротивления сосудов.

Нарушения пищеварительной системы охватывают все сегменты пищеварительного тракта и, в большей мере, вызваны мочевиной, которая выделяется через кишечник и под действием местной микробной флоры превращается в токсические вещества (карбонат и карбомат азота).

Появляются язвы слизистой оболочки ротовой полости и языка с нарушением вкусовой чувствительности и появлением запаха аммиака в выдыхаемом воздухе.

Костно-суставные изменения являются выражением нарушений фосфорно-кальциевого обмена и проявляются в форме почечной остеодистрофии, характеризующейся нарушениями роста и развития костей, остеомаляцией, остеопорозом, остеосклерозом или фиброзным остеитом. Гиперурикемия может привести к повреждению суставов подобно подагре.

Гематологические изменения проявляются гипорегенераторной анемией, степень которой зависит от заболевания, вызвавшего ХПН. Анемия возникает из-за недостатка синтеза эритропоэтина, токсического угнетения гематопоэтической системы, мальнутриции, дефицита железа и фолатов, а также вследствие гемолиза или кровотечений.

Изменения гемостаза проявляются кровоточивостью (экхимозы, пурпур, эпистаксис, кровотечения из пищеварительного тракта и др.), вызванными тромбоцитарными нарушениями и недостаточным синтезом факторов коагуляции.

Иммунологические изменения характеризуются нарушением функции специфической и неспецифической защиты, что приводит к увеличению частоты инфекционных осложнений.

Нервно-психические нарушения появляются вследствии уремической интоксикации, кислотно-щелочных нарушений, отёка мозга и представлены астенией, апатией, нарушениями речи и зрения, раздражимостью, признаками периферической нейропатии и др.

Уремическая кома представляет собой терминалную клиническую стадию с различными проявлениями.

Считается, что ответственным за клинические проявления уремии является токсическое действие ароматических веществ, задерживающихся в организме, водно-электролитные и кислотно-щелочные нарушения (дегидратация, гипергидратация, ацидоз).

Библиография

1. Abram E. S. The pain clinic manual. J. B. Lippincott Co. 1990, 180 p.
2. Arseni C., Chimion D. Lichidul cefalo-rahidian. Editura didactică și pedagogica. București, 1979, 271 p.
3. Arseni C., Popoviciu L. Metode de neurofiziologie clinică. Ed. Medicală, București, 178 p.
4. Badescu M., Ciocoiu M. Compendiu de fiziopatologie specială. Editura Vasiliana, Iași, 2001, 371p.
5. Barbu R., Nedelcu I. Fiziopatologie clinică. București, 1988, 315 p.
6. Berceanu S. Hematologie clinică. Ed.Med. București, 1977, 943 p.
7. Botnaru V. Hipertensiunea arterială: aspecte clinice. Chișinău, 1996, 192 p.
8. Botnaru V. Bolile cardiovasculare: aspecte de diagnostic. Chișinău, 1997, 349 p.
9. Botnaru V. Bolile aparatului respirator. Chișinău, 2001, 637 p.
10. Cazacu P. Fiziopatologie - 1000 teste la computer. C.E.P. Medicina al USMF, Chișinău, 1998, 315 p.
11. Cobâleanschi L., Cazacu P., Lutan V., Tușco V. Dicționar explicativ fiziopatologic român-rus-francez. Chișinău, Știința, 1993, 270 p.
12. Corcimaru I.T. Hematologie clinică. Chisinau, 2001, 298 p.
13. Corcimaru I.T. Anemiile. Chișinău, 2003, p.159.
14. Colița D. Anemiile. Clasificare. Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 556 p.
15. Cristea I. Terapia durerii. Editura Medicală, București, 1996, 246 p.
16. Cucuiu M, Trif,I, Cucuiu A. Hemostaza. Editura Dacia, Cluj-Napoca,1994,.380 p.
17. Dinu M. Colev V, Bădescu M. Fiziopatologie (curs). Tipografia U.MF., Iași, 1988. 210 p.
18. Dorofteiu Mircea. Fiziologie: coordonarea organismului uman. Editura Argonaut, Cluj-Napoca, 1992, 279 p.
19. Gherasim L. Medicina internă. Vol. III Bolile digestive, hepatice și pancreatiche. București, Editura medicală, 2002. 1209 p.
20. Gherasim L. Medicina internă. Vol. II. Bolile cardiovasculare, metabolice. București, 1996, 1356 p.
21. Grigoriu G., Pușcariu T. Hematopoieza. Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 943 p.
22. Grosu A. Aritmiile cardiace. Chișinău, 1999, 263 p.
23. Guyton A. Fiziologie. Ediția a 5-a. București, 1997, 587 p.
24. Hăulică I. Fiziologie umană. Editura medicală, București, 1989,1214p.
25. Hossu T., Marcu J., Munteanu N. Anemiile. Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 943 p.
26. Iarovoi A., Cazacu P., Cobâleanschi L., Pitel E. Introducere în imunopatologie. Chișinău, 1995, 90 p.
27. Păun R. Tratat de medicină internă.Bolile cardiovasculare. Partea II. București, 1989, 840 p.
28. Răileanu –Moțoiu I. Limfopoieza. Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 241 p.
29. Rusnac T. Maladiile nefro- urinare la copil. Tipografia centrală. Chișinău.2001, 280 p.
30. Saragea M. Fiziopatologie vol. II. Editura Academiei Republicii Socialiste România, 1982, 1188 p.
31. Teodorescu Exarcu I. Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos. Editura Medicală, București, 1978, 1071 p.

32. Teodorescu Exarcu I. Fiziologia și fiziopatologia digestiei. Editura Medicală, București, 1982, 706 p.
33. Vâlcu A. Eritropoeza. Tratat de medicină internă. Partea I. Editura medicală, București, 1997, 943 p.
34. Адо А.Д. Патологическая физиология. Москва, "Триада-Х", 2001, 457с.
35. Баркаган З.С. Геморагические заболевания и синдромы. Москва, «Медицина» 1988, 500 с.
36. Бурчинский Г. И. Клиническая гастро-энтерология. Киев, Здоровья, 1979, 635 с.
37. Вандер А. Физиология почек (перевод с англ.). Санкт Петербург. 2000. 190 с.
38. Вейн А. М., Хект К. Сон человека. Физиология и патология. Москва, Медицина, 1989, 266 с.
39. Воробьев А.И. Руководство по гематологии том.1. Москва Медицина» 1985, 442 с.
40. Воробьев А.И. Руководство по гематологии том.2. Москва «Медицина» 1985, 366 с.
41. Галперин Э.И. и соавт. Недостаточность печени. М., «Медицина» 1978, 327 с.
42. Гаврилов О.К., Козинец Г.И. Черняк Н.Б. Клетки костного мозга и периферической крови. Москва «Медицина» 1985, 277с.
43. Гаврилов О.К. Проблемы и гипотезы в учении о свертывании крови. Москва «Медицина» 1981, 328 с.
44. Глебов Р.Н., Крыжановский Г.Н. Функциональная биохимия синапсов. Москва, 1978, 324 с.
45. Годухин О.В. Модуляция синаптической передачи в мозге. Москва, 1987, 157 с.
46. Денхема М. Дж., Чанарина И.(M.J.Denhan, I. Chanarin). Болезни крови у пожилых. Москва «Медицина» 1987, 350 с.
47. Зайчик А.Ш., Чурилов Л. П. Основы общей патологии. "Элби - СПБ". Специальная литература, Санкт-Петербург, 1999, 618с.
48. Зайчик А.Ш., Чурилов Л. П. Основы патохимии. "Элби - СПБ". Специальная литература, Санкт-Петербург, 2001, 687с.
49. Зайчик А.Ш., Чурилов Л. П. : Механизмы развития болезней и синдромов "Элби - СПБ". Специальная литература, Санкт-Петербург, 2002, 618с.
50. Зайко Н.Н. Патологическая физиология. Киев, "Вища школа", 1996, 647с.
51. Ковалева Л.Г. Острые лейкозы. Москва «Медицина» 1990, 269 с.
52. Калиничева В.И. Анемии у детей. Ленинград, «Медицина» 1983. 358 с.
53. Леонович А. Л. Актуальные вопросы невропатологии. Минск, 1990, 206 с.
54. Литвицкий П.Ф. Патофизиология. Курс лекций. Москва, 1995,750с.
55. Литвицкий П.Ф. Патофизиология, том 2. Москва, ГЭОТАР-МЕД, 2002, 808 с.
56. Логинов А.С. Блок Ю.Е. Хронические гепатиты и цирозы печени. Москва Медицина»1987, 272 с.
57. Петелин Л.С. Ретикулярная формация ствола мозга и синдромы ее поражения. Москва,1982. 265 с.
58. Павлов А.Д., Морщакова Е.Ф. Регуляция эритропоэза. Москва «Медицина» 1987, 233 с.
59. Полак Дж.М. Физиология и патофизиология желудочно-кишечного тракта. (перевод с английского). Москва, "Медицина" 1989, 495с.
60. Подымова С.Д. Болезни печени. М., «Медицина», 1984, 480 с.
61. Файнштейн Ф.Э., Козинец Г.И и др., Болезни системы крови. Ташкент, «Медицина» 1987, 650 с.
62. Фербенкс В.Ф.(Virgil F. Fairbanks). Железо. Метаболизм и клинические нарушения. В кн. Современная гематология и онкология. Москва «Медицина» 1987, 448 с.
63. Филип Дж. Файлакоу (Philip J. Fialkov). Миелопролиферативные заболевания. В кн: Современная гематология и онкология. Москва, «Медицина» 1985, 305 с.
64. Ханбабян М.В. Норадренергические механизмы мозга. Санкт –Петербург, 1981, 122с.
65. Шанин В.Ю. Клиническая патофизиология. Санкт-Петербург. Специальная Литература, 1998, 659с.

66. Шиффман Ф. Дж. Патофизиология крови. М., СПб. Бином – Невский диалект, 2000, 448 с.
67. Шмидт Р. Ф. Физиология человека. Том 3 Москва, 1986.
68. Шмидт Р. Основы сенсорной физиологии. Москва, 1984, 286 с.