

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

Кафедра патологической физиологии
имени Д. А. Маслакова

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

В двух частях

Часть 1
ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Рекомендовано
учебно-методическим объединением по высшему медицинскому,
фармацевтическому образованию в качестве учебного пособия
для студентов учреждений высшего образования,
обучающихся по специальности 1-79 01 06 «Сестринское дело»
(заочная форма получения образования)

Гродно
ГрГМУ
2020

УДК 616-092(075.8)

ББК 52.5я 73

П 20

Авторы: зав. каф. патологической физиологии им. Д. А. Маслакова,
проф., д-р мед. наук Н. Е. Максимович;
доц., канд. биол. наук И. К. Дремза;
доц., канд. биол. наук Э. И. Троян;
ст. препод. А. В. Лелевич;
ст. препод. Е. И. Бонь.

Рецензенты: каф. патологической физиологии УО «Витебский ордена
Дружбы народов государственный медицинский университет»;
доц. каф. биологии с курсами нормальной и патологической
физиологии УО «Гомельский государственный медицинский
университет», канд. мед. наук, доц. Т. С. Угольник.

П 20 **Патологическая физиология** : учебное пособие для студентов учрежде-
ний высшего образования, обучающихся по специальности 1-79 01 06 «Сест-
ринское дело» (заочная форма получения образования) : в 2 ч. / Н. Е. Мак-
симович [и др.]. – Гродно : ГрГМУ, 2020. – Ч. 1 : Общая патофизиология. –
204 с.

ISBN 978-985-595-231-3.

ISBN 978-985-595-232-0 (общий).

Учебное пособие «Патологическая физиология» в 2-х частях. Ч. 1 «Общая пато-
физиология» предназначено для студентов, обучающихся по специальности
1-79 01 06 «Сестринское дело» заочной формы обучения с целью изучения учебной
дисциплины «Патология». Данное издание содержит материал к разделу «Общая
патофизиология» – части раздела «Патологическая физиология» дисциплины
«Патология».

УДК 616-092(075.8)

ББК 52.5я 73

ISBN 978-985-595-231-3

ISBN 978-985-595-232-0 (общий)

© ГрГМУ, 2020

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1	
ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О БОЛЕЗНИ	5
Глава 2	
ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ КЛЕТКИ	23
Глава 3	
РАССТРОЙСТВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ	33
Глава 4	
ВОСПАЛЕНИЕ	45
Глава 5	
НАРУШЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРНОГО ГОМЕОСТАЗА	61
Глава 6	
РЕАКТИВНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА. АЛЛЕРГИЯ.....	71
Глава 7	
ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ. СПИД.....	89
Глава 8	
НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ	93
Глава 9	
ПАТОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ	104
9.1 Патология углеводного обмена веществ. Сахарный диабет	104
9.2 Нарушения липидного обмена. Ожирение. Атеросклероз.....	122
9.3 Голодание. Патология белкового обмена. Патология обмена нуклеопротеинов	140
9.4 Патология водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния	165
Глава 10	
ГИПОКСИЯ.....	196

ВВЕДЕНИЕ

Учебное пособие «Патологическая физиология» (в 2 частях, часть 1 «Общая патофизиология») предназначено для студентов медико-диагностического факультета медицинских вузов, обучающихся по специальности «сестринское дело» заочной формы обучения для изучения раздела «Общая патофизиология» дисциплины «Патология».

Учебное пособие подготовлено в соответствии с требованиями учебно-программной документации по данной специальности. Содержит необходимые сведения по всем темам раздела «Общая патофизиология» для студентов заочной формы обучения. Изложенный материал адаптирован к тому объему и уровню знаний по патофизиологии, который необходим студентам данной специальности. Учебное пособие иллюстрировано схемами и рисунками, отражающими сущность этиопатогенеза типовых патологических процессов.

Учебное пособие «Патологическая физиология» для студентов, обучающихся по специальности 1-79 01 06 «Сестринское дело» (заочная форма), позволит обеспечить студентов этой формы обучения необходимой информацией для подготовки к практическим занятиям и к экзамену по данному разделу дисциплины «Патология». Оно соответствует методическим требованиям преподавания дисциплины и может быть использовано для самостоятельной работы.

Учебное пособие может быть полезным для студентов медицинских вузов, клинических ординаторов и врачей широкого профиля.

Глава 1

ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О БОЛЕЗНИ

Патофизиология – это наука о жизнедеятельности больного организма («патология» с греч. *pathos* – болезнь, страдание + *logos* – учение, наука; «физиология» (с греч. *physis* – природа + *logos*).

Патофизиология – наука, изучающая жизнедеятельность больного организма, основные закономерности возникновения, развития и исхода патологических процессов и болезни, обеспечивая тем самым разработку принципов диагностики, профилактики и терапии заболеваний человека.

Курс патофизиологии состоит из 2 разделов: *общей патофизиологии* и *частной патофизиологии* (рис. 1.1).

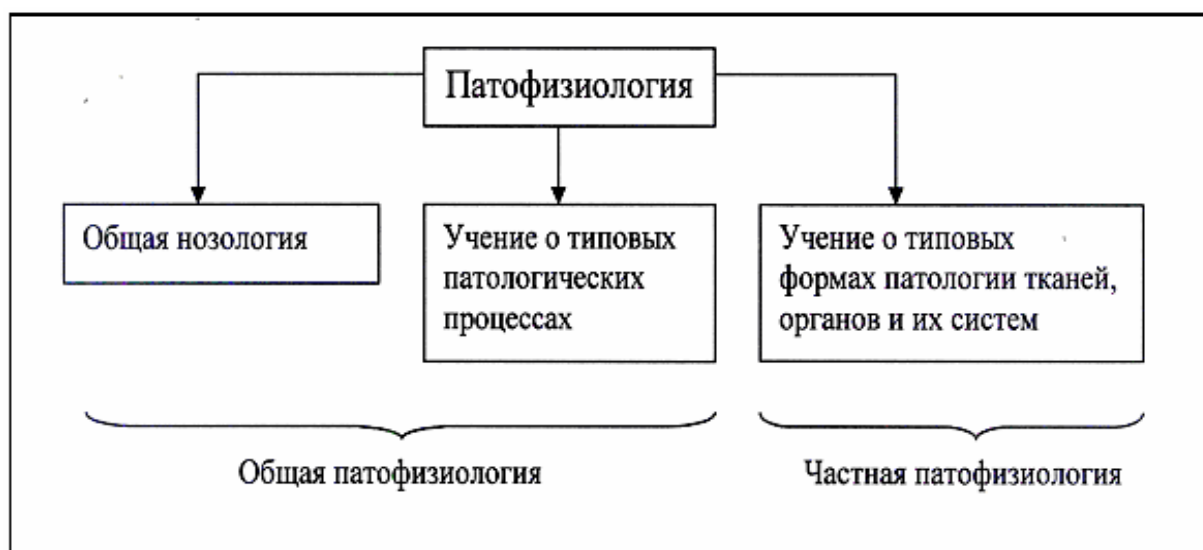


Рисунок 1.1. – Разделы патофизиологии

Первый раздел «общая патофизиология» состоит из «общей нозологии» и «учения о типических (типовых) патологических процессах».

Общая нозология (общее учение о болезни) рассматривает вопросы сущности болезни (**нозология**), причин и условий

(общая этиология), механизмов развития болезни либо типовых патологических процессов (**общий патогенез**), а также механизмов выздоровления (**саногенез**), рисунок 1.2.

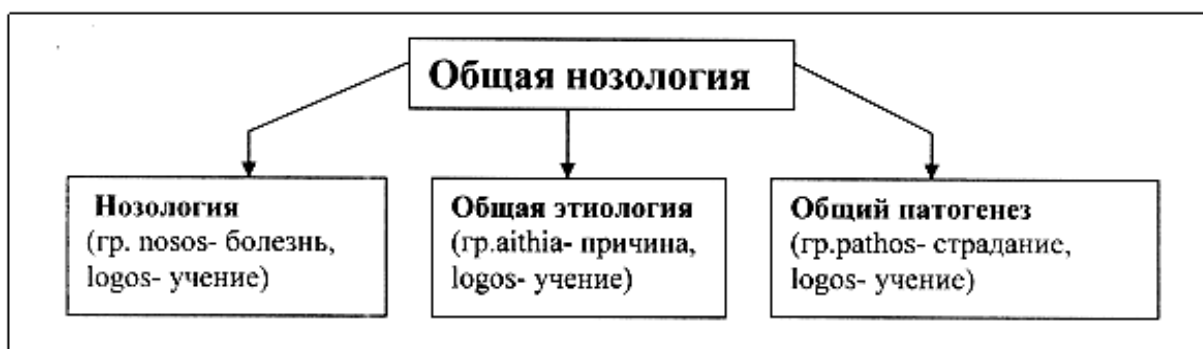


Рисунок 1.2. – Разделы общей нозологии

Нозология формирует основные понятия и категории патологии, создает классификации и номенклатуру болезней, изучает социальные аспекты болезней.

Здоровье и болезнь

Для понимания сущности болезни необходимо определить, что такое «здоровье», при нарушении которого развивается болезнь.

Казалось бы, следует считать человека здоровым, если его биохимические, морфологические и функциональные показатели не выходят за пределы нормы. «Норма» – это статистически средняя величина из данных измерений у большого количества людей. В зависимости от пола, возраста, конституции, расовой принадлежности, региона проживания, питания и других факторов некоторые показатели здорового человека могут выходить за пределы нормы.

В медицинской энциклопедии в определении «здоровья» за основу взята уравновешенность организма с окружающей средой. Однако такое определение является неточным, так как внешняя и внутренняя среды организма меняются непрерывно.

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) приняла следующее определение здоровья: «**Здоровье** – это состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических дефектов».

Это состояние организма, в котором отмечается соответствие структуры и функции, а также способность регуляторных систем поддерживать постоянство внутренней среды (гомеостаз).

На практике медицинскому работнику за основу характеристики «здоровья» приходится брать совокупность нормальных (среднестатистических) биохимических, морфологических и функциональных показателей с учетом индивидуальных особенностей организма.

Сложным является и определение понятия «болезнь».

Так, например, профессор Н. Н. Зайко считает, что «болезнь» есть нарушение нормальной жизнедеятельности организма при действии на него повреждающих агентов, в результате чего снижаются приспособительные возможности. По определению И. П. Павлова, в болезни всегда присутствуют два противоположных процесса: «собственно патологическое» или «полом» и «физиологическая мера против болезни». Они существуют только в диалектических взаимоотношениях (единство и борьба). В ответ на повреждение структур и функций органов и систем организма включаются защитные и компенсаторные реакции, благодаря чему возможно функционирование даже при значительных повреждениях структуры (рис. 1.3).

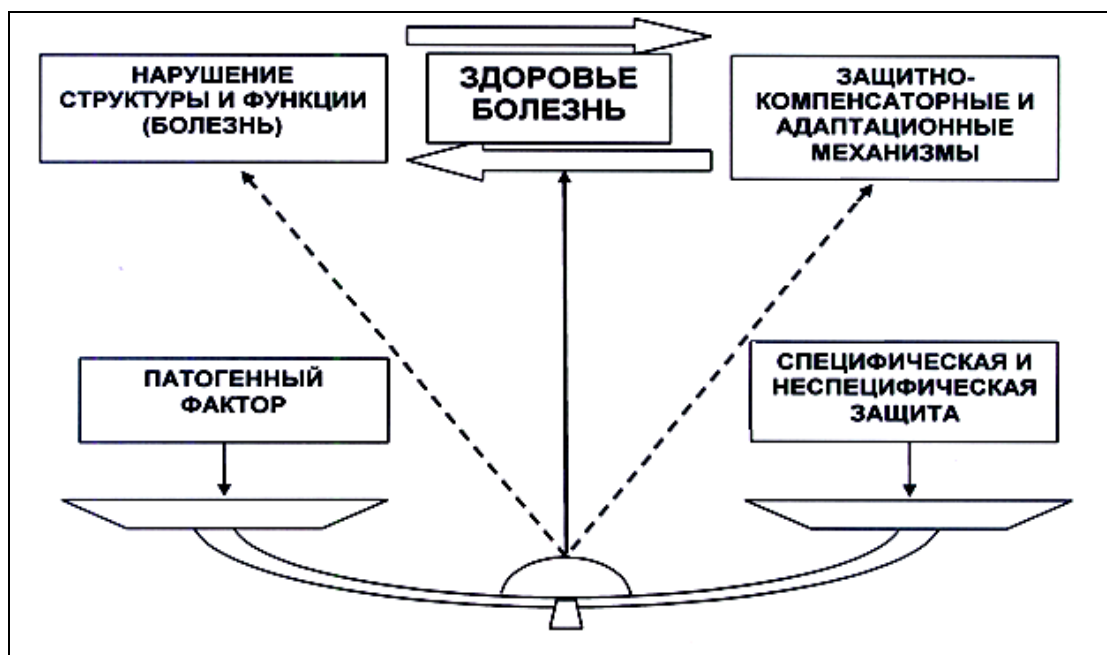


Рисунок 1.3. – Соотношение реакций повреждения и защиты при состояниях здоровья и болезни

Существует мнение, согласно которому «болезнь» не представляет собой ничего принципиально нового по сравнению с нормой. При ней лишь происходят количественные изменения параметров. Такое представление о болезни является упрощенным. Согласно диалектическому закону «о переходе количества в качество», при болезни количественные изменения переходят в качественные. Под влиянием внешних воздействий может происходить изменение пространственного расположения атомов и молекул, что приводит к появлению изомеров ферментов. При инверсии (поворот на 180° участка хромосомы) меняется и ее функция. Следовательно, болезнь – качественно новый процесс по сравнению с нормой.

Болезнь – это состояние нарушенной нормальной жизнедеятельности организма, вызванное действием повреждающих агентов, в результате чего понижаются его работоспособность и приспособительные возможности.

Принципы классификации болезней:

1. Этиологическая: инфекционные и неинфекционные болезни, наследственные и др.
2. Топографо-анатомическая: болезни сердечно-сосудистой, дыхательной, выделительной и других систем.
3. По возрасту и полу (болезни новорожденных, детские болезни, болезни старческого возраста, гинекологические болезни).
4. Экологическая классификация болезней исходит из условий обитания человека (краевая или географическая патология: малярия, серповидно-клеточная анемия и др.).
5. По общности патогенеза: аллергические, воспалительные болезни, опухоли, шок и др.

Периоды (стадии) болезни:

В развитии болезни различают 4 периода: латентный, продромальный, период разгара болезни и исхода, или период завершения болезни.

Латентный период (применительно к инфекционным болезням – инкубационный) длится от момента воздействия причины до появления первых клинических проявлений болезни.

Продромальный период – период от первых признаков болезни до полного проявления ее симптомов.

Период выраженных проявлений или разгара болезни, характеризуется полным развитием клинической картины: например, судороги при недостаточности паращитовидных желез, лейкопения при лучевой болезни, гипергликемия, глюкозурия, полиурия при сахарном диабете.

Исходы болезни: выздоровление (полное или неполное), ремиссия, рецидив, переход в хроническую форму, осложнение, смерть.

При анализе болезни можно выделить отдельные ее элементы: патологическую реакцию, патологический процесс и патологическое состояние.

Патологическая реакция представляет собой качественно и/или количественно неадекватный и биологически нецелесообразный ответ определенных морфофункциональных структур организма на какое-либо воздействие (сужение коронарных артерий при физической или эмоциональной нагрузке и др.).

Патологический процесс – это динамика тесно взаимосвязанных между собой местных и общих патологических и защитных реакций, возникающих в организме в ответ на действие болезнетворного агента (инфекция, травма, радиация и пр.). Примеры патологических процессов: воспаление, лихорадка, аллергия и др.

Патологическое состояние – это стойкое отклонение структуры и функции органа (ткани) от нормы, имеющее биологически отрицательное значение для организма – нарушения, мало изменяющиеся во времени: например, культя (после ампутации конечности), рубцовые изменения тканей после термического ожога, атрофия альвеолярных отростков челюсти в связи с удалением или выпадением зубов, приобретенный дефект клапанного аппарата сердца.

Основные периоды болезни

Выделяют 4 периода болезни, которые наиболее четко проявляются при инфекционных заболеваниях.

1. Начало болезни (латентный, или инкубационный период) длится от момента попадания в организм возбудителя инфекции до появления первых признаков болезни. В этот период возникает нарушение структуры и функции отдельных клеточных элементов, но благодаря включению механизмов адаптации и компенсации не нарушается внутренняя среда организма (гомеостаз).

2. Продромальный период продолжается от первых признаков болезни до появления специфических клинических симптомов.

3. Стадия собственно болезни. В этот период ярко выражены как характер повреждения, так и механизмы защиты, в связи с чем появляются клинические симптомы, специфические для данного заболевания. На основании этих симптомов ставится диагноз болезни.

4. Исход болезни. Болезнь может закончиться выздоровлением, возникновением рецидива, переходом в хроническую форму, смертью.

Выздоровление может быть **полным** и **неполным**. Даже при полном выздоровлении могут оставаться определенные изменения в организме. Переболевшие корью полностью выздоравливают, но в связи с образованием клеток иммунной памяти они повторно корью не болеют.

При **полном** выздоровлении поврежденный во время болезни орган полностью восстанавливает свою функцию. Восстановление функции органа может происходить за счет пролиферации клеточных элементов или за счет компенсации неповрежденными структурами органа. Известно, что в здоровом организме используется лишь 20-25% дыхательной поверхности легких, 20-25% клубочкового аппарата почек, 12-15% паренхиматозных элементов печени и т. д. Повреждение незначительной части органа существенно не повлияет на его функцию.

Одним из исходов перенесенного заболевания является **рецидив** – повторное проявление болезни после неполного выздоровления.

При **хронической форме** течения болезнь протекает медленно, с длительными периодами ремиссии.

Терминальные состояния

Терминальные состояния – это состояния перехода организма к биологической смерти. При умирании выделяют предагонию, агонию, клиническую смерть.

Предагония – это период, характеризующийся включением всех компенсаторных механизмов (одышка, тахикардия и др.). Затем следует **терминальная пауза**, во время которой кровяное давление падает, нарушается микроциркуляция, наблюдается потемнение сознания. Предагония переходит в **агонию** (от греч. *Agon* – борьба). Появляются периодическое дыхание, аритмии, судороги. Наступает **клиническая смерть** (прекращаются сердечная деятельность и дыхание).

Уже через 3 минуты после наступления клинической смерти в коре головного мозга появляются признаки повреждения, через 6-8 минут наступает гибель нервных клеток. При нормальной температуре тела можно надеяться на оживление с восстановлением функции коры головного мозга, если реанимационные мероприятия начаты не позже 4-5 минут после наступления клинической смерти. Восстановление работы сердца и дыхания возможно и через 10 минут после их прекращения, однако функция коры головного мозга восстановлена не будет, через 5-6 минут клиническая смерть переходит в смерть биологическую. Не позже 4-5 минут после наступления клинической смерти в отдельных случаях проводят реанимацию, которая включает искусственную вентиляцию легких, прямой или непрямой массаж сердца, введение крови в артериальную систему и другие реанимационные мероприятия. Однако в таких случаях после оживления могут возникать тяжелые осложнения, обусловленные развитием в основном постишемического реперфузионного синдрома: энцефалопатия, кардиопульмональный синдром, печеночно-почечный синдром и др.

Общая этиология (греч. *aitia* – причина, *logos* – наука, учение) – учение о причинах и условиях возникновения болезни и принципах этиотропной профилактики и терапии.

Этиология (от греч. *aetia* – причина, *logos* – учение) – учение о причинах и условиях возникновения болезни.

Каждая болезнь имеет свою причину, без которой не может возникнуть и которая обуславливает признаки, характерные для данной болезни. В качестве причин болезни выступают многочисленные факторы внешней и внутренней среды организма (патогенные факторы), биологические, физические, химические и социальные факторы, которыми могут быть также обычные по своей природе раздражители, но по интенсивности, длительности действия выходящие за пределы физиологических возможностей организма. Большое значение как в возникновении заболевания (ятрогенные заболевания), так и в его лечении имеет слово (психотерапия).

По происхождению все этиологические факторы делят на две группы: внешние, или экзогенные, и внутренние, или эндогенные.

Внешние (экзогенные) этиологические факторы:

- физические – травмы, ожоги, отморожения, воздействие ионизирующих излучений и т. д.;
- химические – воздействие кислот, щелочей, ядов органической и неорганической природы, солей тяжелых металлов и т. д.;
- биологические – инфекционные (вирусы, бактерии, паразиты и др.) и неинфекционные (иногруппная кровь, сыворотка, яды насекомых и растений и др.).
- психогенные – отрицательные эмоции, чрезмерные психические нагрузки.

Взаимодействие причины болезни с организмом всегда происходит в определенных условиях, которых может быть несколько. Например, после купания в холодной воде у человека развилась крупозная пневмония. В этом случае причиной является микрофлора легких, чаще всего пневмококк; вследствие переохлаждения организма и снижения его резистентности он вызывает пневмонию.

Условия возникновения болезней – категория возможности и невозможности заболеть, определяющая вероятность («риск») заболевания.

Факторы риска – общее название факторов, не являющихся непосредственно причиной определенной болезни, но увеличивающие вероятность ее возникновения.

Общее учение о патогенезе

Патогенез (*pathos* – болезнь, страдание; *genesis* – происхождение, рождение) – учение об общих механизмах заболевания и умирания, механизмах устойчивости, адаптации и выздоровления, принципах патогенетической профилактики и роли наследственности, конституции и реактивности организма.

Изменения в организме в процессе заболевания могут стать причиной новых нарушений. Например, при кровопотере возникает кислородное голодание, которое наблюдается и в сердце. Сердечная недостаточность усиливает кислородное голодание, которое в свою очередь усиливает сердечную недостаточность. Возникает «порочный круг». В отдельных случаях организм может ликвидировать «порочный круг», что приведет к выздоровлению.

Не все звенья патогенеза одинаково важны. Среди них есть главные и второстепенные. В приведенном выше примере с кровопотерей главным звеном является уменьшение объема циркулирующей крови. Своевременная ликвидация главного звена патогенеза приводит к устранению патологического процесса в целом. Некоторые ученые считают, что к патогенезу относятся только механизмы повреждения, а механизмы защиты организма и выздоровления следует отнести к саногенезу. Механизмы защиты включаются одновременно с повреждением. Многие реакции саногенетические в начале заболевания могут стать патогенетическими в разгар болезни. Защитных реакций, которые всегда являются целесообразными, практически нет. Следовательно, подразделение на патогенез и саногенез условно. В каждый период болезни надо решать, какие реакции следует активировать, а какие уменьшать. Механизмы нарушений в настоящее время рассматривают на субклеточном и молекулярном уровнях. Так, например, известно, что четыреххлористый углерод в основном повреждает печеночные клетки. В настоящее время установлено, что точкой приложения его является эндоплазматический ретикулум, повреждение которого приводит к некрозу клетки.

Патогенез находится в тесной связи с этиологией. При инфекционных болезнях лечебные и профилактические мероприятия преимущественно направлены на ликвидацию этиологического фактора. Начальным звеном патогенеза является повреждение.

Различают повреждение: первичное и вторичное.

Первичное повреждение обусловлено непосредственным действием патогенного фактора на организм. Оно может формироваться как на молекулярном уровне, так и на макроуровне.

Вторичное повреждение является следствием первичного повреждения и вызывается действием выделяющихся биологически активных веществ (БАВ) – медиаторов, которые инициируют повреждение: протеолиз, ацидоз, гипоксию, расстройства микроциркуляции, микротромбозы и т. д.

Причинно-следственные отношения в патогенезе – последовательный ряд механизмов болезни, в котором каждое патогенетическое звено по отношению к предыдущему является следствием, а по отношению к последующему – причиной.

Порочный круг в патогенезе – замкнутый цикл патологических процессов, образующийся по принципу причинно-следственных отношений и усугубляющий течение болезни.

Ведущее звено патогенеза – фактор, детерминирующий (определяющий) главный механизм заболевания.

Механизмы выздоровления (саногенеза):

- **срочные** неустойчивые (аварийные) механизмы (выделение глюкокортикоидов и катехоламинов, учащение дыхания, сердечных сокращений, активация энергообмена и др.);
- **относительно устойчивые** – действующие в течение всего периода заболевания (увеличение резервных клеток – лейкоцитов, эритроцитов в крови, гиперфункция органов и систем и др.);
- **продолжительно устойчивые** механизмы (компенсаторная гипертрофия, репаративная регенерация, выработка антител, изменение пластических свойств ЦНС, охранительное торможение, выработка условных рефлексов и усиление безусловных рефлексов и др.).

Принципы патогенетической терапии: терапия типовых патологических процессов – дезинтоксикационная; повышающая резистентность организма; иммунодепрессивная; десенсибилизирующая; антигипоксическая и др.

Второй раздел общей патологической физиологии – **учение о типических (типовых) патологических процессах**. Данный раздел содержит сведения о процессах, лежащих в основе многих заболеваний – воспалении, опухоли, лихорадке, гипоксии, типических нарушениях обмена веществ, голодании.

Второй раздел патологической физиологии – **частная патофизиология**. Он рассматривает типовые расстройства (патологию) отдельных органов или систем организма. В последнее время наряду с экспериментальной (классической) патофизиологией, большое значение для врача приобретает клиническая патофизиология.

Методы патофизиологии:

1. Экспериментальные:

- выключения – удаление какого-либо органа хирургическим или другим методом (холод, радиация, фармакологические средства);

- раздражения: для того чтобы вызвать изменения функции какого-либо органа или ткани, раздражают симпатические нервные окончания;

- введения в организм каких-либо веществ (лекарственных препаратов, ферментов, гормонов, антигенов).

2. Метод изолированных органов и тканевых культур.

3. Сравнительный и эволюционный методы исследования.

4. Методы клинического исследования (лабораторные, инструментальные: магнитно-резонансная томография (МРТ), ультразвуковое исследование (УЗИ) и др.).

5. Методы физического и математического моделирования с использованием современной компьютерной техники.

6. Метод теоретического анализа.

Этапы развития патофизиологии

Первые представления о патофизиологии как науке вытекают из трудов французского исследователя Ж. Фернеля (1497-1558), который написал трактаты, посвященные последствиям кровопускания и причинам болезней. В 1542 г. Фернель издал книгу «De naturali parte medicinae» («Естественная часть медицины»), в которой содержатся представления о связи в возникнове-

ния и развития болезни абсолютно новыми закономерностями, которым не подчиняется жизнедеятельность здорового организма. В книге «Physiologia» (Физиология) Фернелъ первым предложил термины «физиология» и «патология», а в 1554 г. опубликовал трактат по медицине «Universa Medicina» («Всеобщая медицина»), содержащий сведения по физиологии и патологии.

До выделения патофизиологии в самостоятельную науку существовало более широкое понятие «Патология», которое было сформулировано в начале 19 века (Грегори Н. 1809 г.) и включало как морфологические, так функциональные проявления болезни. Во второй половине 19 века интенсивное развитие экспериментальной медицины, особенно физиологии, и достижения патологической анатомии, разрабатывавшей фундаментальные представления о морфологическом субстрате болезней человека, привели к разделению понятия «Патология» на две части – патологическую анатомию и патологическую физиологию. Одними из первых руководств, названия которых включали термин «патологическая физиология», являются труды А. Ф. Геккера «Основы патологической физиологии» (1791 г.) и Л. Галлиота «Общая патология и патологическая физиология» (1819 г.).

В то время патологическая анатомия еще не владела тонкими методами исследования субклеточных структур и допускала понятие «чисто функциональные изменения», не поддающиеся морфологическому анализу. В связи с этим крупнейший немецкий патологоанатом Р. Вирхов в 1846 г. писал: «Если патологический анатом не желает довольствоваться своим мертвым материалом, замкнутым в пространственные отношения, то ему не остается ничего другого, как сделаться вместе с тем и патологическим физиологом».

Великий французский физиолог и патолог Клод Бернар (1813-1878 гг.) ввел понятие о внутренней среде организма, внес огромный вклад в развитие экспериментальной медицины и введя представления о регуляции пищеварения, о «животной теплоте», лихорадке, диабете, гликогенезе и др. Он – автор классической экспериментальной модели гипергликемии путем «сахарного укола». Бернар опубликовал всемирно известные труды: «Экспериментальная физиология в применении к медицине» (1855 г.),

«О физиологии и патологии нервной системы» (1858 г.), «О физиологических свойствах и патологических изменениях жидкостей организма» и др.

В дальнейшем патологическая физиология приобрела более конкретный характер как наука и дисциплина, целью которой является познание физиологических механизмов клинических проявлений болезней человека. В то же время бурное развитие ряда медицинских наук – микробиологии, биохимии и др., – а также совершенствование морфологических методов исследования позволило выявлять не только общие структурные изменения, характеризующие болезнь, но и прослеживать наиболее тонкие, внутриклеточные процессы, происходящие в органеллах клеток.

Первые кафедры «патологии» в России были организованы на медицинских факультетах Киевского университета Святого Владимира и Императорского Московского университета. В Московском университете общую патологию преподавали терапевты и патологи: С. Г. Зыбелин, И. Е. Дядьковский, К. В. Лебедев, физиолог А. М. Филомафитский, патологоанатом А. И. Полунин, патолог А. Б. Фохт и другие.

Основоположники патологической физиологии в России – А. И. Полунин, В. В. Пашутин, А. Б. Фохт.

А. И. Полунин, возглавлявший в 1849 г. кафедру патологической анатомии в Московском университете, стремился «увязать» между собой морфологические и функциональные изменения при заболеваниях. Идеи А. И. Полунина развивали его ученики и последователи М. Н. Никифоров, И. В. Давыдовский, А. И. Абрикосов, А. И. Струков и др., ставшие впоследствии ведущими патологоанатомами. При этом «морфологический анализ начинает перерастать в анализ физиологический, стирая грань между структурой и функцией» (Давыдовский И. В., 1856). В 1858 г. проф. А. И. Полунин предложил разделить кафедру патологической анатомии и патологической физиологии на две самостоятельные. Это было сделано в 1879 г.

В создании первой кафедры общей и экспериментальной патологии (патологической физиологии) большая заслуга принадлежит ученику И. М. Сеченова В. В. Пашутину (1845-1901).



**Рисунок 1.4. – В. В. Пашутин
(1845-1901)**

В 1874 г. он организовал кафедру общей и экспериментальной патологии в Казанском университете, а через пять лет – такую же кафедру в Военно-медицинской академии в Петербурге. Он сформулировал задачи новой науки и реализовал их на практике, издав первое руководство «Лекции по общей патологии (патологической физиологии)». Его исследования по патологии обмена веществ, эндокринологии, голоданию, кислородной недостаточности не потеряли значения в настоящее время. Впервые в мире внедрил экспериментальный метод исследования энергообмена у животных – метод прямой калориметрии. В. В. Пашутин кардинально переработал курс общей патологии в новом экспериментально-физиологическом направлении.

Московскую школу патофизиологов возглавлял А. Б. Фохт (1848-1930). Особенность этой школы – ее тесная связь с клиникой. А. Б. Фохт заложил основы отечественной экспериментальной кардиологии, разработал методы моделирования заболеваний сердца, провел фундаментальные исследования по изучению патогенеза болезней перикарда, кардиосклероза, патологии коронарного кровообращения.

Третья патофизиологическая школа сформировалась в Украине. Ее возглавил В. В. Подвысоцкий (1857-1913). Труды

В. В. Подвысоцкого посвящены изучению микроскопического строения поджелудочной железы, процессу регенерации желудка, почек, мейбомиевых и слюнных желез, проблемам общей патологии, инфекции, иммунитета, этиологии злокачественных опухолей (роль паразитов и механических повреждений), вопросам эндокринологии, микробиологии. Он издал учебник «Основы общей и экспериментальной патологии».

В лаборатории В. В. Подвысоцкого работали два будущих президента Академии наук СССР – микробиолог Д. К. Заболотный и патофизиолог А. А. Богомолец. Здесь впервые получена живая холерная вакцина.

Большой вклад в развитие патофизиологии внесли также крупные ученые В. В. Воронин, А. В. Репрев, Н. Н. Аничков, Н. Н. Сиротинин, П. Д. Горизонтов, П. Н. Веселкин, Д. Е. Альперн, А. Д. Адо, В. К. Кулагин, В. А. Неговский, А. М. Чернух, Н. Н. Зайко, Г. Н. Крыжановский и другие.

В настоящее время хорошо известны имена патофизиологов: П. Ф. Литвицкий – д-р мед. наук, профессор, член-корр. РАМН, зав. кафедрой патофизиологии 1-го медицинского университета (г. Москва); Ф. И. Висмонт – д-р мед. наук, профессор, член-корр. НАН Беларуси, зав. кафедрой патологической физиологии Белорусского государственного медицинского университета; Ю. Я. Родионов – д-р мед. наук, профессор кафедры патологической физиологии Витебского им. ордена Дружбы народов государственного медицинского университета; Д. А. Маслаков (1927-2011) – д-р мед. наук, профессор, заслуженный деятель науки РБ, зав. кафедрой патофизиологии Гродненского государственного медицинского университета (1962-2004), ректор УО «ГрГМИ» (1962-1998).

Д. А. Маслаков – основатель Гродненской школы патофизиологов. Его научные исследования посвящены изучению биологических эффектов препаратов декстрана (полиглюкина, реополиглюкина), их влиянию на резистентность клеточных мембран, желудочную секрецию, процессы резорбции жидкости и белка в брюшной полости, свойства соединительной ткани и др.). В 1974 г. Д. А. Маслаковым была защищена докторская диссертация («Экспериментальное обоснование применения

полиглюкина как полисахарида при лечении циркуляторной гипоксии печени и язвенных заболеваний желудка и кишечника»). По материалам исследований совместно с доцентом К. А. Эйсмонт опубликована монография «Биологическая активность некоторых полисахаридов и их клиническое применение».



**Рисунок 1.5. – Профессор Д. А. Маслаков
(1927-2012)**

Под руководством Д. А. Маслакова защитили диссертации М. В. Борисюк, С. П. Сивакова, П. М. Королев, В. В. Баканская, А. Б. Шнейдер, Н. Е. Максимович, С. С. Мальчик.

Д. А. Маслаков возглавлял проекты по доклиническому испытанию антиатеросклеротических и антиишемических эффектов аминокислот, изучению противоопухолевого эффекта L-триптофана, эффектов введения L-аргинина при ишемических и реперфузионных повреждениях головного мозга. Им сформулирована новая оригинальная концепция патогенеза алкоголизма, основанная на роли тканевой гипоксии как одного из ведущих звеньев в развитии данной патологии, определены направления профилактики и лечения абстинентного синдрома путем использования баротерапии, магний-содержащих препаратов.

Заслуги Д. А. Маслакова и руководимого им коллектива неоднократно отмечались высокими наградами. Профессор Маслаков – заслуженный деятель науки РБ, почетный гражданин г. Гродно, почетный доктор Белостокской медицинской академии, награжден орденами: «Знак Почета», «Трудового Красного Знамени», «Дружбы народов», юбилейными медалями: «За доблестный труд», «Отличник здравоохранения», имени Франциска Скарины, Почетными грамотами Верховного Совета БССР и Верховного Совета Республики Беларусь.

16 февраля 2012 г. кафедре патологической физиологии было присуждено имя Д. А. Маслакова.

На современном этапе развития патофизиологии углубляется исследование закономерностей, определяющих возникновение и развитие болезней благодаря более широкому внедрению методов исследования патологии на молекулярном и субклеточном уровнях, что требует активного участия специалистов разного профиля: биохимиков, молекулярных биологов, генетиков и др. Развитию клинического направления в патофизиологии способствует применение новых современных лабораторных (иммунологические (ИФА, РИА, моноклональные антитела и др.) и инструментальных методов исследования: электронная микроскопия, ультразвуковое исследование, компьютерная томография и др., что дает возможность изучать течение заболеваний и патологических процессов у конкретного пациента, и, соответственно, проводить раннюю диагностику, назначать более эффективное и своевременное лечение.

На кафедре патологической физиологии им. Д. А. Маслакова проводится преподавание дисциплины «патологическая физиология» студентам 3 курсов всех факультетов, дисциплины «патология» – студентам 2 курса сестринского отделения МДФ, дисциплины «патологическая физиология, физиология» – для магистрантов.



Рисунок 1.6. – Коллектив кафедры патологической физиологии имени Д. А. Маслакова (2019 г.)

Сидят (слева-направо): ст. преподаватель Е. И. Бонь; зав. кафедрой, д-р мед. наук, профессор Н. Е. Максимович; доцент Э. И. Троян;
стоят (слева-направо): доцент И. К. Дремза; ассистент Т. И. Филистович; лаборант Е. П. Якимович, ст. преподаватель А. В. Лелевич, лаборант Е. О. Бондарик; ассистент Э. В. Гусаковская, ассистент С. М. Голец, доцент М. Н. Ходосовский

Глава 2

ОСНОВЫ ПАТОЛОГИИ КЛЕТКИ

Повреждение клетки характеризуется нарушением внутриклеточного гомеостаза, структурной целостности клетки и ее функциональных возможностей.

Этим нарушениям уделяется большое внимание, так как в настоящее время патологические и компенсаторно-приспособительные процессы в большинстве случаев рассматриваются на уровне органелл клетки и ее рецепторного аппарата.

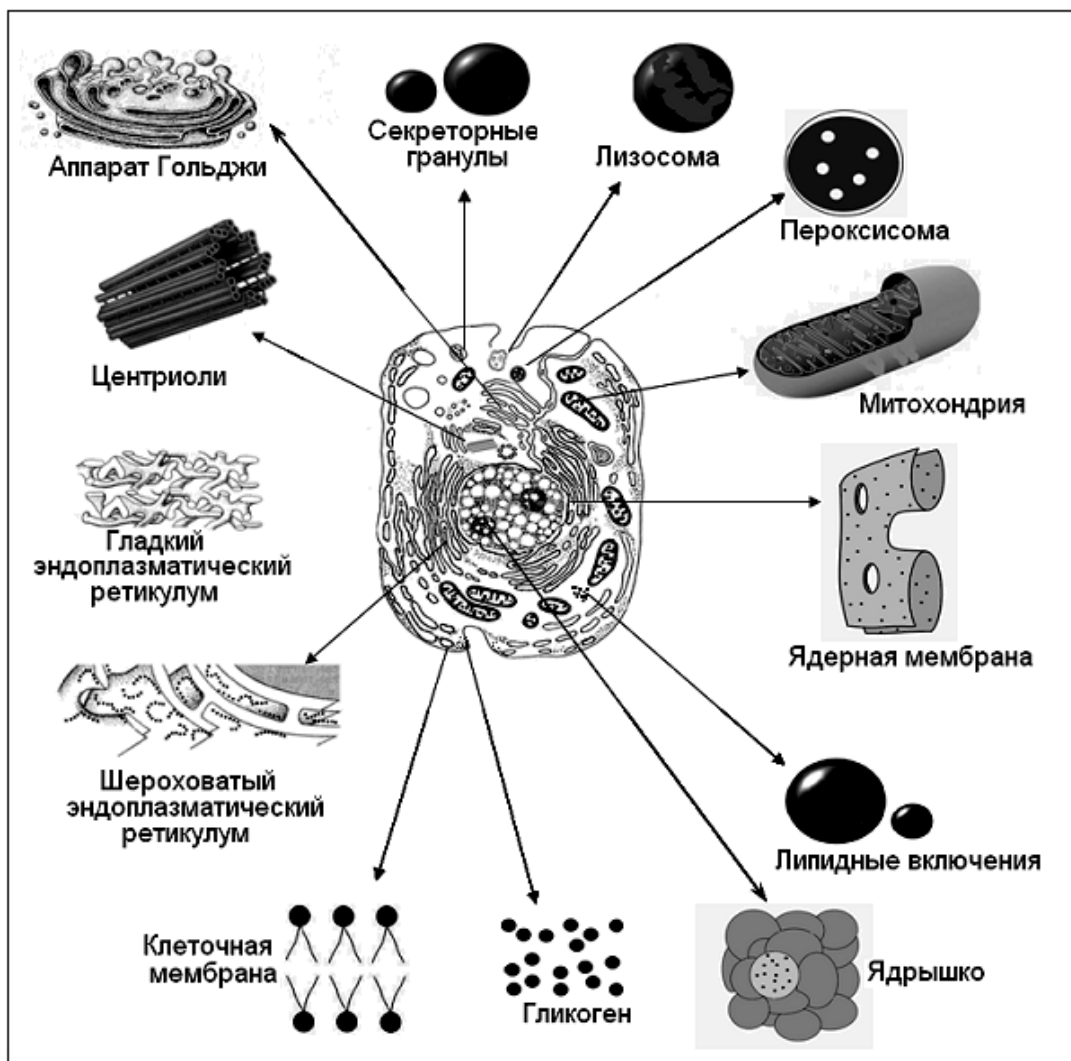


Рисунок 2.1. – Клетка, ее органеллы и включения

Повреждение клетки – изменение функционирования клетки, которое сохраняется после удаления повреждающего агента. Повреждение может быть прямым и косвенным; специфическим и неспецифическим. Специфическое воздействие повреждающего фактора направлено на конкретные молекулярные структуры клетки. Неспецифическое повреждение – каскад процессов, заканчивающихся общим ответом клетки как целого на внешнее неблагоприятное воздействие.

Повреждение клетки может быть обусловлено действием ряда этиологических факторов (рис. 2.2), реализующих свое действие через следующие механизмы:

- повреждение клеточной и субклеточных мембран;
- нарушение процессов энергообеспечения, протекающих в клетке;
- дисбаланс ионов и жидкости в клетке;
- нарушение генетической программы клетки и др.
- расстройство внутриклеточных механизмов регуляции функции клеток;
- активация программы гибели клетки.



Рисунок 2.2. – Причины повреждения клетки

Повреждение мембраны клетки

Патогенные факторы в большинстве случаев в первую очередь действуют на мембраны, их липидный бислой, который выполняет роль структурной основы для белковых, липо- и гликопротеидных компонентов мембран клеток.

Основные механизмы повреждения клеточных мембран: перерастяжение и разрыв, окислительный и нитрозилирующий стресс, активация гидролаз, внедрение амфифильных соединений в липидную фазу мембран (жирные кислоты, лизофосфолипиды – фосфатидилхолин, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин), воздействие агрессивных химических веществ, физических факторов (окисление и коагуляция мембранных белков, лизис мембран, перерастяжение и разрыв), клеточно-, антитело- и комплемент-опосредованные цитотоксические реакции иммунной системы, абсорбция на мембране полиэлектролитов, нарушение ресинтеза поврежденных компонентов мембран.

Повреждающий эффект чаще связан с перекисным окислением липидов (ПОЛ), т. е. свободнорадикальным окислением ненасыщенных жирных кислот. Среди радикалов кислорода наибольшее значение имеют: O_2^- – супероксидный анион, $OH^\cdot$ – гидроксильный радикал, H_2O_2 – перекись водорода и другие.

Реакции ПОЛ протекают в клетках и в норме. Они регулируют липидный состав мембран, активность ферментов, активируют транспорт электронов в цепи дыхательных ферментов и др.

Окислительный стресс как патогенетический фактор гибели клетки имеет место при воспалении, инфекционных заболеваниях, иммунопатологии, травматическом шоке, радиационном поражении клеток, действии иприта и люизита, отравлении кислородом и озоном, химическом повреждении клеток (отравление CCl_4).

При повреждении мембран клеток в определенной степени нарушается их рецепторный аппарат. Например, при инсулиннезависимом сахарном диабете в большинстве случаев снижена активность инсулиновых рецепторов клетки, а развивающееся при этом ожирение, изменяя состав липидов мембран, усугубляет это снижение.

Повреждение ядра и нарушения генетической программы клетки

Нарушение функции ядра при повреждении клетки в первую очередь вызывает нарушение генетической программы клетки, иногда связанное с мутацией гена, который может обуславливать дефицит, избыток или появление ненормальных ферментов – ферментопатии. Последние приводят к нарушению биологического окисления, энергетическому дефициту. В некоторых случаях возникают наследственные болезни.

Последствия повреждения ядра: нарушение генетической программы и нарушение ее реализации, синтеза нуклеиновых кислот белка (процессов трансляции и транскрипции), нарушение жизненного цикла. Вследствие мутаций гена может возникать дефицит, избыток или появление ненормальных ферментов – ферментопатии. Последние приводят к нарушению биологического окисления, энергетическому дефициту. В некоторых случаях возникают наследственные болезни.

В свою очередь нарушение генетической программы клетки может быть вызвано изменением биохимической структуры генов (повреждение ДНК), повреждением хромосом, внедрение в геном фрагмента чужеродной ДНК. Нарушение же механизмов реализации генетической программы может возникнуть вследствие репрессии жизненно важных генов либо дерепрессии патогенных.

Нарушение функции митохондрий

Митохондрии играют ключевую роль в энергообеспечении клетки.

В норме не менее 70% энергии в организме образуется в результате митохондриального окисления и около 30% – вследствие гликолиза. Нарушение образования АТФ может быть связано с разобщением процессов окисления и фосфорилирования, дефицитом или инактивацией ферментов и др., АТФ, в частности, транспортируется из митохондрий кардиомиоцитов с помощью креатинфосфатного механизма в миофибриллы и используется для их сокращения, осуществляет функцию мембранных «насосов» и др.

Наиболее частая причина снижения образования АТФ в клетке – недостаток кислорода (гипоксия), выполняющего роль акцептора электронов в цепи тканевого дыхания.

В результате этого нарушаются электролитный и водный балансы, наблюдается набухание митохондрий. Набухшие митохондрии не способны утилизировать кислород. Компенсаторно усиливается анаэробный гликолиз, возрастает концентрация молочной и пировиноградной кислот. Возникший ацидоз понижает активность фосфофруктокиназы, вследствие чего тормозится гликолиз, усиливаются механизмы повреждения клетки.

Выявлена обширная группа болезней, связанных с дисфункцией митохондрий, так называемые «митохондриальные болезни» (эпилепсия, митохондриальные энцефалопатии, кардиомиопатии и др.).

Повреждение эндоплазматического ретикулума

Большая часть внутриклеточных мембран принадлежит эндоплазматическому ретикулуму (ЭПР). Разные факторы (отравление алкоголем, гипоксия, ионизирующие излучения, инфекция) вызывают набухание шероховатого эндоплазматического ретикулума, появление крупных вакуолей или распад на мелкие гранулы. Рибосомы отсоединяются от шероховатого ЭПР, вследствие чего транспорт вновь образованных белков нарушается. Избыток белков денатурируется, что приводит к «зернистой дистрофии». Мембраны гладкого ЭПР содержат мощную систему оксидаз (цитохромы P₄₅₀ и др.), представляющих собой дезинтоксикационную систему клетки. Его повреждение – одна из причин некроза клетки.

Повреждение лизосом

При повреждении клетки наблюдается нарушение функции лизосом, ферменты которых в норме обеспечивают обновление структур клетки, а при фагоцитозе – уничтожение чужеродного агента. При повышении проницаемости мембран лизосом или их механическом разрыве ферменты лизосом выходят в цитоплазму. В кислой среде активность ферментов возрастает, что может привести к самоперевариванию клетки (аутолиз). Причины

повреждения лизосомальных мембран: ионизирующая радиация, аноксия, шок, тетрахлористый углерод, кремний, недостаток витаминов, гипervитаминоз А, действие бактериальных эндотоксинов.

При снижении гидролазной функции лизосом («лизосомальные болезни») происходит накопление в клетке некоторых веществ, возникают **«болезни накопления»**, или **тезауризмозы**, которые характеризуются накоплением в клетке непереваренных субстратов (липидов, гликогена, гликозаминогликанов и др.).

Повреждение рибосом приводит к снижению синтеза белка в клетке, в связи с чем нарушаются многие процессы, связанные с участием белка.

К патологии клетки также может приводить патология аппарата Гольджи, пероксисом, а также нарушение цитоскелета.

Дисбаланс ионов и воды в клетке

Дефицит АТФ нарушает энергетическое обеспечение функции K^+ - Na^+ - Ca^{2+} -насосов, способствует входу натрия и кальция в клетку, а также выходу из клетки калия, приводит к дисбалансу ионов и воды в клетке. Вход в клетку Na^+ и Ca^{2+} даже при уменьшении в клетке K^+ приводит к увеличению осмотического давления, накоплению воды, набуханию клетки, растяжению мембраны, а иногда и микроразрывам мембран клетки и органелл. Следствие дисбаланса ионов – изменение мембранных потенциалов, нарушение проведения импульса возбуждения и др.

Первичные нарушения в клетке при ее повреждениях относят к дистрофиям (нарушение трофики), в основе которых лежат разнообразные изменения ферментативных систем клеток и связанные с ними нарушения синтеза белков, жиров, углеводов и других веществ.

Обратимое и необратимое повреждение клетки.

Виды клеточной смерти. Апоптоз

Видом необратимой гибели клеток является некроз. Виды обратимой гибели клеток – сенесценция, аутофагия и апоптоз.

Некроз представляет собой грубые повреждения клеток, сопровождающиеся выходом лизосомальных ферментов, разрушением мембран.

Сенесценция (переход митотических клеток в фазу покоя G_0 и последующего естественного старения и гибели).

Апоптоз (программируемая клеточная смерть, сопровождающаяся фрагментацией клетки).

Аутофагия (самопереваривание внутриклеточных органелл и цитоплазмы).

Апоптоз

Апоптоз – (с греч. – опадание цветочных лепестков), или программированная клеточная смерть – процесс систематического удаления клеток из организма путем клеточной смерти.

Удаление клеток путем апоптоза отмечается при развитии организма, физиологическом обновлении клеток, атрофии, вызванной действием цитокинов (TNF- α), вирусных заболеваниях (СПИД), нейродегенеративных заболеваниях (болезнь Геттингтона, болезнь Альцгеймера).

Пути запуска апоптоза: **активация мембранных «рецепторов смерти», изменение функции митохондрий, действие белка p53, действие системы перфорин-гранзим.**

Апоптоз проходит *3 стадии*:

- индукции (инициации);
- эффекторная – включение внутриклеточных механизмов, определяющих необратимость гибели клетки;
- деградации – разрушение жизненно важных клеточных компонентов.

Проявления усиления апоптоза: гибель Т-хелперов при синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД), некоторые заболевания крови, аутоиммунные заболевания (системная красная волчанка), нейротрофические заболевания, боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, спинальная мышечная атрофия.

Проявления недостаточности апоптоза: **опухоли, вирусные инфекционные заболевания (вирус Эпштейна-Барра).**

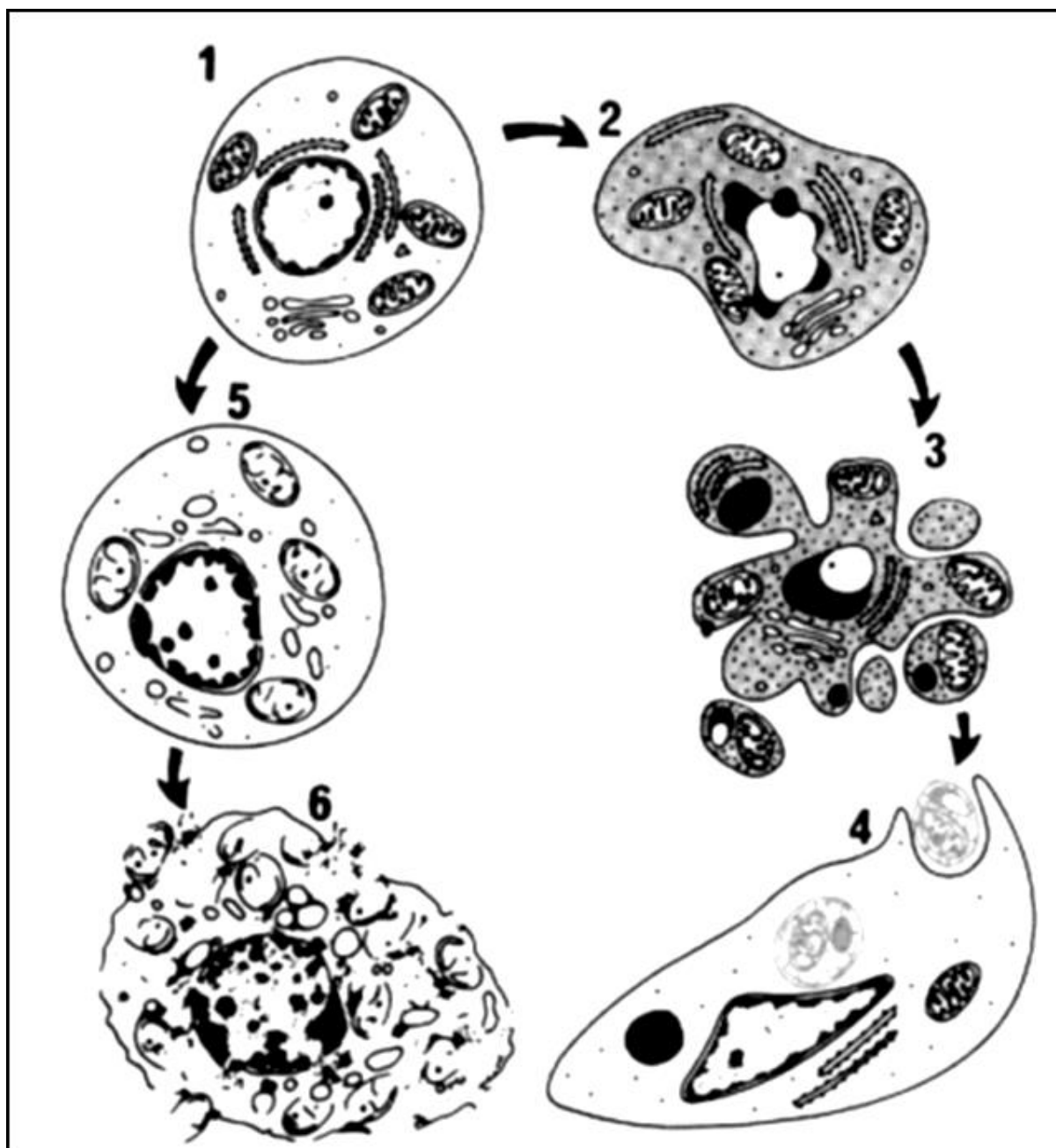


Рисунок 2.3. – Последовательность ультраструктурных изменений при апоптозе и некрозе

- 1 – нормальная клетка;
- 2 – начало апоптоза;
- 3 – фрагментация апоптотической клетки;
- 4 – фагоцитоз апоптотических телец окружающими клетками;
- 5 – гибель внутриклеточных структур при некрозе;
- 6 – разрушение клеточной мембраны

Признак	Апоптоз	Некроз
Индукция	физиологические и слабые патологические стимулы, дефицит факторов роста, гормональных стимулов	различные повреждающие факторы (аноксия, голодание, физические и химические факторы)
Скрытая стадия	Присутствует (минуты, часы)	нет
Распространенность	одиночная клетка	группы клеток
Экспрессия генов	↑p53, c-myc, ↓bcl-2	без изменений
Синтез белка	блокируется циклогексимидом и актиномицином Д	не изменяется антибиотиками
Биохимические изменения	энергозависимая фрагментация ДНК эндогенными эндонуклеазами	нарушение или прекращение ионного обмена участие ферментов лизосом
Распад ДНК	внутриядерная конденсация с расщеплением на фрагменты	диффузная локализация в некротизированной клетке
Целостность клеточной мембраны	сохранена	нарушена
Морфология	сморщивание клеток с формированием апоптотических телец с уплотненным хроматином	набухание и лизис клеток
Воспалительный ответ	нет	есть
Удаление погибших клеток	поглощение (фагоцитоз) соседними клетками	поглощение (фагоцитоз) нейтрофилами и макрофагами

Адаптивные реакции клеток к повреждению

При действии патогенных факторов на клетку развиваются адаптивные реакции, обусловленные защитными свойствами клеточных мембран, обезвреживанием ксенобиотиков в ЭР, механизмами антиоксидантной защиты, способностью разрушать

поврежденные и измененные абберрантные протеины, защитным действием белков «теплового шока».

При повреждении клеточного ядра включаются аварийные программы, имеющие «немедленные гены предраннего ответа», гены белков теплового шока (БТШ), антионкогены (P53) – регуляторы генной стабильности, останавливающие митотический цикл в мутировавших клетках в стадии G₁, гены-регуляторы программированной клеточной гибели.

К «немедленным генам предранней реакции» относятся: ген c-myc – регулятор клеточного размножения G₁ в S-фазу, ген Nur 77 – стимулятор апоптоза, гены c-fos и c-jun – регуляторы клеточной пролиферации и гибели в эмбриогенезе.

К белкам стресса (белки теплового шока, heat shock proteins, Hsp) относятся белки с молекулярной массой 84-110 кДа, 70 кДа, 15-30 кДа, 8,5-12 кДа. Они выполняют функцию ядерного сигнала в активации экспрессии структурных генов, обеспечивают формирование правильной структуры протеинов и их транспорт в клетке (шапероны и шаперонины (chaperon – шапочка, капюшон), а также способствуют ограничению стрессорных повреждений, катаболизма белка, стимулированию иммунного ответа, повышению антиоксидантной защиты.

Глава 3

РАССТРОЙСТВА ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

Система кровообращения выполняет транспортно-обменную функцию, осуществляя доставку в ткани O_2 , питательных веществ и выведения CO_2 , токсических продуктов распада и др. Обеспечивает тем самым транскапиллярный обмен и поддерживает гомеостаз, т. е. постоянство внутренней среды организма. Таким образом, без нормального функционирования системы кровообращения не может быть нормальной функции органов и тканей (рис. 3.1).

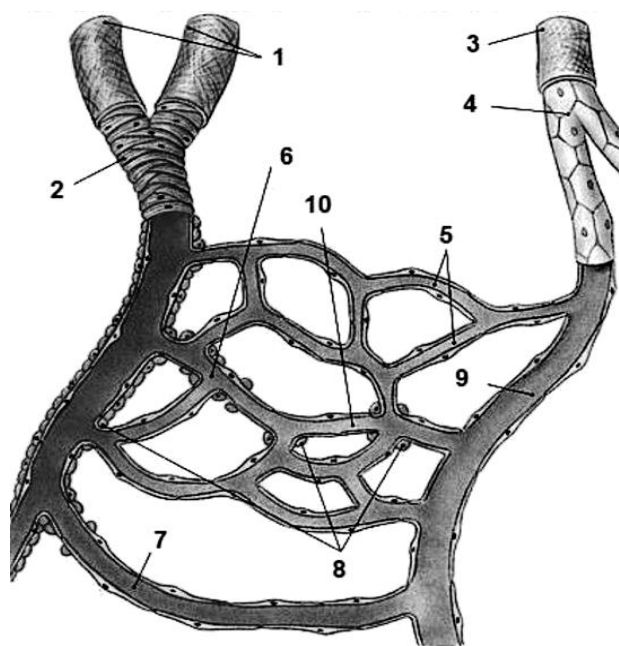


Рисунок 3.1. – Строение микроциркуляторного русла:

- | | |
|--------------------------|--------------------------------|
| 1 – коллатерали артерий, | 6 – метартериола, |
| 2 – артериола, | 7 – артериовенозный анастомоз, |
| 3 – вена, | 8 – прекапиллярные сфинктеры, |
| 4 – венула, | 9 – мелкая венула, |
| 5 – капилляры, | 10 – магистральный капилляр |

Периферическое кровообращение регулируется сосудосуживающими и сосудорасширяющими нервами, гормонами и образующимися местно в тканях биологически активными веществами.

Большинство сосудосуживающих влияний реализуется симпатической нервной системой и ее медиатором – норадреналином. Медиатор парасимпатической системы ацетилхолин, воздействуя на эндотелий сосудистой стенки, способствует образованию оксида азота (NO), который вызывает расширение сосудов. К факторам вазодилатации относятся: простагландин I₂ (простациклин), гистамин, брадикинин, аденозин, ионы H⁺, K⁺ и другие. Наиболее часто встречающиеся формы расстройств периферического кровообращения – артериальная, венозная гиперемия, ишемия, стаз, тромбоз, эмболия и др.

Артериальная гиперемия

Артериальная гиперемия – это увеличение кровенаполнения органа или ткани вследствие избыточного поступления крови по артериальным сосудам. При артериальной гиперемии наблюдается покраснение ткани органа в связи с расширением артерий и притоком большего количества артерий крови, увеличивается количество функционирующих капилляров, венул, ростом в них давления, усиливается фильтрация жидкости в межкапиллярное пространство и увеличивается лимфоток.

Увеличение поступления кислорода, витаминов и других питательных веществ приводит к ускорению обмена веществ. При повышении температуры в зоне артериальной гиперемии при воспалении, ожоге, аллергии, лихорадке и других патологических состояниях отмечается увеличение поступления в ткани лейкоцитов, антител и других факторов иммунной защиты, удаление токсических продуктов распада и активируется регенераторные процессы.

Артериальная гиперемия может быть физиологической и патологической. Примерами физиологической артериальной гиперемии могут быть рефлексорная гиперемия (краска стыда) и рабочая гиперемия.

Патологическая артериальная гиперемия бывает нескольких видов.

1. Воспалительная артериальная гиперемия.
2. Ангионевротическая артериальная гиперемия – при поражении сосудосуживающих нервов или симпатических ганглиев.

Например, при гриппе, сыпном тифе в связи с поражением симпатических ганглиев и параличом сосудосуживающих нервов на коже отмечаются участки гиперемии.

3. Коллатеральная артериальная гиперемия – гиперемия вокруг места, где затруднен кровоток по магистральному сосуду.

4. Вакатная гиперемия развивается в связи с уменьшением барометрического давления, может быть местной (под медицинской банкой) и общей (при кессонной болезни у водолазов). При этом вакатная гиперемия может сочетаться с другими видами расстройств кровообращения: кровоизлияниями, тромбозом и газовой эмболией.

5. Артериальная гиперемия на фоне артериовенозного свища. Например, при ранении рядом лежащих подключичной артерии и вены с образованием между ними сообщения – свища – кровь устремляется в вену.

6. Гиперемия после ишемии (постишемическая) – усиленный приток крови в участки, где предшествовало малокровие в связи со сдавлением сосудов, и другими причинами. Например, после быстрого удаления асцитической жидкости из брюшной полости усиленный приток крови к органам брюшной полости является следствием снижения тонуса сосудов.



норма

артериальная гиперемия

ишемия

**Рисунок 3.2. – Сосудистая сеть на ухе кролика
при артериальной гиперемии и ишемии**

Артериальная гиперемия может иметь отрицательное значение – разрыв сосудов и кровоизлияние при повышении давления. При наличии атеросклеротических бляшек в сосудах артериальная гиперемия способствует надрыву бляшки, высвобождению из нее тромбообразующих веществ и возникновению тромба, что приводит иногда к развитию инфаркта миокарда. Постишемическая артериальная гиперемия в брюшной полости может привести к ишемии головного мозга и обморочному состоянию пациента. Гиперемия после длительной ишемии может стать причиной развития реперфузионного синдрома.

Венозная гиперемия

Венозная гиперемия – это увеличение кровенаполнения органа или ткани вследствие затруднения оттока крови по венам. Причинами чаще всего могут быть обтурация вен тромбом, сдавления их воспалительным отеком, рубцом, гипертрофированной мышцей или другими внешними факторами. Системная венозная гиперемия развивается при ослаблении работы правого либо левого желудочка сердца.

Предрасполагающим фактором венозной гиперемии может быть конституциональная неполноценность эластических или гладкомышечных элементов стенки венозных сосудов. Различают общий (системный) и местный венозный застой. Местное венозное полнокровие (гиперемия) наблюдается при затрудненном оттоке венозной крови из определенного участка тела, органа. Например, при тромбофлебите печеночных вен (синдром Бадда-Киари) наблюдаются венозная гиперемия и характерные изменения в печени.

Наиболее частая причина системного венозного полнокровия, которое бывает острым и хроническим, – соответственно, острая и хроническая сердечная недостаточность. Например, острый инфаркт миокарда может быть причиной острой сердечной недостаточности и острого венозного полнокровия органов.

Хроническое общее венозное полнокровие является следствием хронической сердечной недостаточности при декомпенсации порока сердца, хронической ишемической болезни сердца. Венозный застой обуславливает гипоксию тканей, стенок сосудов,

приводит к повышению их проницаемости, поэтому происходит выход за пределы сосудистой стенки плазмы – плазморрагия, а затем и выход эритроцитов – эритродиапедез. При этом в тканях наблюдаются отек, дистрофические и некротические изменения, которые приводят к атрофии паренхимы и склеротическим изменениям в органах и тканях. Это обусловлено тем, что гипоксия стимулирует выработку коллагена фибробластами. Способствует склеротическим изменениям также застой лимфы, который всегда сопровождает венозное полнокровие.

При хроническом венозном полнокровии органы приобретают характерный вид. Во-первых, увеличиваются в объеме и уплотняются, во-вторых, приобретают характерную окраску. Так, лёгкие увеличиваются в объеме за счет полнокровия, отека, уплотняются за счет разрастания соединительной ткани в межальвеолярных перегородках и приобретают на разрезе бурый цвет, обусловленный диапедезным выходом эритроцитов, их разрушением с накоплением гемосидерина в сидерофагах как в стенке, так и в просвете альвеол. Поскольку картина хронического венозного застоя в легких чаще наблюдается при декомпенсации порока сердца, а именно стеноза отверстия митрального клапана, клетки-сидерофаги называют «клетками сердечного порока», а в целом изменения в лёгких – «бурой индурацией», «бурым уплотнением лёгких».

Изменения в печени при хроническом венозном полнокровии наряду с увеличением органа в объеме придают на разрезе характерный пестрый вид за счет чередования темно-красных и серо-желтых участков (печень серо-желтая с темно-красным крапом). Эта пестрота похожа на пестроту мускатного ореха, что и послужило основанием назвать печень при хроническом венозном полнокровии «мускатной печенью». Темно-красные участки соответствуют центру печеночных долек, где расширены, переполнены кровью центральные вены. Участки серо-желтого цвета соответствуют периферии долек, где из-за поступления артериальной крови венозный застой не происходит, а в гепатоцитах наблюдается жировая дистрофия. В исходе развивается застойный (мускатный) цирроз печени, поскольку в центре дольки на месте погибших гепатоцитов разрастается соединительная ткань. Периферические же гепатоциты гипер-

трофируются, регенерируют, образуя узлы-регенераты, и печень перестраивается.

Характерные изменения в почках, селезенке называются цианотической индурацией. При этом органы увеличены, цианотичные, т. е. темно-синюшного цвета вследствие венозной крови, уплотнены из-за диффузного разрастания соединительной ткани в связи с гипоксией.

Кожа при хроническом венозном застое в периферических участках тела, вдали от сердца – кончик носа, ушные раковины, ногтевые фаланги пальцев – синюшного цвета (acroцианоз), холодная. Снижается обмен веществ в связи с гипоксией, возможны осложнения в виде трофических язв.

При венозной гиперемии повышается давление в венах и капиллярах определенной области в связи с нарушением кровотока, возникают плазморрагии, отек, диapedез эритроцитов, развивается циркуляторная гипоксия, вызывающая дистрофические изменения с последующим некрозом клеток органа или ткани.

Ишемия (малокровие)

Ишемия (греч. *ischlein* – задерживать, *haima* – кровь) – это уменьшение кровенаполнения органа или его участка вследствие снижения притока крови по артериям. Различают компрессионную, обтурационную и ангиоспастическую ишемию, а также ишемию перераспределительного характера.

Таблица 3.1. – Характеристика расстройств периферического кровообращения

Нарушение периферического кровообращения	Q	V	t, °C кожи	Цвет кожи	Объем орган- на	Последствия для органа
Артериальная гиперемия	↑	↑	↑	покраснение	↑	чаще благоприятные
Венозная Гиперемия	↓	↓	↓	синюшность	↑	некроз (при острой); склерозирование органа (при хронической)
Ишемия	↓	↓	↓	бледность	↓	некроз (при острой); дистрофия (при хронической)

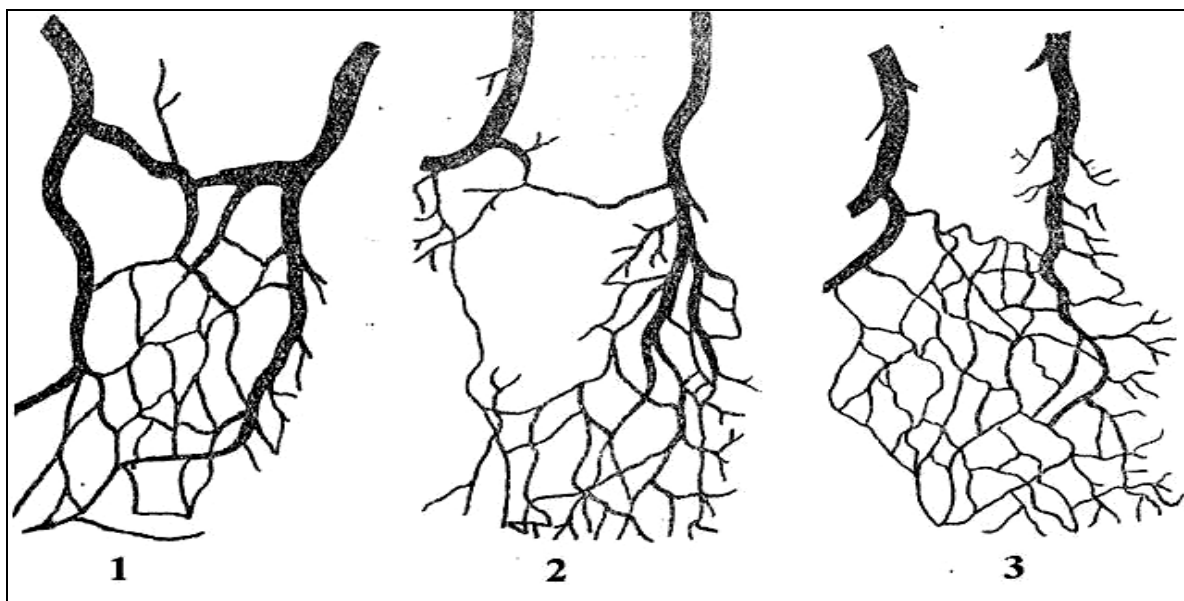
Компрессионная ишемия развивается вследствие сдавления приводящих артерий различными факторами, окружающими артериальный сосуд (повязка, опухоль, спайка).

При **обтурационной ишемии** приток крови нарушается вследствие тромбоза, эмболии, образования атеросклеротических бляшек, воспалительных процессов в стенке приносящих сосудов.

Ангиоспастическая ишемия может развиваться под действием разных причин: психических (страх, боль), физических (холод, травма), химических (кислоты, щелочи и др.), биологических (токсины и др. вещества). Ангиоспазм может развиваться в первую очередь вследствие активации нейрогенных α -адренергических, H_1 -гистаминергических механизмов. Кроме нейромедиаторов спазм могут вызвать гормоны (катехоламины, вазопрессин, тироксин, трийодтиронин и др.), простагландины (тромбоксан A_2 и др.). Мощными сосудосуживающими веществами являются ангиотензин-2 и эндотелин-1. Большое влияние на спазм сосудов оказывает поступление в клетку ионов Ca^{2+} и Na^+ .

В артериальных сосудах при ишемии снижается гидродинамическое давление, линейная и объемная скорость кровотока, образование тканевой жидкости и лимфообращение. Это приводит к развитию местной гипоксии, а в некоторых случаях – к развитию некроза ишемизированного участка органа.

Последствия ишемии во многом связаны со скоростью ее развития, характером коллатерального кровообращения, а также чувствительностью тканей к гипоксии. Чем быстрее развивается ишемия, тем значительнее нарушения обмена веществ, так как в этих случаях коллатеральное кровообращение развиваться не успевает. Если коллатеральный кровоток развивается быстро и в достаточной степени, то ишемические состояния исчезают.

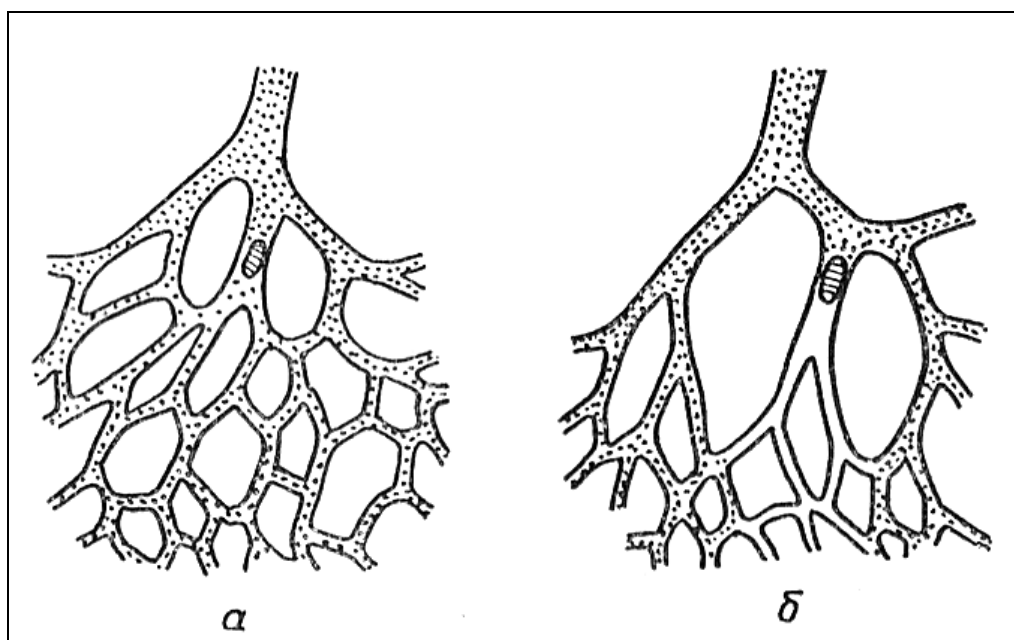


**абсолютно
достаточные
коллатерали:**
(верхние и нижние
конечности)

**абсолютно
недостаточные
коллатерали:**
(концевые артерии
Виллизиевого круга)

**относительно
достаточные
коллатерали:**
(лёгкие)

Рисунок. 3.3. – Виды сосудистых коллатералей



**Рисунок 3.4. – Сообщающиеся и концевые (конечные) артерии,
образование инфарктов**

а – обтурация веточки артерии с достаточными коллатеральями;
б – обтурация концевой артерии с образованием белого инфаркта

Острая ишемия приводит к дистрофии, а затем и к некрозу ткани, который называется сосудистым, или инфарктом. При длительном хроническом малокровии в паренхиме наблюдается атрофия, уменьшение объема паренхиматозных структур, в то же время разрастается строма, в ней идут склеротические изменения. Это увеличивает площадь поверхности мембран и повышает эффективность насыщения гемоглобина кислородом в лёгких. Кроме того, улучшается их деформируемость при прохождении через капилляры тканей, что способствует лучшей микроциркуляции. Следствием таких нарушений микроциркуляции может быть стаз.

Стаз

Стаз – это остановка кровотока в сосудах микроциркуляторного русла. Причинами стаза могут быть венозный застой, ишемия, и такой стаз называется, соответственно, застойным, или ишемическим. Стазу предшествует престатическое состояние, характеризующееся замедлением кровотока, иногда маятникообразным током крови. Если стаз принимает стойкий характер, становится необратимым, в сосудах образуются тромбы, в ткани – некроз.

Нарушение реологических свойств крови

Основной фактор нарушения реологических свойств крови – агрегация эритроцитов. Агрегация свойственна и лейкоцитам, однако из-за меньшего их количества вклад их в нарушения реологических свойств крови незначителен.

Большую роль в агрегации эритроцитов играет изменение белкового и электролитного состава крови. Уменьшение количества альбуминов и увеличение глобулинов и фибриногена изменяет поверхностные свойства эритроцитов и снижает их отрицательный заряд. Потеря плазмы приводит к сгущению крови и развивается так называемый «сладж»-синдром с явлениями местной гипоксии. Нарушение реологических свойств крови может быть связано со снижением деформируемости эритроцитов. Костный мозг продуцирует эритроциты в виде телец оригинальной формы двояковогнутых дисков.

Сладж

Сладж (от англ. *Sludge* – густая грязь, тина) – типовая форма нарушения микроциркуляции (изменения реологических свойств крови), патогенетическую основу которой составляет крайняя степень агрегации и агглютинации эритроцитов, что ведет к местным или распространенным расстройствам гемодинамики в организме.

Причины: воздействие факторов, изменяющих белковый состав, физико-химические свойства плазмы: заряд, адгезивность, адсорбционные и деформационные свойства эритроцитов, их форму и структуру (местные повреждения тканей, шок, терминальные состояния, интоксикация, инфекционно-токсические заболевания, аллергия, гипотермия и др.).

Проагреганты – факторы, вызывающие агрегацию и агглютинацию форменных элементов крови: тромбоксан A_2 , ПгF, ПгE, катехоламины, АДФ, АТ к форменным элементам крови, катионы (K^+ , Ca^{2+} , Na^+ , Mg^{2+}), высокомолекулярные белки.

Эмболия

Эмболия – это закупорка сосудов телами (эмболами), приносимыми током крови или лимфы. Различают экзогенную (воздушную, бактериальную, паразитарную, инородными телами) и эндогенную эмболию, вызванную оторванным тромбом, различными тканями, жиром (рис. 3.5), газами (в основном азотом) и др.

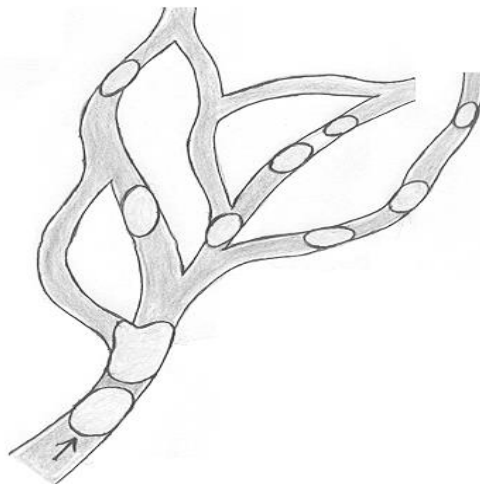


Рисунок 3.5. – Жировые эмболы в артериях брыжейки лягушки

Из эмболий экзогенного происхождения чаще встречается воздушная эмболия, возникающая при ранении крупных вен, в которых в момент вдоха давление может стать ниже атмосферного. Эмболии эндогенного происхождения часто связаны с отрывом кусочка тромба, расположенного в крупных венах большого круга кровообращения. Эмболы, поступающие из верхней и нижней полых вен, в первую очередь нарушают кровообращение в лёгких, а при поступлении из ветвей воротной вены – в печени (рис. 3.6). Жировая эмболия чаще наблюдается при раздроблении участков трубчатых костей, особенно в пожилом возрасте, в связи с заменой красного костного мозга желтым, богатым жиром.

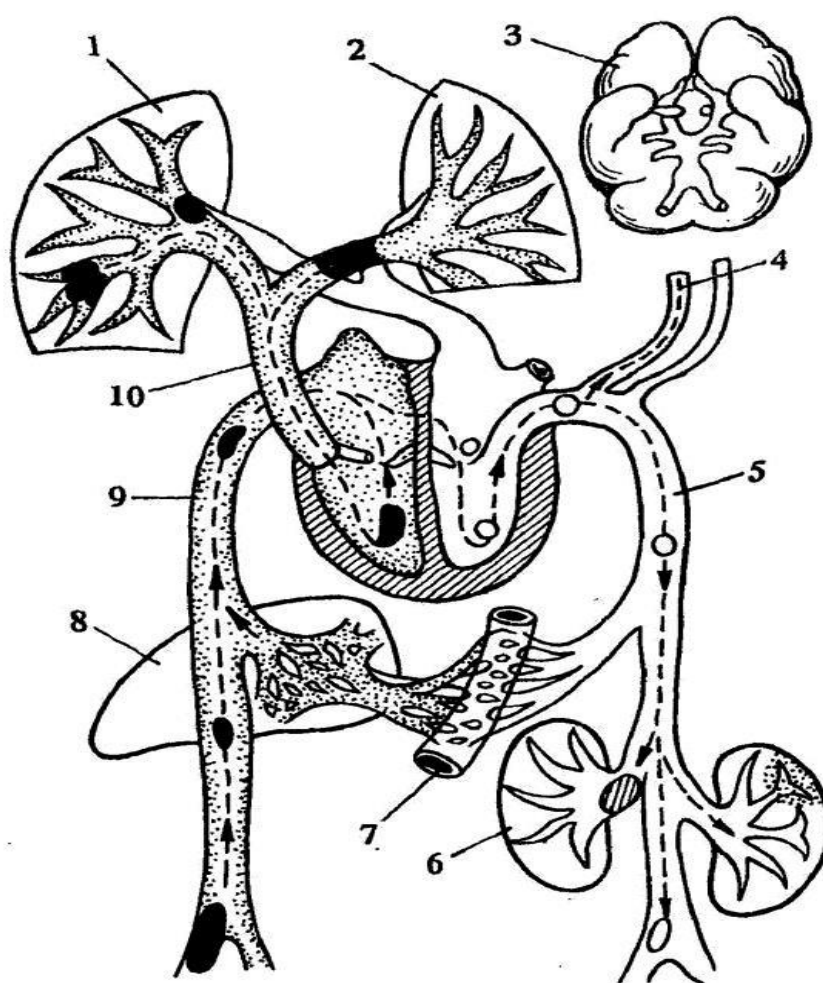


Рисунок 3.6. – Направления движения эмболов и места блокады кровотока в сосудистом русле:

- | | | |
|---------------------|-------------------|------------------------|
| 1 – правое лёгкое, | 5 – аорта, | 9 – нижняя полая вена, |
| 2 – левое лёгкое, | 6 – правая почка, | 10 – лёгочной ствол |
| 3 – головной мозг, | 7 – кишка, | |
| 4 – сонная артерия, | 8 – печень, | |

Тканевая эмболия чаще всего наблюдается при злокачественных новообразованиях (метастазирование опухолей). Газовая эмболия обычно встречается при быстрой декомпрессии (понижении атмосферного давления) у водолазов, рабочих кессонов, так как растворимость газов в организме прямо пропорциональна давлению. По локализации эмболия может быть большого и малого круга кровообращения. Ретроградная и парадоксальная эмболии встречаются редко.

Клинические проявления эмболии определяются ее локализацией (малый или большой круг кровообращения), особенностями строения сосудистого русла, в частности состоянием коллатерального кровообращения и его нейрогуморальной регуляции. Симптомы обусловлены также размером и составом эмболов, их общей массой, скоростью попадания в кровоток, реактивностью организма.

Глава 4

ВОСПАЛЕНИЕ

Воспаление (греч. *phlogosis*, лат. *Inflammatio*) – это комплекс повреждения и восстановительных реакций со стороны соединительнотканного и сосудистого аппарата, в меньшей степени – parenхимы, выработанных филогенетически и направленных на устранение повреждения и восстановление целостности тканей.

Причины воспаления подразделяются по происхождению на экзо- и эндогенные, а по своему характеру – на физические (холод, ожог, лучевая энергия, травма), химические (кислоты, щелочи), биологические (микробы, вирусы, грибки, паразиты, простейшие).

К эндогенным факторам относятся те, которые возникают в самом организме в результате другого заболевания. Например, воспаление может возникнуть как реакция на опухоль, очаг инфаркта, желчные или мочевые камни, образовавшийся в сосудах тромб. Причиной воспаления могут стать комплексы антиген-антитело при аллергии и других заболеваниях.

Местные признаки воспаления: *rubor* (покраснение), *calor* (жар), *tumor* (припухлость), *dolor* (боль), *functio laesa* (нарушение функции) (рис. 4.1).

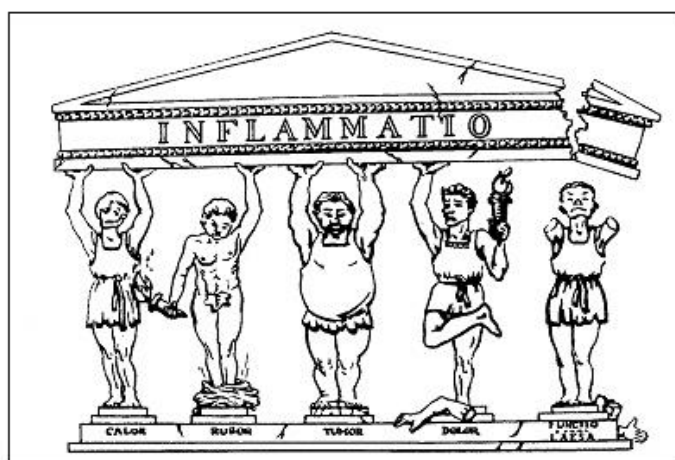


Рисунок 4.1. – Кардинальные признаки воспаления по Цельсу и Галену

Покраснение связано с развитием артериальной гиперемии в очаге воспаления.

Жар обусловлен повышенным притоком к области повреждения артериальной крови и активацией метаболизма.

Припухлость возникает вследствие отека и пролиферации клеточных элементов.

Боль развивается при раздражении нервных окончаний отечной жидкостью, медиаторами воспаления, повышением концентрации K^+ и ацидозом.

Нарушение функций связано со структурными нарушениями, болью и нарушением нейроэндокринной регуляции.

По течению воспаление подразделяется на острое, подострое и хроническое.

По преобладанию компонентов воспаление может быть альтеративным, экссудативным и продуктивным.

По этиологии воспаление – банальное и специфическое.

Название воспаления чаще складывается из названия органа с добавлением *-ит* (перикардит, гепатит, нефрит, менингит и т. д.).

Воспаление включает три морфологических компонента:

а) альтерацию (повреждение) – представленную дистрофией и некрозом;

б) экссудацию – выход жидкой части крови и ее форменных элементов в очаг воспаления;

в) пролиферацию и регенерацию – размножение клеточных элементов, направленное в основном на образование макрофагов и фибробластов и устранение дефекта (рис. 4.2).

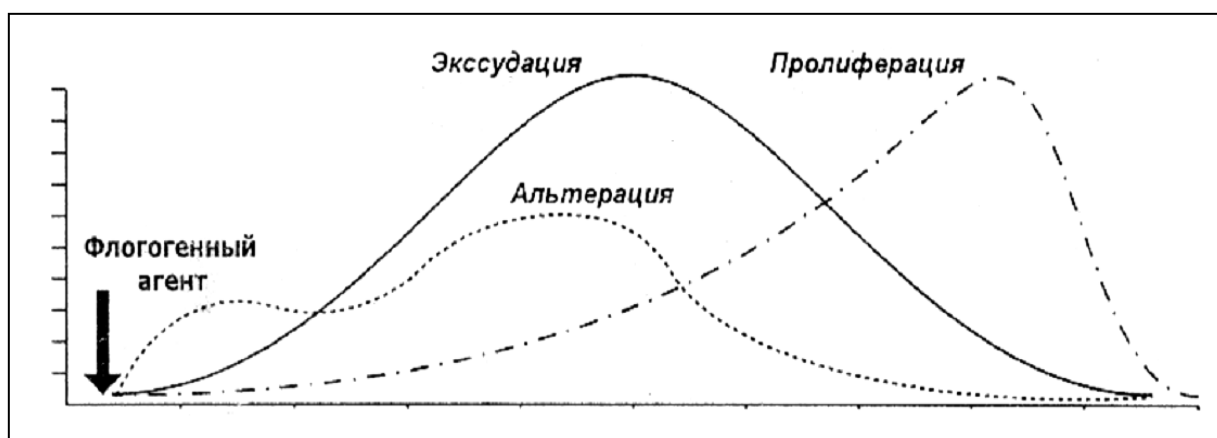


Рисунок 4.2. – Соотношение компонентов воспаления

Альтерация

Первичным процессом при воспалении является альтерация, возникающая под действием воспалительного фактора. В ответ на это повреждение происходит дегрануляция тучных клеток, вследствие чего выделяется большое количество медиаторов воспаления, из которых основной – гистамин. Из тромбоцитов и других клеток выделяется серотонин. Арахидоновая кислота является источником простагландинов и лейкотриенов, кининоген – кининов; при гибели клеток растет количество кислородных и кислород-галогеновых радикалов. Активируются компоненты системы комплемента, ферменты и другие биологически активные вещества.

Изменившаяся среда оказывает отрицательное влияние на микроорганизмы и одновременно на клетки и ткани организма. Развивается вторичная альтерация.

Развитие воспаления связано с характерными изменениями сосудов.

Выделяют 3 зоны структурных изменений в зоне альтерации (рис. 4.3).

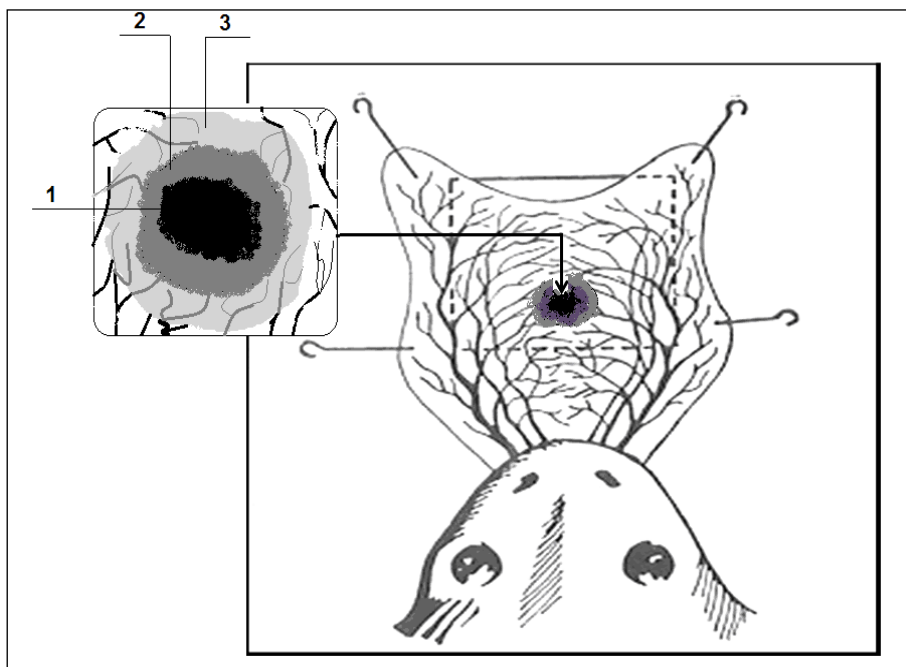


Рисунок 4.3. – Альтерация на препарате языка лягушки

1 – зона некроза;

2 – зона некробиоза;

3 – зона дистрофических изменений

Обмен веществ и физико-химические изменения в очаге

В результате действия патогенного фактора, медиаторов воспаления и сосудистых нарушений в очаге воспаления происходит перестройка всех видов обмена веществ. При остром воспалении в результате повреждения в первую очередь митохондрий снижается тканевое дыхание, усиливается анаэробный гликолиз и возникает ацидоз. Вследствие деструкции лизосом активируются их липазы, которые усиливают распад жирных кислот. В очаге воспаления растет уровень β - оксимасляной и ацетоуксусной кислот, усугубляющих ацидоз. В основном лизосомальные протеазы увеличивают протеолиз, количество полипептидов, аминокислот и аминов. Изменяется водно-электролитный баланс. Накапливаются ионы H^+ , K^+ , Na^+ , Cl , HPO_4^{2-} . Общее количество Ca^{2+} и HCO_3^- снижается. Возникает гиперосмия и гиперонкия. Осмотическое давление может возрасти в 2 раза (270-300 мосмоль/л). Онкотическое давление в ткани возрастает, а в крови снижается вследствие снижения синтеза альбуминов, а также выхода белков (в основном альбуминов) в «очаг» воспаления. Эти изменения (в частности) способствуют развитию отека.

Сосудистые реакции при воспалении

Изменения кровообращения при воспалении обычно начинаются с кратковременного рефлекторного спазма приносящих артерий. Затем развивается **артериальная гиперемия** вследствие воздействия медиаторов воспаления (NO , гистамин, кинины и др.) ацидоза, гиперкалиемии и др. В дальнейшем она в центральной части воспаления сменяется **венозной гиперемией**, возникновению которой способствует микротромбоз вен, отек и набухание эндотелия сосудов, нарушение реологических свойств крови. Завершающая стадия сосудистых изменений в очаге воспаления – **стаз**. При стазе резко уменьшается резорбция инфекционных агентов, медиаторов воспаления и продуктов распада тканей, создаются условия для формирования ограничительного вала. Сосудистые изменения сопровождаются **экссудацией**. Это процесс выхода жидкой части крови, электролитов, белков и

клеток из сосудов в ткани. Выход лейкоцитов (эмиграция) занимает в данном процессе особое место.

Вышедшая в зону воспаления жидкость носит название экссудат. Ее состав отличается от состава жидкости невоспалительного происхождения (табл. 4.1).

Таблица 4.1. – Отличительные признаки транссудата и экссудата (по Камышникову В. С. и др., 2009)

Свойства	Выпотная жидкость	
	транссудат	экссудат
Цвет	лимонно-желтый	лимонно-желтый, зеленовато-желтый, бурый, желтый, буровато-красный, кровянистый, молочно-белый
Характер	серозный	серозный, серозно-гнойный, гнойный, гнилостный, геморрагический
Мутность	прозрачный или слегка мутный	разная степень помутнения
Относительная плотность (г/мл)	<1,015	>1,018
Свертываемость	не свертывается	свертывается
Белок	<25-30 г/л	>25-30 г/л
А/Г коэффициент	2-4	0,5-2
Проба Ривальта	отрицательная	положительная
Клеточный состав	в основном лимфоциты, мезотелиальные клетки	различные лейкоциты, макрофаги, мезотелий, эритроциты, кристаллы холестерина, липофаги, капли жира, элементы злокачественных новообразований
Бактериальный состав	обычно стерилен	микобактерии туберкулеза, стрептококки, стафилококки

Эмиграция лейкоцитов и фагоцитоз

Большое значение при воспалении имеет эмиграция лейкоцитов, выделение ими медиаторов воспаления, фагоцитоз. Обычно вначале эмигрируют нейтрофильные лейкоциты (играют роль макрофагов), затем моноциты, лимфоциты (играют роль макрофагов). Преобладание в очаге воспаления тех или иных лейкоцитов зависит от этиологического фактора воспаления. Если воспаление вызвано стрептококками и стафилококками, преобладают нейтрофильные лейкоциты. При аллергическом воспалении и гельминтозах преобладают эозинофилы, при хроническом воспалении (туберкулёз, сифилис и др.) – лимфоциты и моноциты.

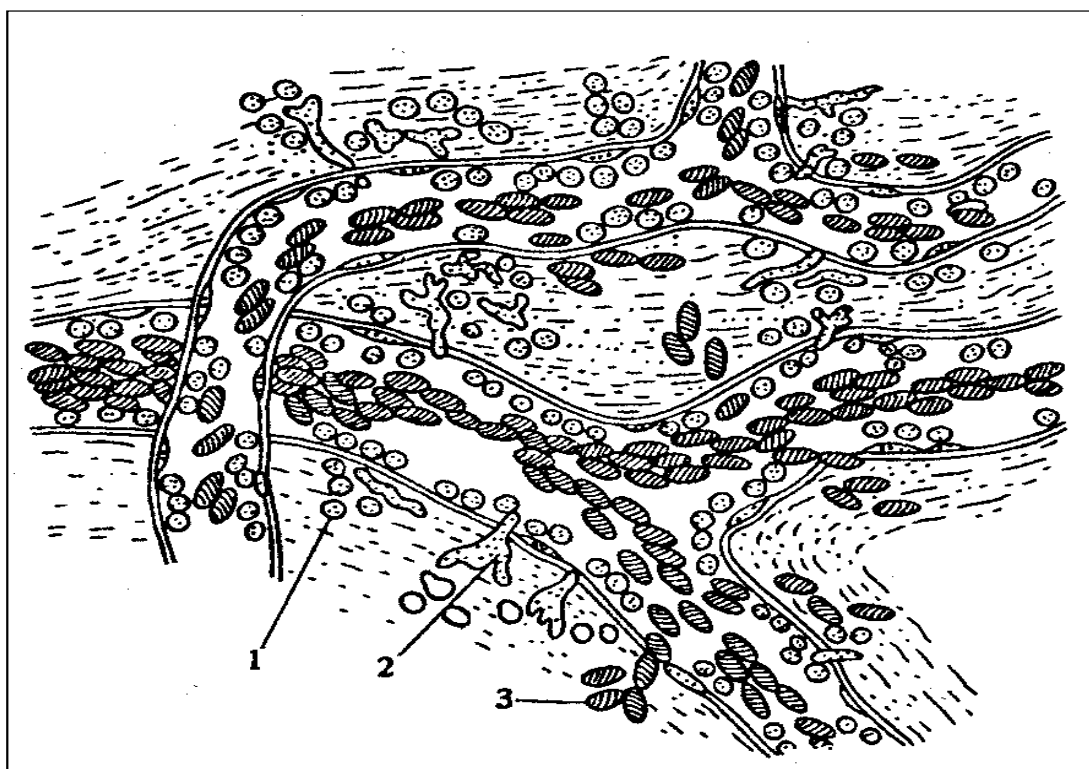
Эмиграция лейкоцитов в основном происходит в посткапиллярных венулах, так как в них резорбируется жидкость, поступающая из очага воспаления и содержащая медиаторы воспаления. Процесс эмиграции лейкоцитов является сложным. При действии на стенку венулы медиаторов воспаления (гистамин и др.) на поверхности эндотелиальных клеток появляются гликопротеины – селектины, которые взаимодействуют с соответствующими лигандами лейкоцитов, вследствие чего лейкоцит прилипает к эндотелию сосуда (рис. 4.4; 4.5).

В этом случае медиаторы воспаления уже могут сильно действовать на лейкоцит и способствовать выделению мембранных гликопротеинов – интегринов, с их помощью лейкоцит более плотно прикрепляется к стенке и эмигрирует. В ткани лейкоцит перемещается в зону наибольших концентраций хемоаттрактантов. К числу наиболее сильных хемоаттрактантов относятся липополисахариды (эндотоксины грамотрицательных бактерий), компоненты комплемента (C_{5a} и др.), иммуноглобулины. В зоне воспаления лейкоциты участвуют в захвате и уничтожении чужеродных объектов (фагоцитоз), рисунок 4.5.

В процессе фагоцитоза объекта различают стадию прилипания приближения (хемотаксис), стадию поглощения и стадию внутриклеточного разрушения. При поглощении фагоцит образует псевдоподии, которые окружают объект, образуется фагосома. Лизосома фагоцита приближается к фагосоме, их мембраны сливаются (образование фаголизосомы), происходит актива-

ция ферментов лизосом и они воздействуют на объект. Кроме ферментов лизосом на объект действуют свободные радикалы кислорода, которые образуются в фагоците. Образование активных форм кислорода связано с потреблением лейкоцитами большого количества кислорода (респираторный взрыв). Все это оказывает отрицательное действие на сам фагоцит – фагоцит может погибнуть. Не все живые микроорганизмы гибнут внутри фагоцитов. Некоторые возбудители сохраняются и внутри фагоцита, защищены от действия противомикробных факторов (туберкулёза, гонореи и др.). В тех случаях, когда фагоцит не может поглотить объект или разрушить в фагосоме, возникает незавершенный фагоцитоз.

Если фагоцит не может поглощать объект, он может уничтожать чужеродный объект путем выбрасывания содержимого своих гранул во внешнюю среду, токсически действуя на объект (экзоцитоз) и одновременно на клетки организма.



**Рисунок 4.4. – Эмиграция лейкоцитов
при воспалении на препарате брыжейки лягушки**

- 1 – лейкоцит за пределами сосуда;
- 2 – трансвенулярный переход лейкоцитов;
- 3 – эритроцит за пределами сосуда

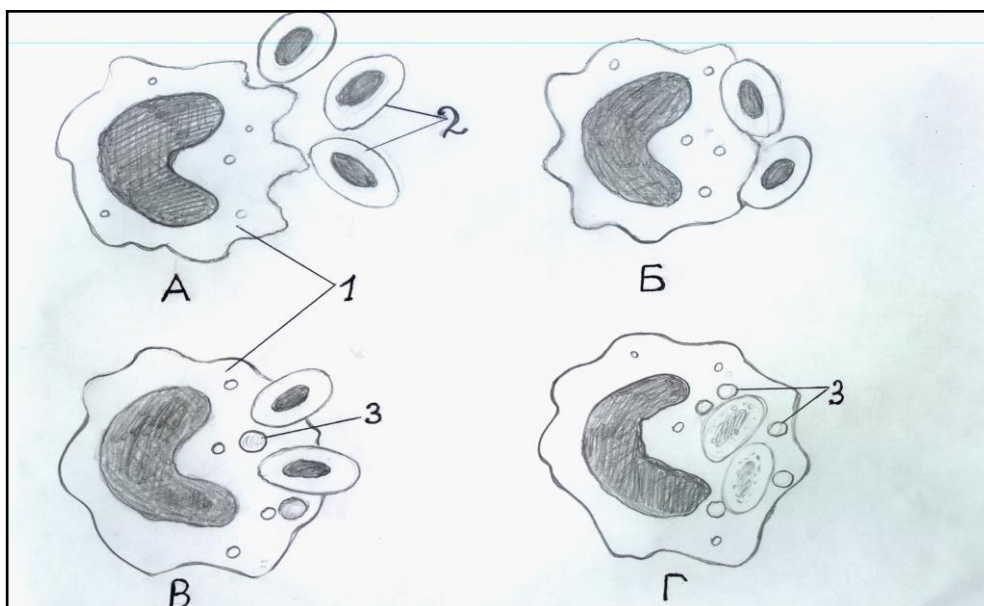


Рисунок 4.5. – Стадии фагоцитоза
(А – приближение, Б – прилипание,
В – поглощение, Г – переваривание)

1 – макрофаги морской свинки; 3 – лизосомы фагоцитов
2 – эритроциты голубя;

В результате выполнения функции фагоцитоза вследствие разрушения фагоцитов образуются гнойные тельца, которые составляют основу гноя (рис. 4.6).

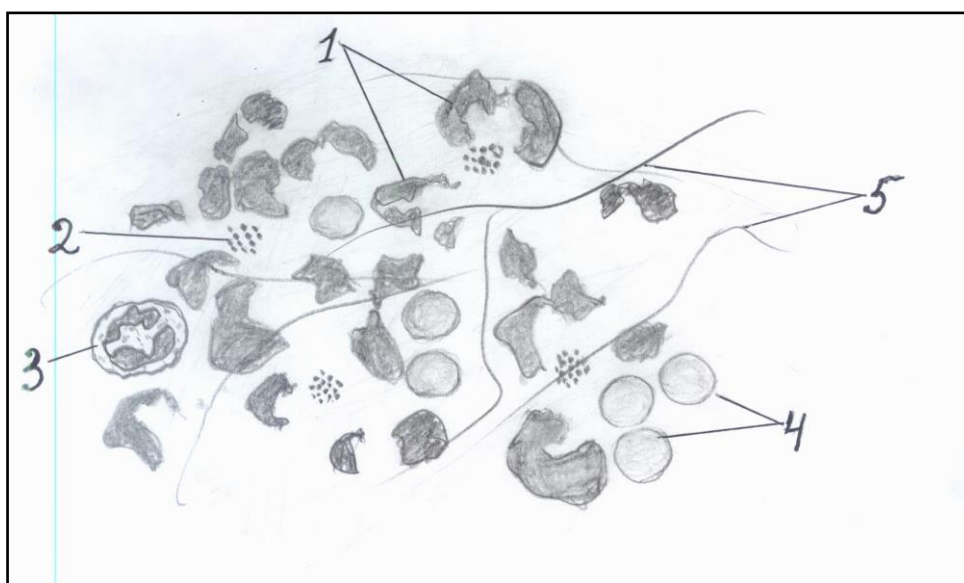


Рисунок 4.6. – Состав гнойного экссудата

1 – гнойные тельца; 3 – нейтрофил; 5 – коллагеновые
2 – стафилококки; 4 – эритроциты, волокна

Гнойные тельца являются осколками ядер разрушенных лейкоцитов.

Образовавшийся гной содержит протеолитические ферменты, благодаря которым происходит расплавление ткани и гной выходит наружу. Выполняется очищение области воспаления, после чего восстанавливается целостность поврежденной ткани.

Завершающая стадия воспаления носит название стадии **пролиферации (размножения клеток) и регенерации.**

Пролиферация (*proliferatio* – создавать потомство) – новообразование клеток путем их размножения делением для восполнения поврежденной ткани. Пролиферативные процессы приводят: 1) к ограничению очага воспаления от здоровых тканей; 2) к восстановлению образовавшегося дефекта.

Они стимулируются: продуктами распада тканей, 3-5 АМФ, снижением образования кейлонов, кислой реакцией среды.

Процесс замещения образовавшегося при повреждении дефекта носит название регенерации (восстановления). Во время этой стадии на 2-3 сутки после повреждения происходит размножение элементов соединительной ткани (мезенхимальных, адвентициальных и эндотелиальных элементов). Регенерация начинается с макрофагальной реакции.

Размножение клеток сопровождается их дифференцировкой и трансформацией. Мезенхимальные клетки трансформируются в фибробласты, продуцирующие коллагеновую субстанцию – гликозаминогликаны и коллагеновые волокна.

Имеет место миграция эпителиоидных клеток и гистиоцитов. К образованию сосудов приводит миграция адвентициальных и эндотелиальных элементов.

Во время регенерации происходит размножение не только соединительнотканых клеток, но и клеток, погибших в очаге воспаления.

Регенераторные процессы проходят ряд стадий:

Макрофагальная реакция → пролиферация, миграция фибробластов, рост сосудов, грануляционная ткань → биосинтез и фибриллогенез коллагена → созревание грануляционной ткани → образование большого количества коллагеновых структур (**фиброз**) → реорганизация и созревание рубца – **рубцевание.**

Общие признаки воспаления:

- увеличение количества лейкоцитов в единице объема крови;
- сдвиг лейкоцитарной формулы влево (появление в крови незрелых форм лейкоцитов) (табл. 4.2);
- увеличение СОЭ (скорости оседания эритроцитов);
- лихорадка;
- появление белков острой фазы.

Таблица 4.2. – Содержание лейкоцитов в крови и L-формула в норме и при разных заболеваниях

Заболевания	Кол-во L в ед. объема крови	Лейкоцитарная формула							
		Б Э		Нейтрофилы				Л	Мон
				М	Мт	П	С		
Норма	$4,5-9 \times 10^9 / \text{л}$	0-1	1-5	0	0	1-6	51-67	18-40	2-9
Сепсис	$18 \times 10^9 / \text{л}$	1	2	1	4	8	54	22	8
Туберкулёз	$14 \times 10^9 / \text{л}$	0	3	0	0	4	40	46	7
Аскаридоз	$11 \times 10^9 / \text{л}$	0	16	0	0	4	60	15	5

Примечание – М – миелоциты; Мт – метамиелоциты; П – палочкоядерные лейкоциты; С – сегментоядерные лейкоциты

Белки острой фазы (быстро реагирующие белки)

Белки острой фазы (БОФ) – большая группа белков сыворотки крови (в основном β -глобулинов) с молекулярной массой от 12 до 340 кДа и с разными функциями, объединенных по общему признаку – быстрое и значительное увеличение концентрации при бактериальной, вирусной, паразитарной **инфекции**, физической или химической **травме**, токсической или аутоиммунной **реакции**, злокачественных **новообразованиях** (табл. 4.3).

Значение данного увеличения БОФ заключается в повышении резистентности организма к свободнорадикальным реакциям, в ограничении повреждения тканей, в подавлении скорости размножения бактерий. Синтез БОФ осуществляется печенью,

моноцитами, лимфоцитами, нейтрофилами. Их концентрация зависит от стадии заболевания и/или от объема повреждений.

Таблица 4.3. – Белки «острой фазы»

Белки «острой фазы»	Эффекты
С-реактивный белок, сывороточный амилоид, α_2 -макроглобулин, компоненты комплемента церулоплазмин	абсорбция, опсонизация, обезвреживание и удаление чужеродного материала
α_1 -гликопротеин, α_1 -антитрипсин, гаптоглобин	ингибирование протеолитических ферментов
Церулоплазмин, лактоферрин, ферритин, трансферрин	связывание и транспорт металлов с переменной валентностью
Фибриноген, антитромбин III	факторы коагуляции и фибринолиза

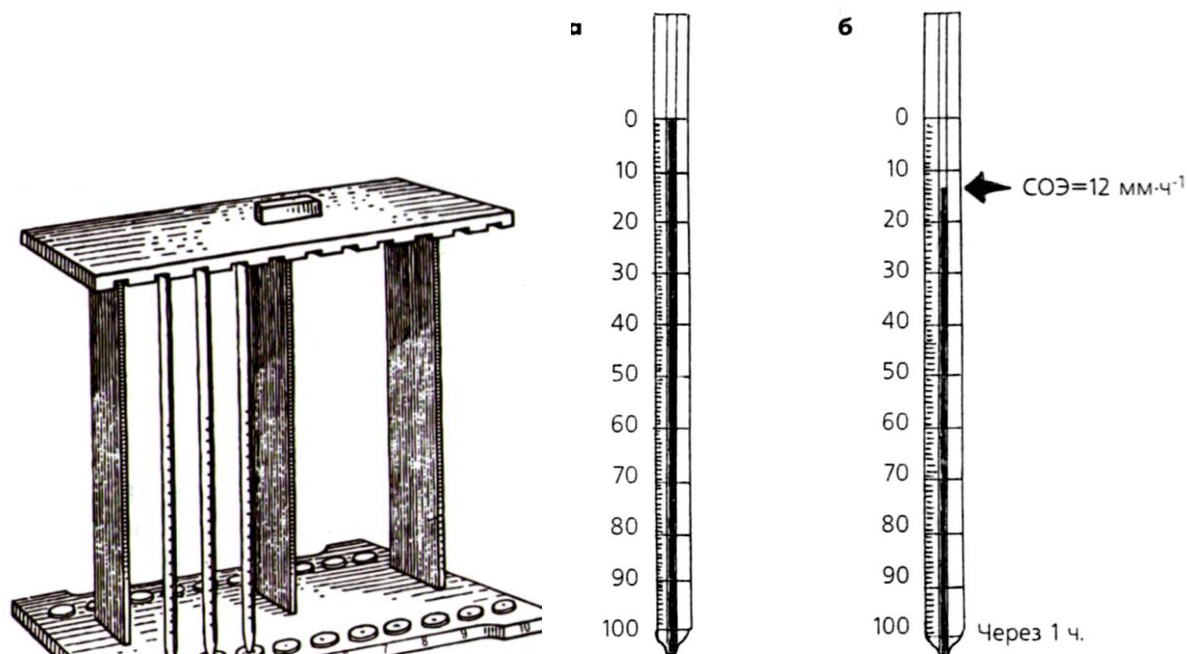
Увеличение концентрации БОФ в крови – хороший маркер не только явного, но и скрытого воспаления (например атеросклероза).

Увеличение скорости оседания эритроцитов при воспалении

Скорость оседания эритроцитов (СОЭ) в среднем составляет 4-11 мм/ час. Величина СОЭ зависит от возраста и пола. У новорожденных СОЭ равна 1-2 мм/ч, у детей старше 1 года и у мужчин – 6-12 мм/ч, у женщин – 8-15 мм/ч, у пожилых людей обоего пола – 15-20 мм/ч. Величина СОЭ зависит от белкового состава плазмы крови. Так, при воспалении в плазме крови повышается количество крупномолекулярных белков – глобулинов, которые ускоряют осаждение эритроцитов. Поэтому повышение СОЭ считается одним из важнейших маркеров воспаления.

Определение СОЭ осуществляется с помощью аппарата Панченкова (рис. 4.7), который представляет собой штатив с гнездами для установки специальных капилляров. Капилляр

аппарата Панченкова имеет градуировку от 0 до 10 см с шагом шкалы 1,0 мм; верхнее деление шкалы отмечено цифрой «0» и буквой «К» (кровь), напротив деления 50 имеется буква «Р» (реактив).



Определение СОЭ
с помощью капилляра Панченкова:
а – в начале исследования;
б – через 1 час

Рисунок 4.7. – Аппарат Панченкова

Ход работы. Пипетку предварительно промывают 4% раствором цитрата натрия и набирают этот раствор в пипетку до отметки «70» (30 мкл) и выливают в лунку «часового стекла».

Кровь из пальца набирают тем же капилляром – сначала целый капилляр, затем еще до отметки «80» (120 мкл), чтобы соотношение крови и цитрата в лунке было 1:4. Всю кровь тщательно перемешивают с цитратом и затем вновь набирают в капилляр Панченкова до метки «0», который помещают вертикально в штатив и оставляют на 1 час. Через час определяют величину оседания эритроцитов (в мм) по столбику плазмы над осевшими эритроцитами и выражают в мм/час.

Исследование фагоцитоза

Фагоцитоз у человека можно оценить количественно, определяя число поглощенных фагоцитами (нейтрофилами, моноцитами) частиц (бактерий) за единицу времени в расчете на один фагоцит (фагоцитарное число), или же определить процент фагоцитирующих клеток, т. е. содержащих поглощенные частицы (индекс фагоцитарной активности).

Исходы воспаления

Восстановление дефекта может быть **полным и неполным**.

При полном восстановлении (**реституция**) происходит полное восстановление анатомических и функциональных особенностей тканей.

При неполном восстановлении (**субституция**) образуется рубец.

В некоторых случаях воспаление приобретает **хроническое течение**, обусловленное высокой вирулентностью микроорганизмов, недостаточной реактивностью организма (ИД), низкой резистентностью иммунной системы организма, низким регенерационным потенциалом поврежденной ткани (дефицит питательных веществ, витаминов, энергии и др.).

Биологическая роль воспаления

Воспаление, как выработанный в эволюции процесс, имеет защитно-приспособительное значение. Реакции, составляющие воспаление, в конечном итоге направлены на фиксацию на месте и уничтожение патогенного фактора, изоляцию участка повреждения от окружающей ткани и его восстановление.

Реакции, составляющие воспаление, находятся в сложном динамическом взаимодействии. В начале преобладают процессы повреждения (альтерации), в конце воспалительный процесс завершается пролиферацией и восстановлением поврежденных тканей. Однако эта фазность относительная, так как пролиферация начинается уже в самом начале воспаления (рис. 4.2).

Воспаление может приобретать отрицательное значение при аллергии (аллергическое воспаление). Воспаление, как и другие защитные реакции, не всегда целесообразно. Так, например,

ряд механизмов воспаления, направленных на ликвидацию инфекции, при применении современных лекарственных препаратов потеряли свое значение и могут оказывать отрицательный эффект. В некоторых случаях воспаление приобретает хроническое течение и становится источником инфекции.

Задача медицинского работника – активировать механизмы защиты, уменьшить повреждение тканей, регулировать воспалительную реакцию таким образом, чтобы обеспечить ее максимальную эффективность.

Альтеративное воспаление

При альтеративном воспалении процессы дистрофии, некробиоза и некроза превалируют над процессами экссудации и пролиферации. Такое воспаление может наблюдаться в паренхиматозных органах (печень, почки, сердце). Особенно в начале воспалительного процесса обширное альтеративное воспаление может привести к гибели органа и смертельному исходу.

Экссудативное воспаление

Экссудативное воспаление – это вид воспаления, при котором преобладает его экссудативная фаза. Экссудация связана с повышением проницаемости сосудов и снижением процесса резорбции тканевой жидкости вследствие повышения давления в венах, и других факторов. В зависимости от характера экссудата оно бывает разным.

1. **Серозное** воспаление – в экссудате преобладает серозная жидкость, протекает легко, но остро, завершается рассасыванием экссудата, реже – склерозом. Чаще локализуется в серозных или мозговых оболочках, а также в паренхиматозных органах.

2. **Катаральное** воспаление возникает только в слизистых оболочках; бывает острым (серозный, гнойный, слизистый, геморрагический катар) и хроническим (атрофический, гипертрофический).

3. **Гнойное** воспаление – вид экссудативного воспаления, при котором в экссудате преобладают лейкоциты. Чаще вызывается гноеродной микрофлорой (стафилококк, стрептококк, гонококк, менингококк).

По морфологии выделяют 3 основных вида гнойного воспаления:

а) абсцесс – очаговое гнойное воспаление с образованием полости, заполненной гноем;

б) эмпиема – гнойное воспаление в полости;

в) флегмона – диффузное гнойное воспаление.

Хроническое гнойное воспаление протекает крайне тяжело и часто приводит к таким осложнениям, как амилоидоз, сепсис и кахексия.

4. Гнилостное (гангренозное, ихорозное) воспаление возникает как следствие присоединения гнилостной микрофлоры, поэтому чаще наблюдается в тканях, соприкасающихся с внешней средой.

5. Геморрагическое воспаление – это вид экссудативного воспаления, при котором в экссудате присутствуют эритроциты, чаще протекает тяжело и встречается при таких инфекциях, как сибирская язва, чума, грипп.

6. Фибринозное воспаление – вид экссудативного воспаления, при котором в экссудате преобладает фибрин. Может вызываться микробами (дизентерия, дифтерия, пневмония), ядами эндогенного (уремия) и экзогенного происхождения (сулема).

По морфологии выделяют 2 вида фибринозного воспаления:

а) крупозное – когда пленка фибрина располагается поверхностно и легко отрывается (чаще на серозных оболочках и слизистых, покрытых железистым эпителием);

б) дифтеритическое – пленка плотно спаяна с подлежащими тканями и не отрывается (на многослойном плоском эпителии).

7. Смешанное воспаление (фибринозно-гнойное, серозно-геморрагическое и т. д.).

Продуктивное воспаление

Продуктивным называется воспаление, при котором преобладает его пролиферативная фаза. Стимулирующее влияние, в частности на пролиферацию фибробластов, оказывают интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухолей (ФНО) и др.

К морфологическим формам продуктивного воспаления относятся межуточное, гранулематозное и воспаление с образо-

ванием полипов и остроконечных кондилом. Межуточное (интерстициальное) воспаление локализуется в строме органа и приводит к его склерозу. Полипы локализуются на слизистых оболочках, а кондиломы — на плоском эпителии, на границе со слизистой (анус, на половых органах), чаще возникают при сифилисе, гонорее. Гранулематозное воспаление — это воспаление с образованием очаговых клеточных скоплений — гранулем. Чаще гранулемы возникают при таких заболеваниях, как бруцеллез, туляремия, брюшной тиф, ревматизм, сыпной тиф, бешенство, пылевых поражениях (силикоз, талькоз, асбестоз) и других. Особый вид гранулематозного воспаления — это воспаление вокруг животных паразитов, которое чаще выявляется при таких паразитарных заболеваниях, как трихинеллез, эхинококкоз, цистицеркоз.

Глава 5

НАРУШЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРНОГО ГОМЕОСТАЗА

Нормальная температура тела человека

Подмышечная температура равна 36,4-37,2°C, чаще – в пределах 36,6-36,8°C. Температура внутреннего ядра составляет 36,5-37,5°C. У пожилых людей температура несколько более низкая, у женщин во II периоде менструального цикла более высокая (связано с уровнем прогестерона).

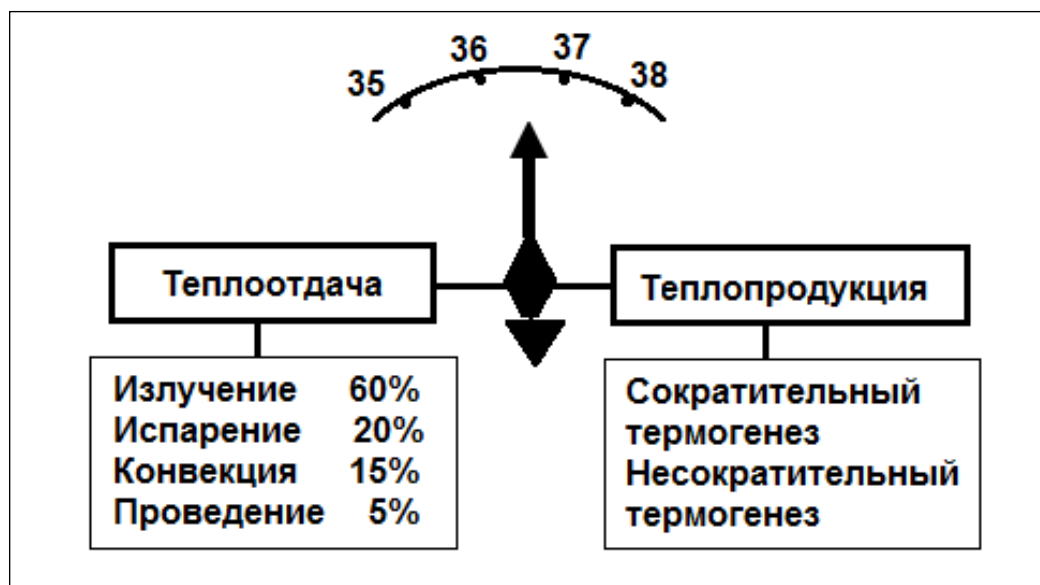


Рисунок 5.1. – Баланс между теплопродукцией и теплоотдачей в поддержании температуры тела

Лихорадка

Лихорадка (лат. *febris*, греч. *pyrexia*) – реакция организма на попадание в организм патогенных раздражителей, характеризующаяся повышением температуры тела вследствие перестройки терморегуляции. При лихорадке терморегуляция сохраняется, но в гипоталамусе установочная точка температурного гомеостаза воспринимает нормальную температуру как пониженную,

а повышенную – как нормальную. При лихорадке нарушений терморегуляции не происходит, а лишь происходит перестройка ее на другой, более высокий уровень. Этим лихорадка отличается от гипертермии, когда нарушена терморегуляция, например при высокой температуре окружающей среды.

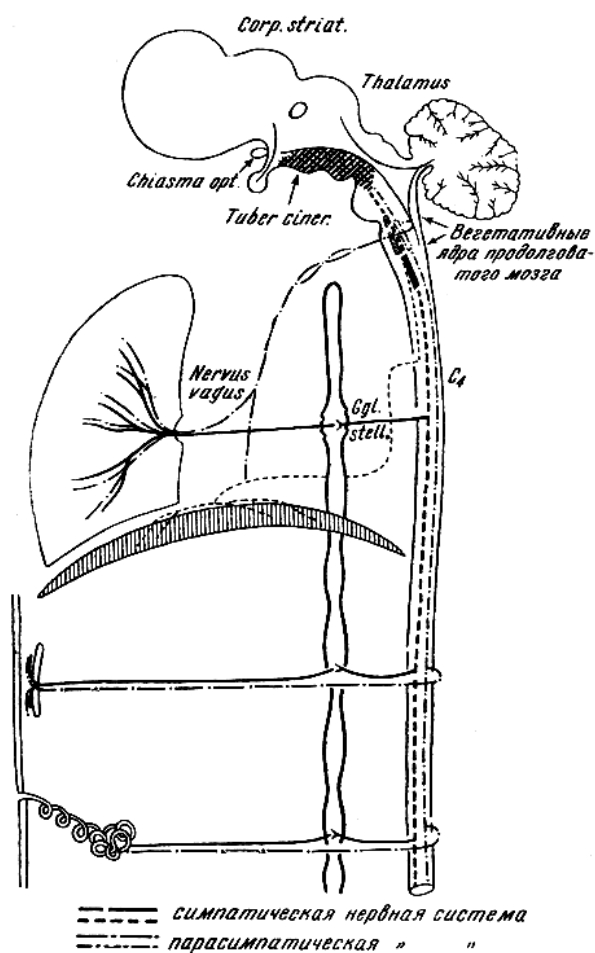


Рисунок 5.2. –
Физическая регуляция тепла

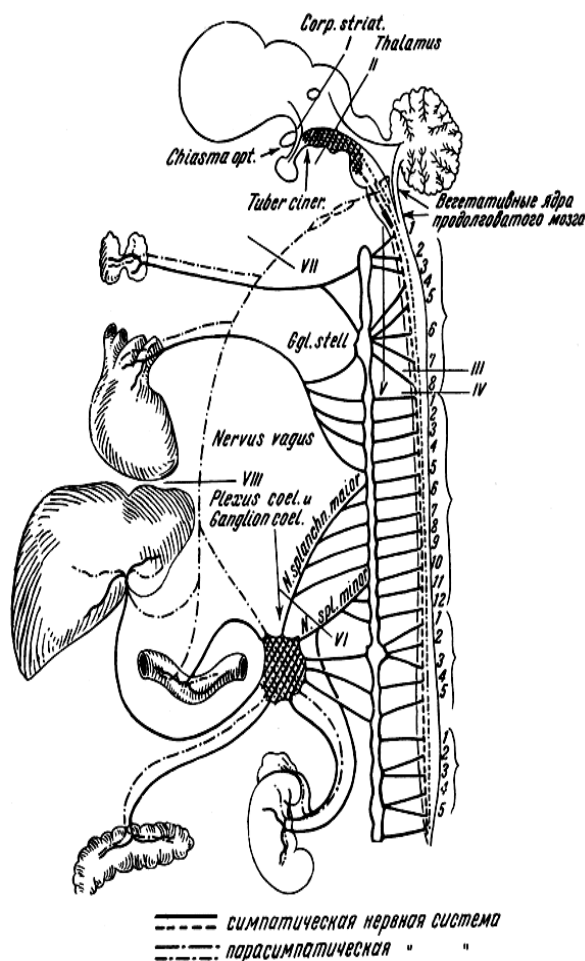


Рисунок 5.3. –
Химическая регуляция тепла

При гипертермии даже максимальное включение механизмов теплоотдачи (расширение периферических сосудов, потоотделение, частое дыхание) не может поддерживать температуру тела на нормальном уровне, и она повышается. Перегревание организм переносит тяжелее, чем лихорадку. Максимальное повышение температуры при лихорадке с положительным исходом считается $44,6^{\circ}\text{C}$, при перегревании температура $42,2^{\circ}\text{C}$ без соответствующей медицинской помощи – смертельная. Известно,

что раковые клетки погибают при температуре 43,0-43,5°C. С целью их уничтожения и лечения других заболеваний применяется общая управляемая гипертермия, при которой используются наркоз, искусственная вентиляция лёгких и фармакологические препараты. В этих случаях удастся повысить температуру тела до 43-44°C с сохранением жизнеспособности организма.

Этиология лихорадки

Все пирогенные (жаронесущие) вещества делятся на экзогенные (инфекционные и неинфекционные) и эндогенные (лейкоцитарные, макрофагальные), а по механизму действия – на первичные и вторичные. Экзогенные пирогены поступают в организм вместе с инфекционными агентами. Примером классических экзогенных пирогенов являются липополисахариды (ЛПС), входящие в состав наружной мембраны грамотрицательных бактерий. Эндогенные пирогены образуются внутри организма. Цитокины, секретируемые многими клетками в ответ на различные нарушения гомеостаза, обладают свойствами эндогенных пирогенов, прежде всего интерлейкин-1. Установлено, что эндогенные пирогены опосредуют лихорадочное действие экзогенных пирогенов. Экзогенные же пирогены, в частности липополисахариды, являются лишь факторами, стимулирующими лейкоциты и другие клетки к продукции пирогенных цитокинов.

Патогенез. Стадии лихорадки

Первичные пирогены (микробные липополисахариды, белки, нуклеиновые кислоты), проникая в организм, действуют на лейкоциты, макрофаги, эндотелиоциты, ретикулоэндотелиальные клетки печени и др. и способствуют образованию вторичных пирогенов, оказывающих влияние на центр терморегуляции в гипоталамусе (интерлейкин-1, фактор некроза опухолей, интерфероны и др.), рисунок 5.4, таблица 5.1. Классическим первичным пирогеном являются микробные липополисахариды. Липополисахарид состоит из полисахаридной части и липоида А. За пирогенные свойства отвечает липоид А. Он стимулирует выработку вторичных пирогенов.

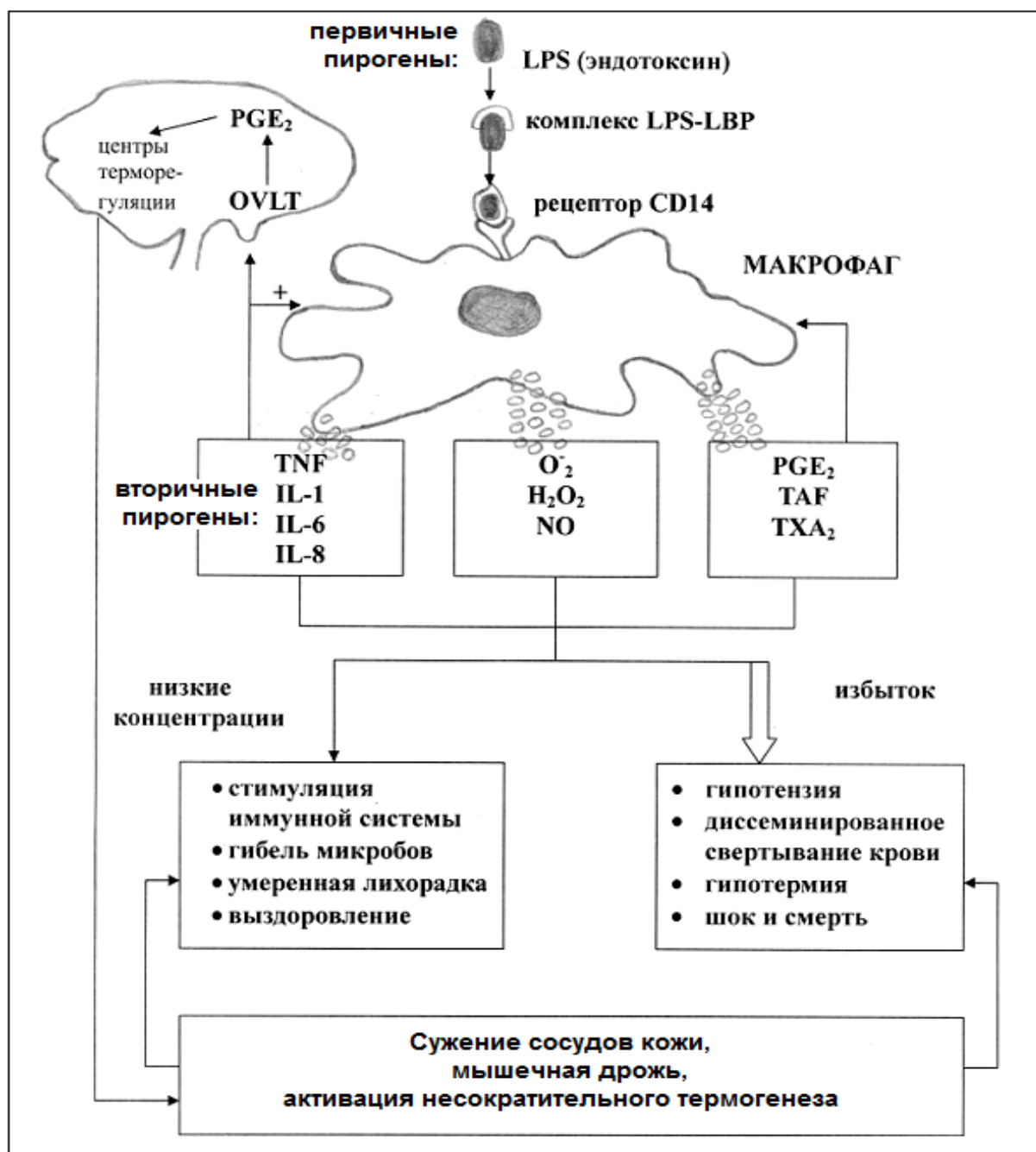


Рисунок 5.4. – Механизмы развития лихорадки и системного воспалительного ответа под действием ЛПС

LPS – липополисахарид, LPS-LBP – комплекс липополисахарида с липополисахаридсвязывающим белком, OVLT (organon vascular laminae terminalis) – сосудистый орган терминальной пластинки.

При контакте с пирогенными цитокинами (IL-1, IL-6, IL-8, TNF-α и др.) в эндотелии сосудов сети вырабатываются производные арахидоновой кислоты (в основном простагландин E₂),

которые повышают температуру установочной точки гипоталамуса, действуя через системы вторичных посредников (в частности цАМФ).

Таблица 5.1. – Сравнительная характеристика экзогенных и эндогенных пирогенов

Признаки сравнения	Экзопирогены	Эндопирогены
Источник	бактерии, преимущественно грамотрицательные	лейкоциты (моноциты), макрофаги
Химическая природа	липополисахарид	пептиды (TNF- α , ИЛ-1, ИЛ-6)
Молекулярная масса	1000 кД	10-20 кД
Токсичность	токсичны	нетоксичны
Термолабильность	термостабильны	термолабильны
Антигенность	слабые антигены	неантигенность
Иммуногенность	иммуногенны	активируют иммунные реакции
Толерантность к введению	развивается	не развивается
Механизм действия	стимулируют выработку лейкоцитарного пирогена	изменяют образование простагландинов в концевой пластинке гипоталамуса
Латентный период	15-30 минут	отсутствует

Последние через ряд биохимических реакций меняют установочную точку температурного гомеостаза. Полисахаридная часть обладает иммуностимулирующими свойствами. Многие эффекты ЛПС опосредованы способностью стимулировать образование NO, который активирует ряд защитных реакций организма (повышение резистентности к инфекции и интоксикации, торможение развития соединительной ткани, болевой реакции, снижение тонуса сосудов, активация сердечной деятельности и др.), рисунок 5.4. При наличии повышенной температуры эти реакции существенно активируются.

Источником вторичных пирогенов могут быть поврежденные ткани (в результате различных патологических процессов).

Лихорадочный процесс проходит 3 стадии (рис. 5.5):

1. Стадия повышения температуры (st. incrementum).
2. Стадия стояния температуры на повышенном уровне (st. fastigii).
3. Стадия спада температуры (st. decrementum).

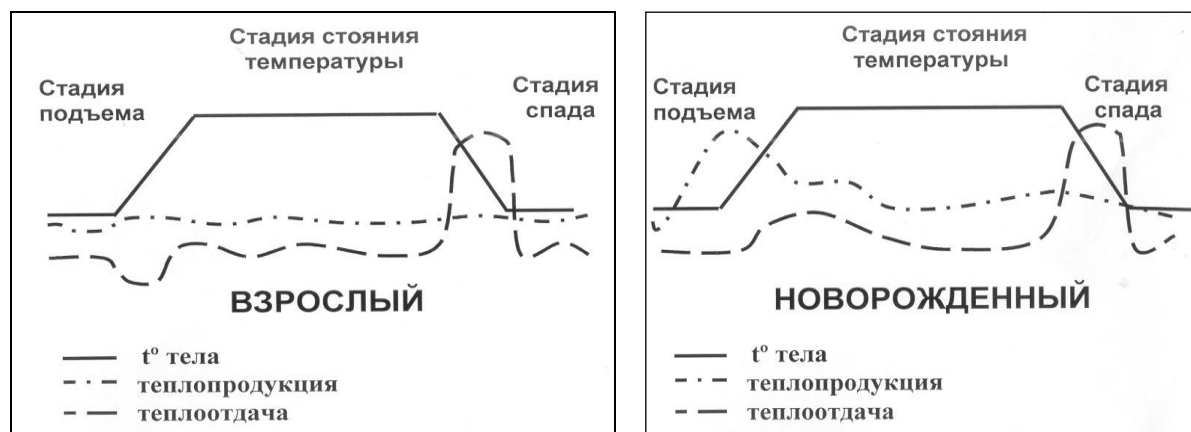


Рисунок 5.5. – Стадии лихорадки. Соотношение теплопродукции и теплоотдачи при лихорадке у взрослого и новорожденного

- а) стадия повышения температуры (st. incrementi);
- б) стадия постоянной температуры (st. fastigii или ακμε);
- в) стадия снижения температуры (st. decrementi)

Стадия повышения температуры. Подъем температуры в этой стадии обусловлен снижением теплоотдачи вследствие спазма периферических сосудов, уменьшения потоотделения и испарения. Одновременно повышается обмен веществ, особенно в мышцах при возникновении мышечной дрожи, в печени, буром жире и других органах и тканях, в результате чего высвобождается большое количество тепла. Повышение температуры тела у новорожденных связано с усилением окисления в основном бурого жира. При лихорадке кроме нервной системы большое влияние на обменные процессы оказывают надпочечники и щитовидная железа.

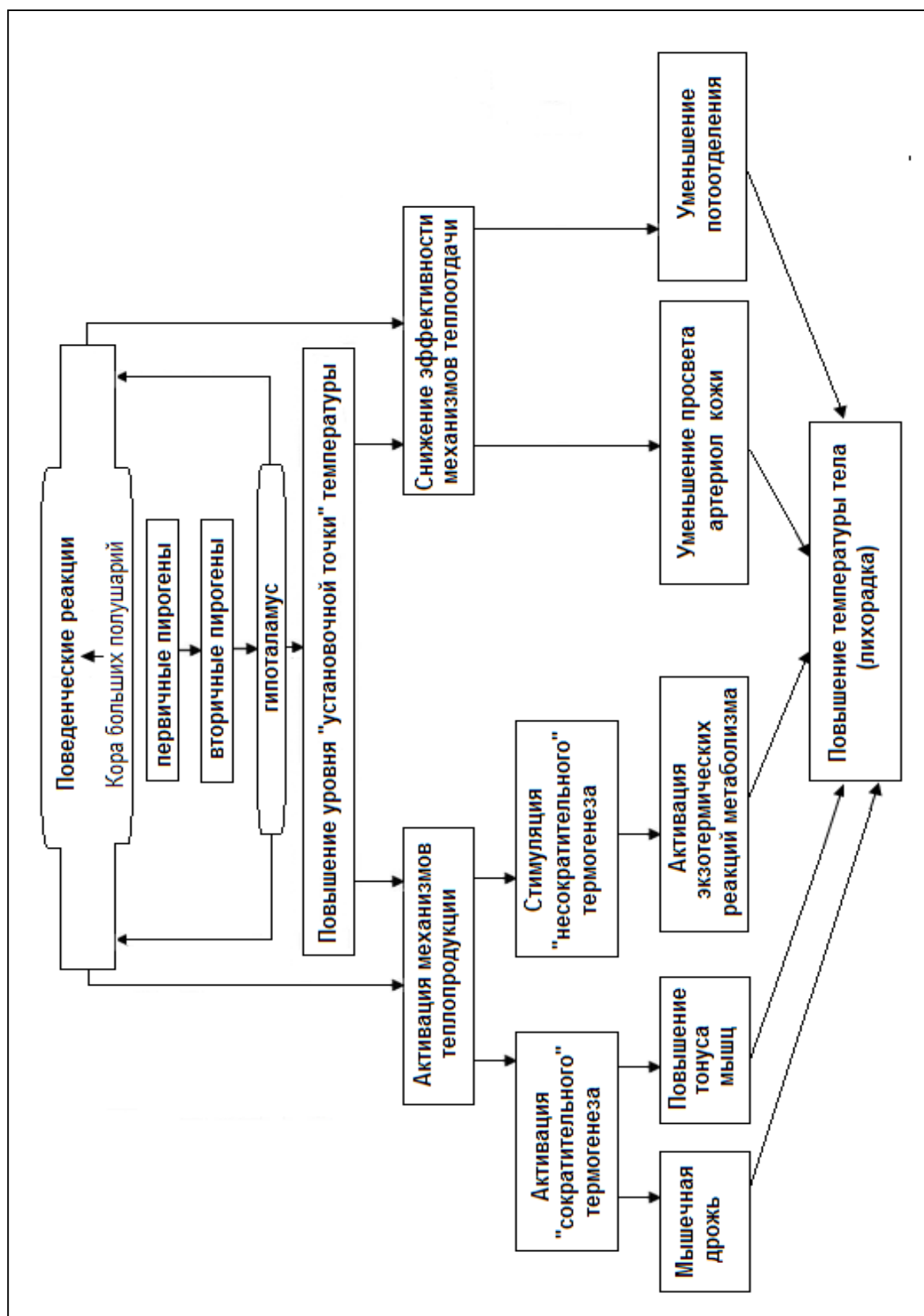


Рисунок 5.6. – Механизмы развития лихорадки

Стадия стояния температуры на повышенном уровне.

В результате перестройки установочной точки температурного гомеостаза процессы теплопродукции и теплоотдачи уравниваются на более высоком уровне. Обменные процессы в известной степени остаются повышенными, однако роста температуры не наблюдается, так как увеличивается теплоотдача. Расширяются периферические сосуды, бледность кожи сменяется гиперемией, возникает ощущение жара. В связи с увеличением выработки альдостерона и антидиуретического гормона (вазопрессина) в организме задерживаются NaCl и вода, вес тела снижается медленно. По степени повышения температуры выделяют следующие виды лихорадки:

- слабая (субфебрильная) – до 38°C;
- умеренная (фебрильная) – 38,1-39,0°C;
- высокая (пиретическая) – 39,1-41,0°C;
- чрезмерная (гиперпиретическая) – выше 41,0°C.

Стадия снижения температуры. После прекращения действия пирогенов установочная точка температуры возвращается к нормальному уровню. Температура тела снижается в результате активации процессов теплоотдачи. Снижение температуры может быть постепенным (литическим, в течение нескольких суток) или быстрым (критическим). При быстром падении температуры иногда наблюдается резкое снижение артериального давления в связи с расширением периферических сосудов и увеличением пото- и мочеотделения, в значительной степени обусловленное снижением выработки альдостерона.

Температурные кривые при разных заболеваниях имеют свои особенности, в связи с чем они информируют медицинского работника о состоянии пациента, имеют определенное дифференциально-диагностическое значение. На характер температурной кривой могут влиять биологические особенности возбудителя, цикличность его развития в крови; например при малярии возникает перемежающаяся лихорадка. Для крупозной пневмонии характерна постоянная температура, при сепсисе, гнойных инфекциях – изнуряющая (гектическая) лихорадка (рис. 5.7). Применение современных лекарственных препаратов существенно меняет температурные кривые и последние в большинстве случаев утратили типичность.

Классификация лихорадки

Лихорадку различают по длительности, степени повышения температуры тела и по типу температурной кривой.

А. По типу температурной кривой:

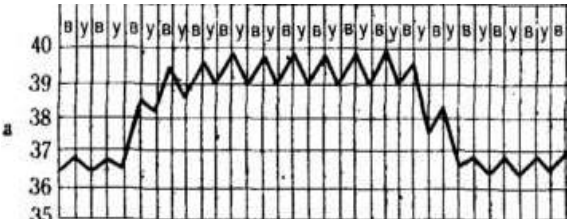
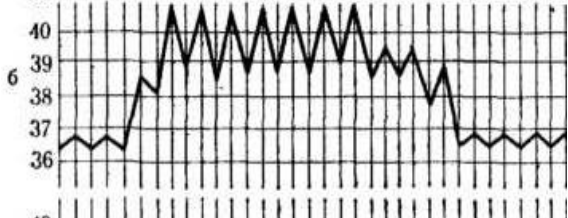
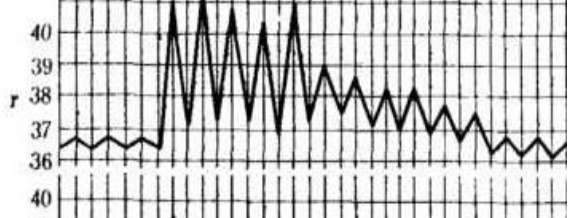
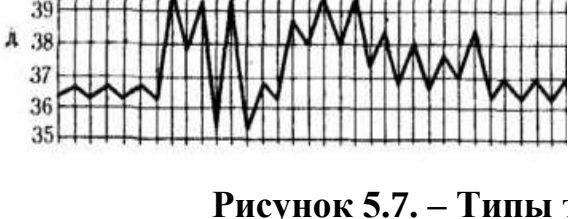
Температурные кривые	Название лихорадки	Суточные колебания $t^{\circ}\text{C}$
	Постоянная f. continua	Не более 1°C
	Послабляющая f. remittens	$1,5-2^{\circ}\text{C}$
	Перебежающая f. intermittens	Большие раз- махи со сниже- нием утренней t до нормы и ниже
	Изнуряющая f. hectica	$3-5^{\circ}\text{C}$
	Атипичная f. atypica	Незакономер- ные колебания

Рисунок 5.7. – Типы температурных кривых

Б. По длительности:

- 1) эфемерная (до трех дней);
- 2) острая (до двух недель);
- 3) подострая (до шести недель);
- 4) хроническая (свыше шести недель).

В. По уровню повышения температуры:

- 1) слабая (субфебрильная) – 37,1-38,0°C;
- 2) умеренная (фебрильная) – 38,1-39,0°C;
- 3) высокая (пиретическая) – 39,1-41,0°C;
- 4) чрезмерная (гиперпиретическая) – >41,0°C.

Значение лихорадки для организма. Лихорадка – выработанный в процессе эволюции защитно-приспособительный процесс: повышение температуры при лихорадке оказывает тормозящее влияние на размножение многих микроорганизмов, при этом у них снижается устойчивость к лекарственным препаратам. Чувствительность туберкулёзной палочки к действию стрептомицина при температуре 42°C в 100 раз выше, чем при 37°C. При лихорадке возрастает в крови количество лейкоцитов и их фагоцитарная активность, увеличивается содержание антител. Повышение активности этих реакций можно получить при введении липополисахаридных препаратов (пирогенал, продигиозан, пиромен и др.) в дозах, не вызывающих повышения температуры тела. На повышение резистентности оказывает влияние и полисахаридная часть липополисахарида.

Наряду с защитными механизмами при высокой температуре в мышцах и других тканях могут развиваться дистрофические изменения, судороги, аритмии и др.

Повышение температуры при использовании пирогенных веществ (пиротерапия) используется для лечения хронических заболеваний инфекционной природы, с целью повышения иммунной реактивности организма, а также при лечении некоторых видов опухолей.

Глава 6

РЕАКТИВНОСТЬ И РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА. АЛЛЕРГИЯ

Реактивность – это свойство организма реагировать определенным образом на воздействия окружающей среды. Выделяют реактивность: видовую, групповую и индивидуальную (рис. 6.1).

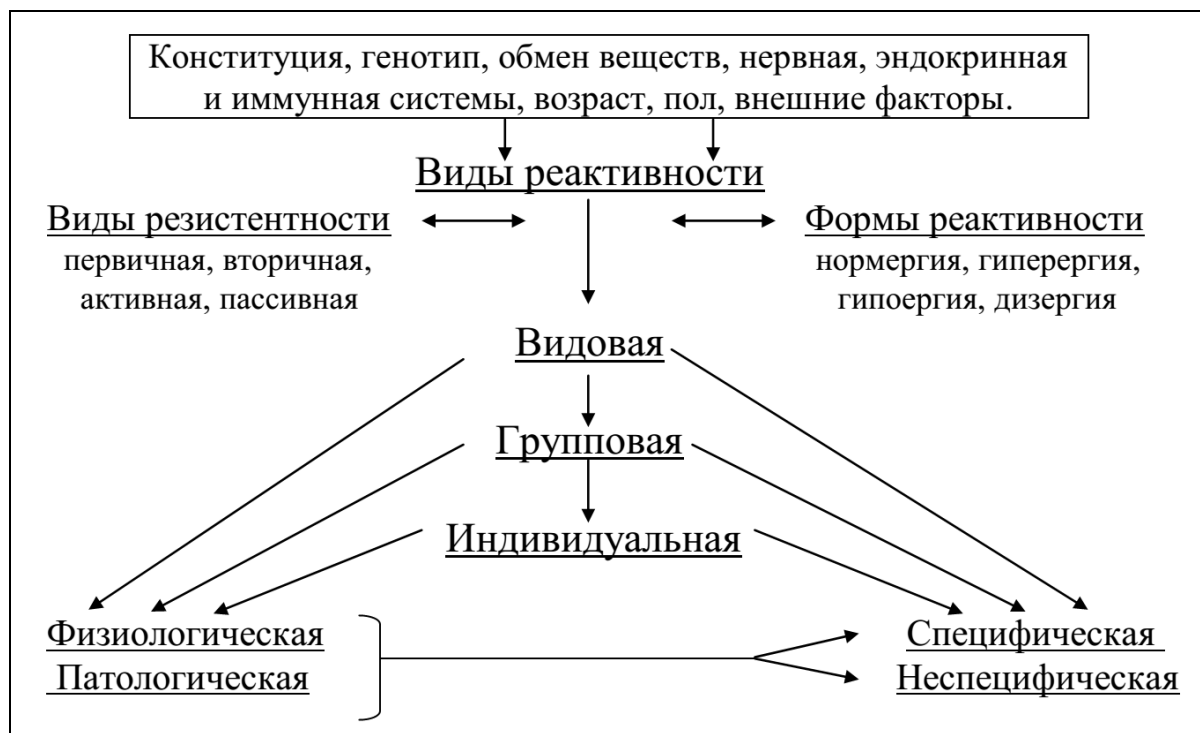


Рисунок 6.1. – Виды и формы реактивности и резистентности организма и факторы, на них влияющие

Видовая реактивность выражает способность всех представителей данного вида (человек, виды животных) определенным образом реагировать на различные воздействия окружающей среды. Можно привести много заболеваний животных, которыми не болеет человек, и наоборот. Например, человек не восприимчив к возбудителям чумы собак и крупного рогатого скота, а столбняком не болеют собаки и кошки.

Групповая реактивность – это реактивность отдельных групп людей (или животных), имеющих какие-либо общие признаки, дающие им возможность однотипно реагировать на определенные воздействия внешней среды. Различают реактивность мужчин, женщин, детей, стариков. Лица, имеющие 1 группу крови, чаще болеют язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и т. д., имеющие же 2 группу крови менее устойчивы к гриппу.

Индивидуальная реактивность обусловлена наследственными и приобретенными факторами. Механизмы защиты от инфекции и других причин у каждого человека имеют свои особенности, в связи с чем течение болезни у разных пациентов будет иметь определенные различия.

Реактивность подразделяется на специфическую (иммунологическую), направленную против определенного антигена, и неспецифическую, охватывающую общую реакцию организма в ответ на действие разных факторов внешней среды. По выраженности проявлений реактивность различают нормергическую, гиперергическую и гипергическую.

При сильном воздействии разных факторов на организм наряду с явлениями повреждения возникают защитно-компенсаторные механизмы – **общий адаптационный синдром (стресс-реакция)**. Они включают два вида реакций: специфические, связанные с качеством действующего агента, и неспецифические, общие при действии разных факторов. Канадский патолог Г. Селье повреждающие факторы назвал стрессорами, а реакцию на них – реакцией «стресс» или «общим адаптационным синдромом», в котором выделил три стадии: реакцию «тревоги», стадию «резистентности» и стадию «истощения». Во время первой стадии происходит возбуждение определенных зон гипоталамуса и активация выработки гипофизом адренокортикотропного гормона (АКТГ), который стимулирует выделение глюкокортикоидов корковым слоем надпочечников. Через нервную систему гипоталамус одновременно активирует выделение адреналина мозговым слоем надпочечников. Глюкокортикоиды вызывают инволюцию лимфоидной ткани, что может тормозить специфические иммунные реакции, но в целом они стимулируют реак-

ции, повышающие неспецифическую резистентность организма. В стадию резистентности активируются обменные процессы, усиливается гликогенолиз и гликолиз. Глюкоза в первую очередь поступает в инсулиннезависимые ткани: ЦНС, надпочечники и др. Активация липолиза приводит к образованию неэстерифицированных жирных кислот (НЭЖК) – энергетического вещества для сердца и других органов. Несмотря на усиление обмена веществ, количество белка в ЦНС и сердце не уменьшается. При этом значительно повышается устойчивость организма к кислородному голоданию, боли и др. (стадия резистентности). Если действие стрессора быстро прекращается или оно было слабым, функции организма восстанавливаются, при этом повышается резистентность организма.

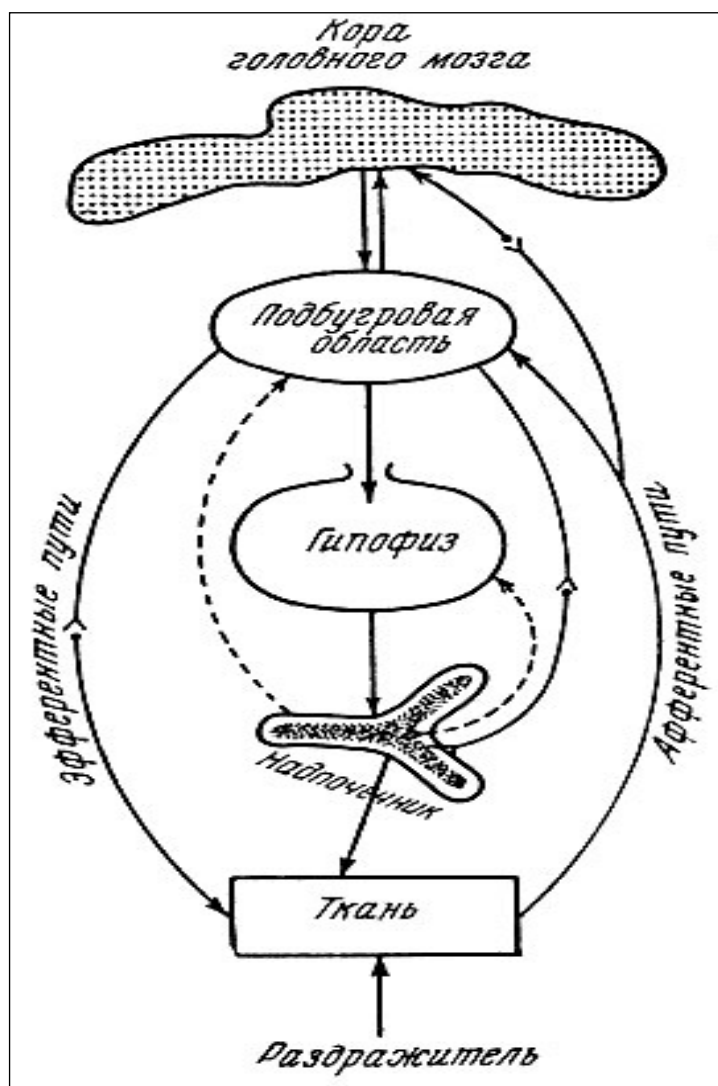


Рисунок 6.2. – Роль нервных и эндокринных факторов в механизмах реактивности организма

Однако при сильном и длительном стрессе наступает истощение функции надпочечников и резервов организма. Это характерно для стадии истощения, которая иногда заканчивается смертью.

Перенапряжение защитных функций при стрессе может превратить их из физиологических в патологические.

Аллергия

Аллергия – это качественно измененная реакция организма на действие веществ антигенной природы (относится к иммунопатологии). В основе механизмов развития аллергии лежат иммунные механизмы. В отличие от иммунитета аллергические реакции приводят к повреждению тканей и органов.

Вещество, вызывающее иммунную реакцию, называется антигеном, аллергическую – аллергеном. Возникновение аллергии связано с измененной (повышенной) реактивностью организма, а также с видом и количеством аллергена, попадающего в организм.

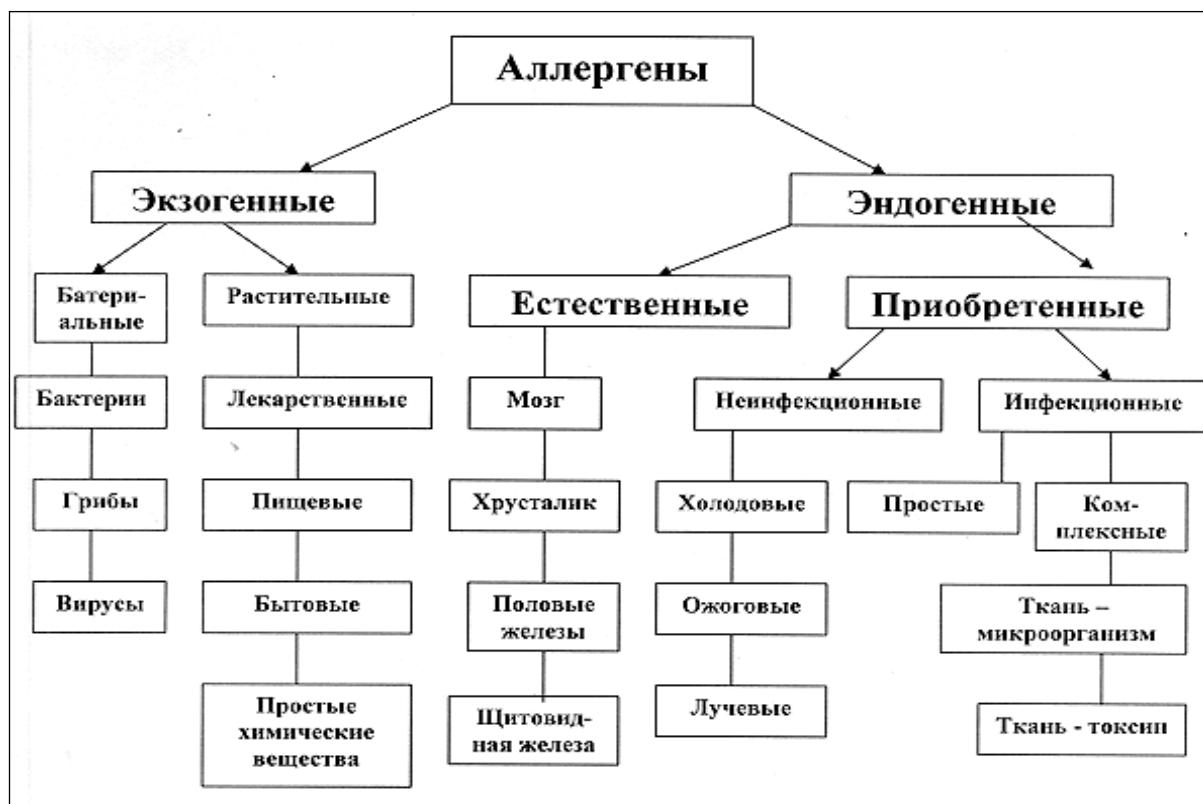


Рисунок 6.3. – Виды аллергенов

При введении аллергена в организм образуются специфические Т-лимфоциты антитела, что при повторном попадании может привести к развитию аллергической реакции. Дети чаще болеют аллергическими заболеваниями из-за незрелости гистогематических барьеров ЖКТ, дыхательных путей, более легким проникновением аллергена в организм и другими особенностями детского организма.

Аллергены, поступающие в организм из окружающей среды, называются экзоаллергенами, образующиеся в организме и представляющие собой собственные, но видоизмененные белки организма – эндоаллергенами, или аутоаллергенами.

Экзоаллергены классифицируют на неинфекционные и инфекционные.

К неинфекционным аллергенам относятся:

- 1) пыльцевые аллергены: пыльца любых растений, деревьев, луговых трав, злаков (рожь, кукуруза, подсолнечник и др.);
- 2) эпидермальные: перхоть, шерсть домашних и диких животных (кошек, собак, коров, лошадей), перья и пух птиц;
- 3) бытовые: домашняя и библиотечная пыль, корм для рыб и др.;
- 4) лекарственные: антибиотики, новокаин, витамины и др.;
- 5) пищевые: молоко, яйца, мед, шоколад и др.,
- 6) химические: косметические средства, стиральные порошки и др.

Эндоаллергены (аутоаллергены) подразделяют на естественные и приобретенные. К естественным относят ткань хрусталика, щитовидной железы, яички, нервную ткань. Аутоаллергены могут образовываться в других органах при действии инфекционных агентов при ожогах, охлаждении и др.

Между аллергеном и антигеном есть определенные различия. Антиген – это высокомолекулярное соединение (чаще белок), который ведет к образованию антител. Аллерген же не всегда обладает антигенными свойствами, иногда это низкомолекулярное соединение (гаптен), взаимодействующее с белками организма.

Из классификаций аллергий, основанных на патогенетическом принципе, наиболее используемой и признанной является предложенная в 1968 г. Джеллом и Кумбсом. В соответствии с ней выделяют **4 типа аллергических реакций:**

- I Анафилактический (реагиновый).
- II Цитотоксический.
- III Иммунокомплексный.
- IV Клеточноопосредованный.

I тип реакций (анафилактический) в основном является IgE-опосредованным типом. К нему относятся анафилактический шок, бронхиальная астма, отек Квинке и др.

Анафилаксия – состояние приобретенной повышенной чувствительности организма к повторному введению чужеродного белка. Анафилаксия в зависимости от условий ее возникновения может проявляться в виде местной или общей реакции. Общая реакция проявляется анафилактическим шоком. Анафилактическая реакция может развиться при укусе насекомыми (пчелы, осы и др.), введении лекарств (пенициллин, новокаин, сыворотки) и в других случаях.

Впервые классический анафилактический шок воспроизвел на морских свинках в 1912 г. А. М. Безредко. Свинок сенсибилизируют подкожным введением очень малой дозы чужеродной сыворотки. Возникает активная сенсибилизация. Через 2-3 недели после введения сенсибилизирующей дозы свинкам внутривенно вводят белок в значительно большей дозе (разрешающая доза), после чего у нее развивается анафилактический шок (рис. 6.4).

Если от сенсиibilизированной свинки, имеющей соответствующие иммуноглобулины, ввести сыворотку интактной свинке, то у второй наступит **пассивная сенсибилизация**, которая в зависимости от пути введения может длиться от нескольких минут (при внутривенном введении) до нескольких часов (при подкожном или внутримышечном введении).

Развитие шока можно предупредить **десенсибилизацией**. Это достигается повторными введениями малых доз аллергена подкожно или внутрикожно. Десенсибилизация по А. М. Безредко осуществляется с целью введения лечебных сывороток и других лечебных препаратов, к которым имеется повышенная чувствительность.

У людей могут быть заболевания, сходные с анафилактическими реакциями у животных, однако по механизму развития и

ряду признаков они значительно различаются. Эти заболевания называли атопическими (греч. *atopia* – необычность). В развитии атопических заболеваний большую роль, чем при анафилаксии, имеет наследственное предрасположение и участие неспецифических факторов. К ним относятся атопическая бронхиальная астма, поллиноз, аллергический ринит и др.

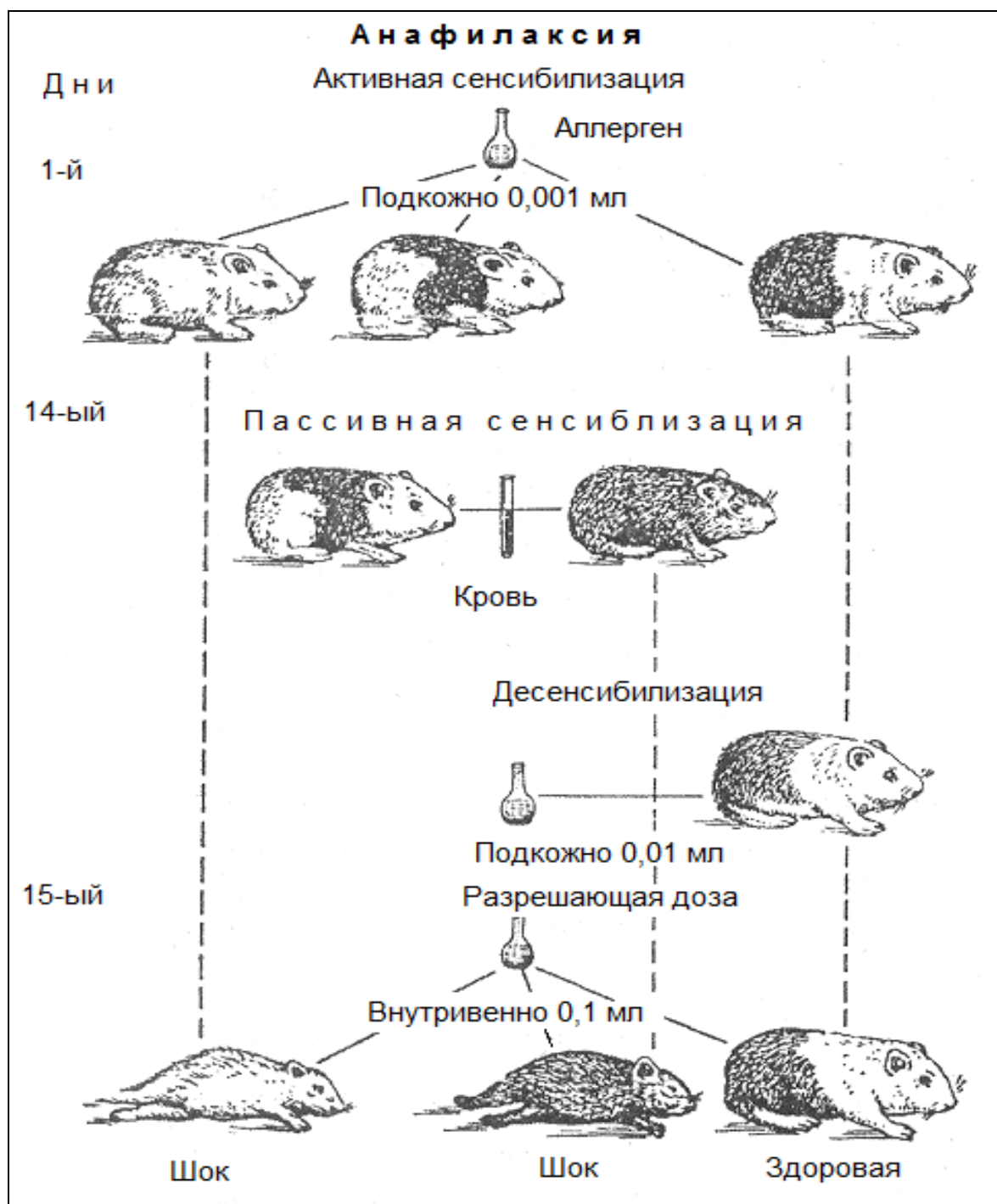


Рисунок 6.4. – Воспроизведение анафилактического шока в эксперименте

В развитии аллергических реакций выделяют 3 стадии.

В первую – **иммунологическую** стадию – после первого введения антигена происходит образование специфических к антигену антител (IgE и IgG), сенсibilизированных Т-лимфоцитов. Антитела связываются в основном с тучными клетками и базофилами.

Во вторую – **патохимическую** стадию – аллерген при повторном введении соединяется с антителами и сенсibilизированными лимфоцитами, фиксация которых на клетках приводит к образованию маркеров аллергенов. Из тучных клеток, базофилов и других клеток выделяется большое количество медиаторов аллергии, из которых основные – гистамин и серотонин.

Третья – **патофизиологическая** стадия – характеризуется развитием нарушений функций клеток, органов и систем под действием медиаторов.

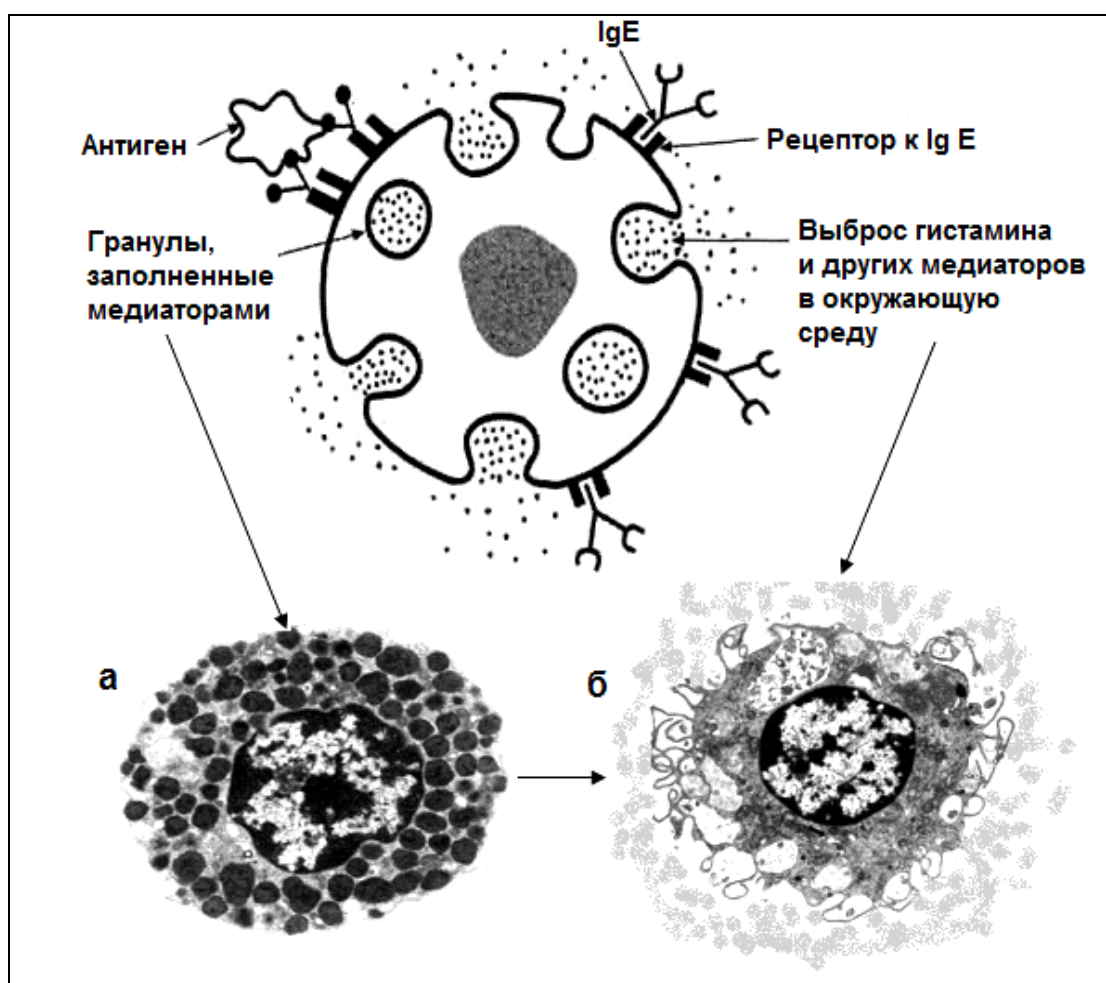


Рисунок 6.5. – Механизм дегрануляции тучной клетки, тучная клетка интактная (а) и после дегрануляции (б)

К аллергическим реакциям первого (**анафилактического**) типа относятся анафилактический шок, аллергическая форма бронхиальной астмы, конъюнктивит, крапивница, поллиноз и др.

В развитии реакции принимают участие лаброциты (тучные клетки) и базофилы, на которых фиксируются антитела-реагины (1). При присоединении к этим антителам соответствующих аллергенов (2) из тучных клеток высвобождаются медиаторы:

гистамин, повышающий проницаемость сосудов и вызывающий спазм гладких мышц,

эозинофильные хемотаксические факторы (ЭХФ), вызывающие хемотаксис эозинофилов,

высокомолекулярный нейтрофильный хемотаксический фактор (ВНХФ), обеспечивающий хемотаксис нейтрофилов,

тромбоцитаактивирующий фактор (ТАФ), вызывающий агрегацию тромбоцитов и освобождение из них гистамина и серотонина.

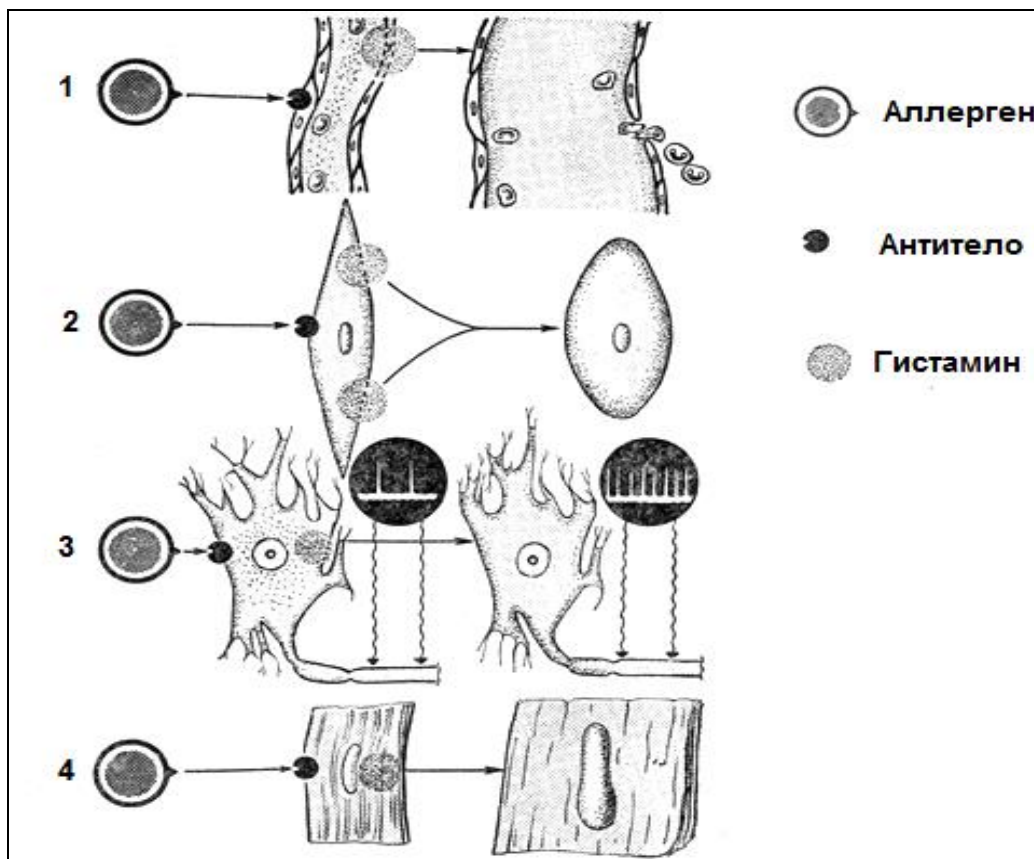


Рисунок 6.6. – Точки приложения действия гистамина при аллергии

1 – капилляр,

3 – нейрон,

2 – гладкая мышца,

4 – соединительная ткань

Активированные медиаторами эозинофилы выделяют вторичные медиаторы: диаминооксидазу (ДАО), арилсульфатазу (АС). Активированные нейтрофилы освобождают ТАФ и лейкотриены (ЛТ).

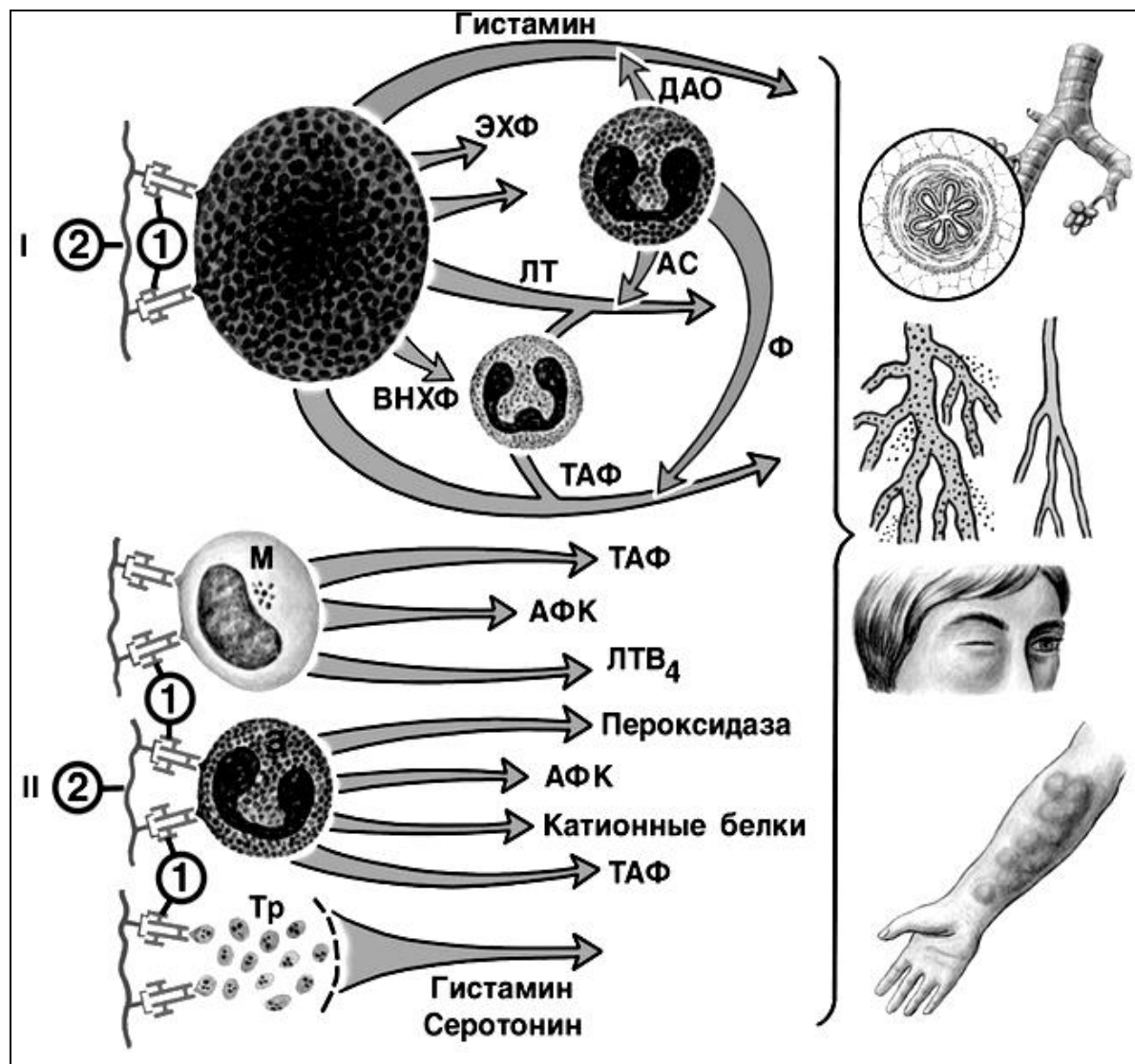


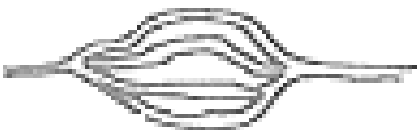
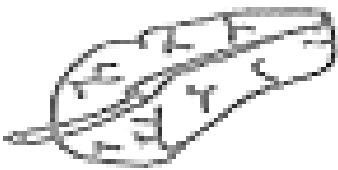
Рисунок 6.7. – Общий механизм развития аллергических реакций немедленного типа

ЭХФ – эозинофильные хемотаксические факторы;
ВНХФ – высокомолекулярный нейтрофильный хемотаксический фактор;
ТАФ – тромбоцитаактивирующий фактор;

ДАО – диаминооксидаза;
АС – арилсульфатаза;
ЛТ – лейкотриены;
ЛТВ₄ – лейкотриен;
АФК – активные формы кислорода

В развитии реакции (II) принимают участие макрофаги, эозинофилы и тромбоциты. На них также фиксируются антитела-реагины (1). При соединении с соответствующим аллергеном (2) из клеток выделяются медиаторы, вызывающие повреждение и развитие воспаления, катионные белки, активные формы кислорода (АФК), пероксидаза, а также тромбоцитактивирующий фактор (ТАФ), лейкотриен (ЛТВ₄).

Таблица 6.1. – Эффекты гистамина (патофизиологическая стадия аллергии)

Эффекты гистамина	
	♦ дилатация капилляров
	♦ бронхоконстрикция ♦ гиперсекреция слизи
	♦ повышение тонуса мускулатуры ЖКТ ♦ стимуляция желудочной секреции
	♦ высвобождение катехоламинов из надпочечников
	♦ стимуляция болевой чувствительности

Крапивница сопровождается появлением зудящих красных пятен или волдырей, чаще пищевого генеза, которые могут исчезнуть в течение часа после попадания антигена в кожу из окружающей среды. Крапивница может трансформироваться в угрожающий жизни **отек Квинке** (гигантская крапивница или

ангионевротический отек). Опасность для жизни представляет также скопление большого количества экссудата в области губ, век, половых органов.

Бронхиальная астма характеризуется развитием обструктивного синдрома (чаще на уровне нижних дыхательных путей), способного привести к дыхательной недостаточности и асфиксии. Основными механизмами обструкции мелких бронхов и бронхиол являются спазм, отек слизистой и гиперсекреция слизи.

Поллиноз (от лат. pollen – пыльца) – аллергические реакции, вызываемые пылью. Характеризуются ринитом, конъюнктивитом, имеющими сезонный характер.

Аллергические реакции 2 типа – **цитотоксические**. Аллергенами в данном случае становятся собственные видоизмененные клетки (рис. 6.8). Это происходит в результате изменения клеток (чаще форменных элементов крови) под влиянием лекарств, вирусов, бактерий и др. В связи с этим многие инфекционные заболевания, введение лекарственных препаратов могут приводить к аллергическим реакциям. Реакции данного типа подразумеваются на антителозависимую и комплиментзависимую цитотоксичность.

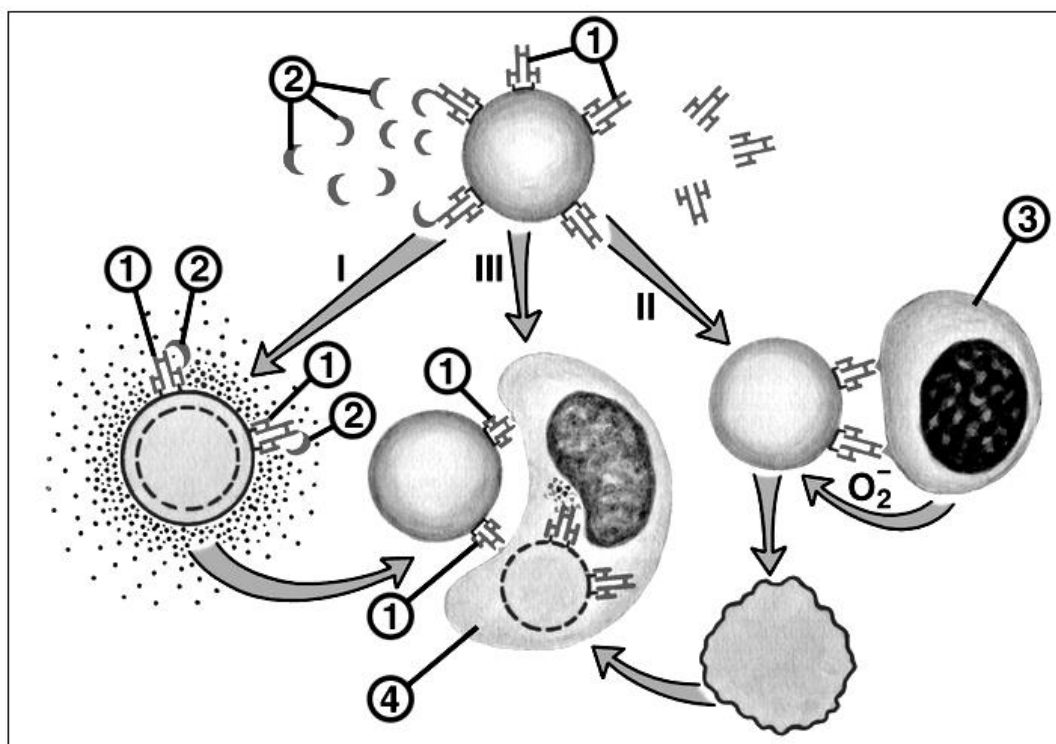


Рисунок 6.8. – Общий механизм развития аллергических реакций цитотоксического типа

В верхней части рисунка видна клетка с фиксированными на ней антителами (1), комплемент (2) изображен в виде полулуний.

I – комплемент-опосредованная цитотоксичность обусловлена комплементом (2), присоединившимся к антителам (1), фиксированным на клетке-мишени. В результате активации комплемент вызывает повреждение мембраны клетки-мишени, что приводит к ее лизису.

Фагоцитоз опсонизированной антителами клетки-мишени происходит путем взаимодействия антител, фиксированных на клетке (1), с Fc-рецепторами фагоцита, с последующим поглощением клетки-мишени фагоцитом (4) и переваривания ее. Кроме того, фагоциты поглощают клетки-мишени, поврежденные в результате комплемент-опосредованной (I) антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности (II).

Антителозависимая клеточно-опосредованная цитотоксичность вызвана присоединением К-клеток (3), образующих супероксидный анион-радикал (O_2^-), повреждающий клетку-мишень.

Аллергические реакции 3 типа – **иммунокомплексные** – аллергены (бактериальные, вирусные, грибковые, лекарственные препараты, пищевые и др.), соединяясь с антителами, образуют иммунные комплексы (ИК), которые после их фиксации на сосудистой стенке приводят к ее повреждению (рис. 6.9). ИК фагоцитируются лейкоцитами, что приводит к воспалению соответствующих тканей и органов. К этому типу реакций относятся местная анафилаксия: феномен Артюса, сывороточная болезнь, аллергический альвеолит и др.

Иммунный комплекс, образованный в результате соединения антигена (1) с антителом (2), фиксируется в стенке сосуда. К нему присоединяется комплемент (3). Комплексы фагоцитируются нейтрофилами, которые выделяют лизосомальные ферменты (указано стрелками).

Повышению проницаемости сосудов способствует освобождение базофилами гистамина и тромбоцитактивирующего фактора, который вызывает агрегацию тромбоцитов (4) на эндотелиальных клетках (5) и стимулирует выделение гистамина и серотонина из тромбоцитов.

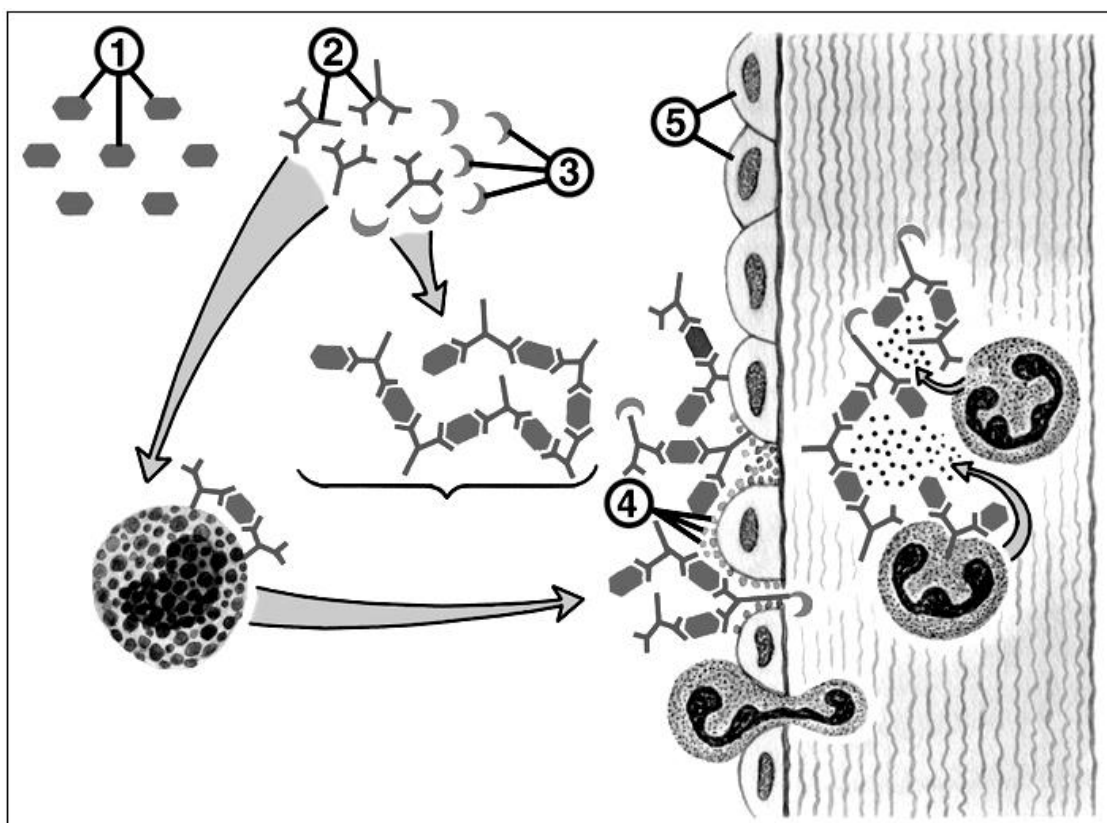


Рисунок 6.9. – Общий механизм развития аллергической реакции иммунокомплексного типа

Сывороточная болезнь возникает после парентерального введения сыворотки с лечебной целью. Характеризуется появлением симптомов (сыпь, отек, недомогание, головная боль, боль в суставах, мышцах) после первого введения аллергена.

В некоторых случаях при аллергических реакциях наблюдается увеличение функции органа. Так, образование антител к тиреоглобулину щитовидной железы может оказать действие, аналогичное тиреотропному гормону, что во многих случаях приводит к развитию тиреотоксикоза (Базедова болезнь).

Аллергические реакции 4 типа – **клеточные**. Повышенная чувствительность замедленного типа (ПЧЗТ). Характеризуются вовлечением специфических эффекторных Т-лимфоцитов. Выделяющиеся из них лимфокины активируют макрофаги, процессы эмиграции лейкоцитов, что приводит к развитию плотного инфильтрата. К реакциям данного типа относятся реакции отторжения трансплантата, контактный дерматит, реакции туберкулинового типа и другие.

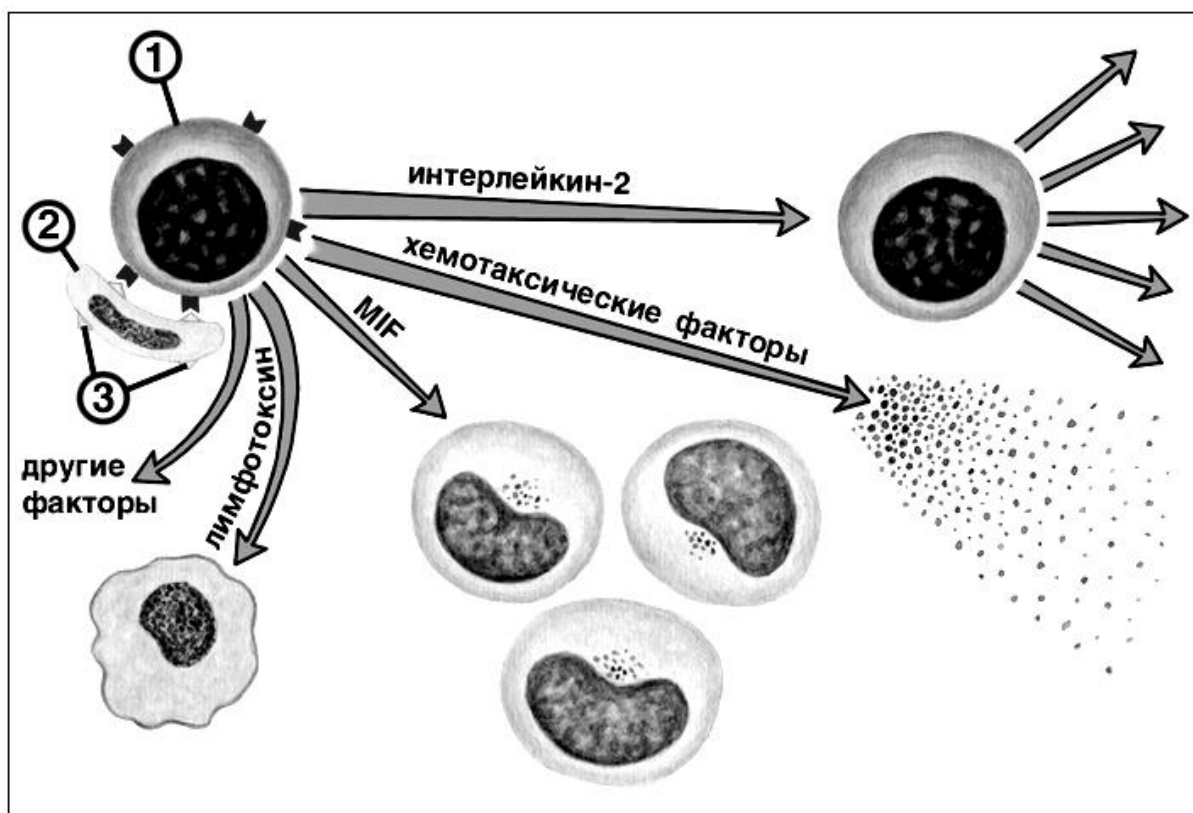


Рисунок 6.10. – Общий механизм развития аллергических реакций замедленного типа
http://dic.academic.ru/dic.nsf/enc_medicine

После образования комплекса, состоящего из сенсibilизированного лимфоцита (1) и клетки-мишени (2), содержащей аллерген (3), происходит выделение различных лимфокинов – интерлейкина-2, стимулирующего В-лимфоциты; хемотаксических факторов, вызывающих хемотаксис лейкоцитов; фактора, ингибирующего движение макрофагов (MIF) и вызывающего их накопление, а также лимфотоксина, повреждающего соседние клетки, а также других факторов.

Наиболее опасная аллергическая реакция – **анафилактический шок**. Течение шока у разных видов животных разное. Различия зависят от вида «шокового органа». У собак происходит спазм сфинктеров печеночных вен и застой крови в печени, у кроликов ведущим является спазм легочных артерий и резкое расширение правой половины сердца, у морских свинок преобладает бронхоспазм, ведущий к удушью. У человека течение анафилактического шока возможно по одному из 4 вариантов:

- 1) гемодинамический (падение АД);
- 2) респираторный (удушье);
- 3) желудочно-кишечный (диарея);
- 4) церебральный (судороги).

Аутоиммунные процессы

Аутоиммунные процессы – развитие иммунного ответа к аутоантигенам в результате отмены состояния естественной иммунологической толерантности.

Иммунологическая толерантность – отсутствие иммунного ответа на иммуноген. Иммунологическая толерантность развивается или в результате быстрого выведения антигена в составе иммунных комплексов, или в результате изменения соответствующего клона иммунокомпетентных клеток (его гибели, блокады или потери антигенраспознающих рецепторов).

Аутоиммунная реакция может возникать как осложнение инфекционного процесса, как последствие травм, при аллергической реакции II типа, при нарушениях в иммунной системе.

Аутоиммунные болезни (АБ) – это группа болезней, при которых происходит разрушение органов и тканей организма под действием собственной иммунной системы.

В патогенезе имеют значение предрасполагающие, иницирующие и способствующие факторы.

Предрасполагающие факторы:

- определенные гены системы HLA, определяющие количественные и качественные индивидуальные особенности иммунного ответа;
- гормональный фон, связанный с полом (у женщин АБ встречаются в 6-9 раз чаще);
- генетические особенности клеток-мишеней.

Иницирующими факторами развития аутоиммунных болезней могут выступать вирусные и бактериальные инфекции, а также физическое и химическое воздействие.

Развитию аутоиммунных болезней способствуют дисфункция иммунной системы в виде снижения активности Т-супрессоров и антиидиотипических антител.

Повреждение клеток при аутоиммунных болезнях вызвано гуморальной и клеточной гиперчувствительностью (типы II, III и IV).



Рисунок 6.11. – Типы аутоиммунных болезней

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка – системное заболевание соединительной ткани, предположительно вирусной этиологии, характеризующееся появлением на лице эритемы в виде бабочки, поражением стенки кровеносных сосудов, суставов, клапанного эндокарда и клубочков почек.



Рисунок 6.12. – Пациентка с системной красной волчанкой

Дерматомиозит

Заболевание характеризуется миопатией в сочетании с поражением кожи, присутствием Т-лимфоцитов с активностью против скелетной мускулатуры, а также наличием аутоантител к миоглобину и антинуклеарных антител.

Ревматоидный артрит

Заболевание является разновидностью коллагенозов, при которой мишенью антител является синовиальная оболочка мелких суставов; характерны рецидивы заболевания с последующим нарушением функции суставов.

Имеет место генетическая предрасположенность, наследуемая по системе HLA. Заболевание инициируется вирусной инфекцией с активацией Т-лимфоцитов.



Рисунок 6.13. – Изменения пальцев рук при ревматоидном артрите

Глава 7

ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ. СПИД

Иммунодефициты (ИД) – недостаточность иммунной системы, в результате чего организм не может оказывать адекватное сопротивление инфекционным факторам и другим чужеродным агентам антигенной природы.

Таблица 7.1. – Иммунограмма взрослых разного возраста (Лебедев К. А., 1996)

Показатель	18-25 лет	27-55 лет	60-80 лет
лейкоциты, $10^9/\text{л}$	3,2-9,6	3,1-9,5	2,7-8,6
нейтрофилы палочкоядерные, %	1-5	1-5	1-5
нейтрофилы сегментоядерные, %	40-72	45-70	43-75
моноциты, %	2-10	2-11	1-10
эозинофилы, %	1-5	1-5	1-5
фагоцитирующие нейтрофилы, фаза адгезии, %	9-43	10-42	10-40
фагоцитирующие нейтрофилы, фаза захвата, %	17-70	20-71	10-76
лимфоциты, %	18-40	17-40	15-40
лимфоциты, $10^9/\text{л}$	0,9-4,2	0,7-4,1	0,6-3,5
Т-лимфоциты, %	39-81	40-84	38-85
Т-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	0,6-3,3	0,4-3,1	0,3-2,8
Т-хелперы, %	32-82	36-80	29-84
Т-супрессоры, %	7-45	10-43	4-50
нулевые клетки, %	3-42	4-40	2-37
В-лимфоциты, %	3-26	2-25	2-31
В-лимфоциты, $10^9/\text{л}$	0,03-1,03	0,02-0,98	0,02-0,92
IgA, г/л	0,3-3,5	0-4,4	0,4-3,5
IgM, г/л	0,4-3,1	0,4-2,9	0,4-3,0
IgG, г/л	6,6-19,0	5,7-18,0	6,5-20,5

ИД подразделяются на две группы – первичные (врожденные) и вторичные (приобретенные) иммунодефициты, которые могут проявляться при нарушении любого звена иммунной системы.

Наиболее характерное клиническое проявление иммунодефицитов – высокая склонность к заболеваниям, вызванным микроорганизмами. При некоторых формах иммунодефицитов повышается риск развития опухолей. СПИД – вирусное заболевание, вызываемое вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), источником заражения которого может быть больной человек или вирусоноситель.

При СПИДе, синдроме приобретенного иммунодефицита, резко возрастает риск заболеваемости саркомой Капоши.

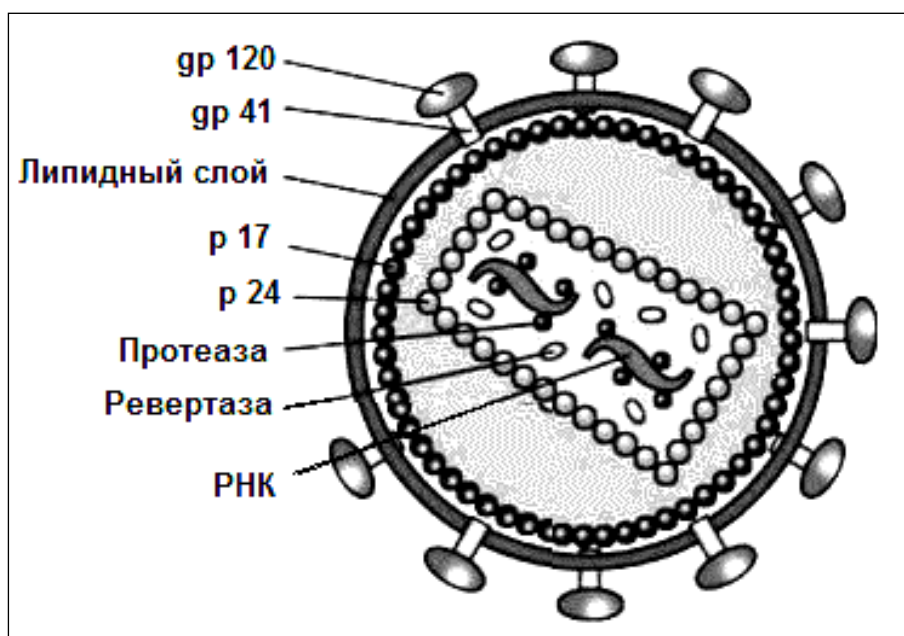
Первичные иммунодефициты составляют до 0,5% в общей структуре ИД. Первичные (врожденные) иммунодефициты имеют наследственную природу. К этой группе относятся агаммаглобулинемия, дефект вилочковой железы, дефицит факторов адгезии лейкоцитов (селектинов и интегринов), недостаток цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-4) и др. Отсутствие эффективного (адекватного) лечения часто является причиной летальных исходов от инфекционных заболеваний после рождения.

Вторичные иммунодефициты также могут проявляться недостаточностью одного из звеньев иммунной системы или их сочетания. Причины вторичных ИД многообразны. Одна из наиболее частых причин – голодание, недостаток необходимых организму веществ. Также они могут возникать при разных заболеваниях (сахарный диабет, патология печени, почек, ожоги и др.).

Вторичные (приобретенные) иммунодефициты вызываются различными воздействиями, как эндогенными (болезни), так и действием агрессивных физических и химических факторов.

Фактически при всех заболеваниях, особенно вирусных, имеются нарушения в иммунной системе. Наиболее выражены вторичные ИД при хронических заболеваниях лёгких и почек, лучевой болезни, ожоговой болезни, стрессе, в постнатальном и старческом возрасте. Основа многих проявлений вторичных иммунодефицитов – некроз или апоптоз клеток иммунной системы.

Особое значение в настоящее время приобретает синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД).



Примечание – благодаря белку gp 120, ВИЧ связывается с рецепторами CD4 Т-хелперов и других клеток (глиальных, моноцитов и др.), проникает внутрь, повреждая клетки

Рисунок 7.1. – Структура вируса иммунодефицита человека

К путям заражения ВИЧ-инфекцией относятся половой, парентальный, трансплацентарный. Заражение чаще происходит от людей, относящихся к группе риска. К группам риска при ВИЧ-инфекции относятся гомосексуалисты, наркоманы, больные гемофилией, дети родителей из группы риска и др. К наиболее частым клиническим синдромам (варианты течения). СПИДа относятся лёгочный, неврологический, желудочно-кишечный и лихорадка неясного генеза. Патологоанатомические изменения в организме при ВИЧ-инфекции обусловлены воздействием ВИЧ-вируса на Т-хелперы, макрофаги, дендритные клетки, присоединением оппортунистических инфекций и развитием опухолей, а также осложнениями терапии. Болезнь может продолжаться 1-15 лет.

К стадиям ВИЧ-инфекции относятся:

- а) острая инфекция;
- б) асимптомная инфекция (вирусоносительство);
- в) персистирующая генерализованная лимфаденопатия;
- г) преспид (СПИД-ассоциированный симптомокомплекс);
- д) СПИД.

Появление анти-ВИЧ-антител у 15-20% инфицированных проявляется первой манифестацией в виде острой инфекции – возникает моноклеозоподобный синдром. Продолжительность этой стадии 2-3 недели, после чего заболевание переходит в вирусоносительство или ПГЛ. Вторая стадия обычно характеризуется отсутствием каких-либо клинических проявлений и симптомов ВИЧ-инфекции. Может отмечаться умеренное увеличение лимфоузлов. Увеличивается не менее 2 лимфоузлов в 2 разных группах до размера у взрослых более 1 см, у детей – более 0,5 см, сохраняющихся в течение не менее 3 месяцев.

В 4 и 5 стадиях возникают наиболее выраженные морфологические изменения, когда болезнь ассоциируется с оппортунистическими инфекцией или опухолями. К наиболее частым оппортунистическим инфекциям при СПИДе относятся: пневмоцистная пневмония, токсоплазмоз, герпетическая инфекция; цитомегаловирусная инфекция, кандидоз. Из опухолей характерны геморагическая саркома Капоши, лимфомы и др.

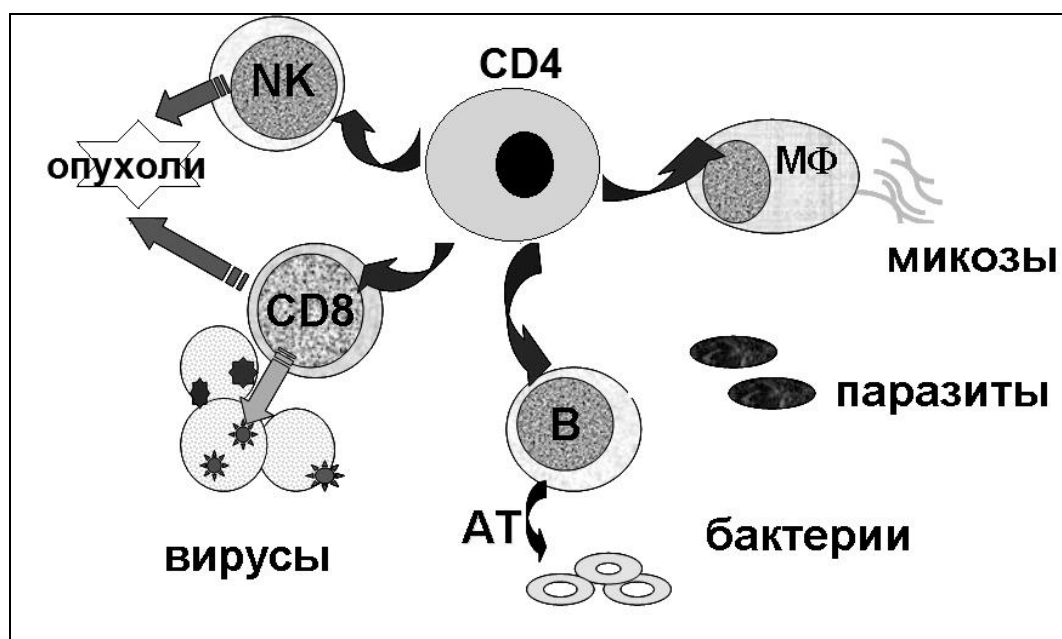


Рисунок 7.2. – Последствия ВИЧ-инфекции

МФ – макрофаги

АТ – антитела

В – В-лимфоциты

NK – натуральные клетки

CD – Cluster differentiation

Глава 8

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

Понятие о генотипе и фенотипе

Конституция, как известно, формируется на основе генотипа под влиянием факторов внешней среды. Совокупность всех генов в организме составляет его **генотип**.

Фенотип – это совокупность всех признаков организма, как внешних, так и внутренних.

Набор хромосом (количество и их структура) составляет **кариотип** организма. В соматических клетках человека 23 пары хромосом: 22 пары соматические и 1 пара половых. Половые клетки содержат **гаплоидный** (одинарный) набор хромосом.

Генотип обладает двумя свойствами: **стабильностью** и **изменчивостью**. Стабильность генотипа делает его достаточно надежным, обеспечивающим устойчивость структур и функций организма. Благодаря изменчивости обеспечиваются процессы эволюции животных, процессы адаптации организма в окружающей среде. Но в то же время изменчивость – предпосылка возникновения наследственных болезней.

Все заболевания принято разделять на приобретенные и врожденные.

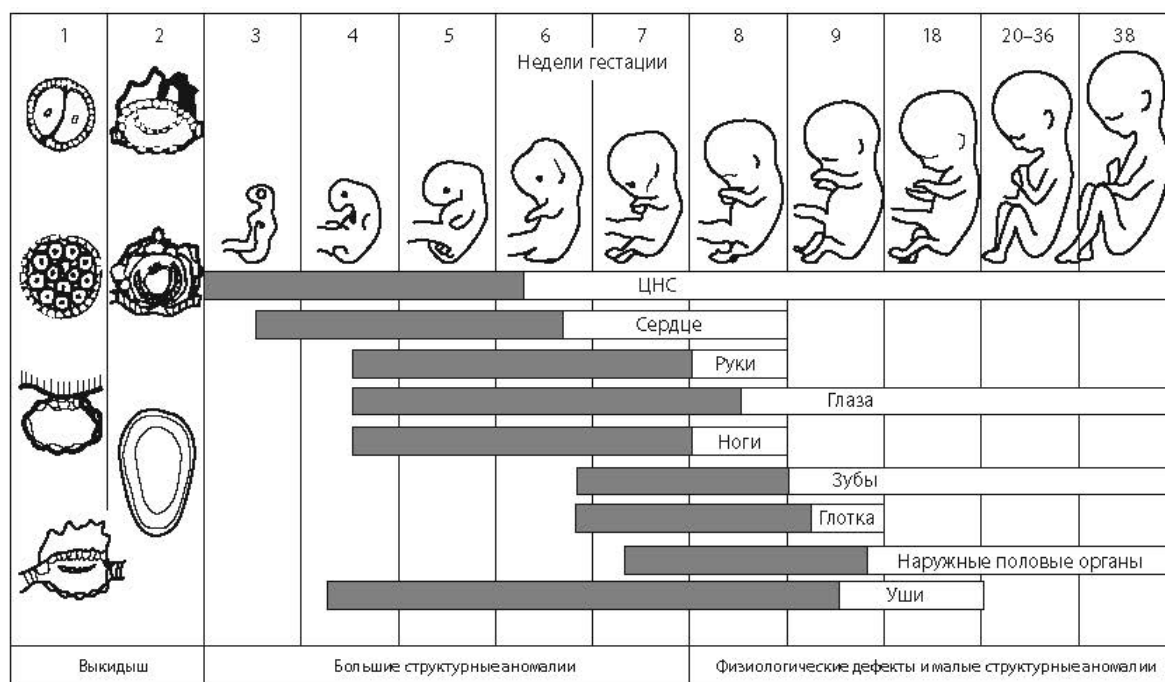
Врожденное заболевание – это любое заболевание, с которым ребенок появляется на свет. Врожденные заболевания могут быть наследственными и ненаследственными.

Наследственным является заболевание, которое обусловлено изменениями генотипа и в большинстве случаев передается по наследству (гемофилия, ахондроплазия, фенилкетонурия, альбинизм, серповидно-клеточная анемия и многие другие). Различают **генные, хромосомные и геномные** наследственные болезни. Хромосомные болезни (за редким исключением) по наследству не передаются.

Ненаследственные врожденные заболевания связаны не с изменением генотипа, а с развитием патологии в период внутриутробного развития (врожденный сифилис, токсоплазмоз, СПИД, гемолитическая болезнь новорожденных и др.).

Классификация врожденных пороков развития

- Гаметопатии (на стадии зиготы) – гибель.
- Блестопатии (на стадии бластулы) – гибель.
- Эмбриопатии (8 суток – 8 недель) – основа врожденных пороков.
- Фетопатии (после 10 недель в/у развития) – снижение массы тела, задержка физического развития, интеллектуальные нарушения.



В периоды развития, когда формируются органы, происходят структурные изменения: периоды, соответствующие риску возникновения пороков развития (уродств), отмечены серым

Рисунок 8.1. – Критические периоды пренатального развития

- 1 – (конец первой – начало второй недели) – имплантация;
- 2 – 3-6 недели – нейруляция и начальные этапы органогенеза

Заболевания, фенотически похожие на наследственные, но не связанные с изменением генотипа, называются **фенокопиями**. Например, такие аномалии, как «волчья пасть», «заячья губа» и др. пороки развития, могут быть как наследственными, так и

ненаследственными, обусловленными нарушениями эмбрионального развития (эмбриопатии, фетопатии).

Этиология наследственных заболеваний

Наследственная изменчивость подразделяется на **комбинативную (рекомбинационную)** и **мутационную**.

Комбинативная изменчивость – следствие возникновения новых сочетаний генов за счет их перегруппировки в мейозе и случайности встречи гамет при оплодотворении. Такая изменчивость играет важную роль в развитии заболеваний, передающихся по рецессивному типу. При встрече двух гетерозиготных особей может появиться гомозиготный организм:

$$a'a + a'a = 2a'a + aa + a'a'.$$

Мутационная изменчивость связана с возникновением мутаций, т. е. количественных или качественных изменений генотипа, передающихся в процессе репликации генома от клетки к клетке, от поколения к поколению. Мутация – главная причина возникновения наследственного заболевания.

На молекулярном уровне механизмы генных мутаций могут быть обусловлены выпадением, заменой или вставкой новых нуклеотидов в цепи ДНК.

По фенотипическому проявлению и значению **генные** мутации могут сильно различаться. Если мутация затрагивает участки ДНК, кодирующие второстепенные участки полипептида, то мутантный продукт не будет существенно влиять на соответствующую функцию; наоборот, мутации, искажающие важные участки полипептида, могут вызвать нарушение развития и даже гибель организма.

Хромосомные мутации – это структурные перестройки хромосом: делеции, дупликации, транслокации, инверсии.

Геномные мутации характеризуются изменением количества хромосом (диплоидии, триплоидии, тетраплоидии), которые являются причинами спонтанных аборт и мертворождений, и анеуплоидии – уменьшение количества хромосом в одной или нескольких парах. Мутации в соматических клетках по наследству не передаются.

Мутации бывают спонтанными и индуцированными. Мутагены делятся на физические, химические и биологические. Среди **физических** мутагенов наиболее важное значение имеют ионизирующее и ультрафиолетовое облучение. Ионизирующее излучение даже в очень малых дозах способно вызвать мутации. К **химическим** мутагенам относят цитостатические препараты, особенно ингибиторы синтеза ДНК (меркаптопурин, теобромин, теофиллин), алкилирующие соединения (азотистый иприт, фенол, формальдегид), аналоги пуриновых и пиримидиновых оснований, некоторые антибиотики, свободные радикалы, антиметаболиты. К **биологическим мутагенам** относят вирусы и др. Они могут поражать как соматические, так и половые клетки. Например, у беременных женщин, перенесших краснуху или вирусный гепатит, бывают спонтанные аборт. У потомства этих женщин чаще бывают хромосомные болезни.

Мутация не всегда ведет к изменениям в организме. Во-первых, на уровне клетки существует особая система репарации поврежденной ДНК. Во-вторых, не всякое аминокислотное замещение в молекуле белков ведет к нарушению ее структуры. В-третьих, только 5% генов функционирует, остальные же находятся в репрессированном состоянии.

Общие закономерности патогенеза генных наследственных болезней

Условно патогенез генных болезней можно выразить формулой: ген → фермент → биохимическая реакция → признак.

В случае мутации какого-либо гена или его блокирования в организме не синтезируется или уменьшается количество ферментов. В результате этого нарушается биохимический процесс, последствием которого могут стать отсутствие или дефицит конечного продукта, накопление избытка промежуточных продуктов, могут появляться необычные побочные продукты. Генетический дефект способен привести к нарушению синтеза транспортных белков. Например, при дефиците трансферрина развивается железодефицитная анемия.

Заболеванием, при котором нарушается синтез структурных белков, является синдром Элерса-Данлоса, при котором наруше-

на структура коллагена. У таких пациентов повышена эластичность кожи и растяжимость хорд сердечных клапанов, увеличена подвижность суставов, возникает отслойка сетчатки, подвывих хрусталика.

Большую группу наследственных заболеваний, обусловленных нарушением синтеза белков, составляют гемоглобинопатии (метгемоглобинопатии и др.) и гемолитические анемии (α -талассемия и серповидноклеточная анемия).

Генные наследственные болезни могут передаваться по аутосомно-доминантному, аутосомно-рецессивному, кодоминантному, промежуточному и сцепленному с полом типам наследования.

При аутосомно-доминантном типе наследования патологический ген, находящийся в одной из аутосом, доминирует над нормальным геном-аллелем и проявляет себя в гетерозиготном состоянии ($A'a$). По этому типу передаются болезнь Альцгеймера – прогрессирующее слабоумие, ахондроплазия – нарушение развития конечностей в длину, семейная гиперхолестеринемия, поликистоз почек и др.

По аутосомно-рецессивному типу передающиеся болезни возникают только в гомозиготном состоянии ($a'a$). По этому типу передается большинство нарушений обмена веществ (фенилкетонурия, альбинизм, галактоземия и др.). Чаще эти заболевания могут проявляться при родственных браках, так как фенотипически здоровые родители могут быть гетерозиготными носителями патологического гена. При фенилкетонурии нарушен синтез фермента фенилаланин-4-гидроксилазы, в результате чего не происходит превращения фенилаланина в тирозин (рис. 8.2).

Накапливаются высокие концентрации фенилаланина и фенилпировиноградной кислоты, токсичных для ЦНС и организма в целом. Если ребенка не перевести на диету с исключением фенилаланина, у него возникают нарушения умственного развития, эпилепсия, мышечная гипертония и другие явления.

При кодоминантном типе наследования одновременно проявляются патологический и нормальный гены. Так, у пациентов с серповидно-клеточной анемией присутствует нормальный и патологический гемоглобин (HbS).

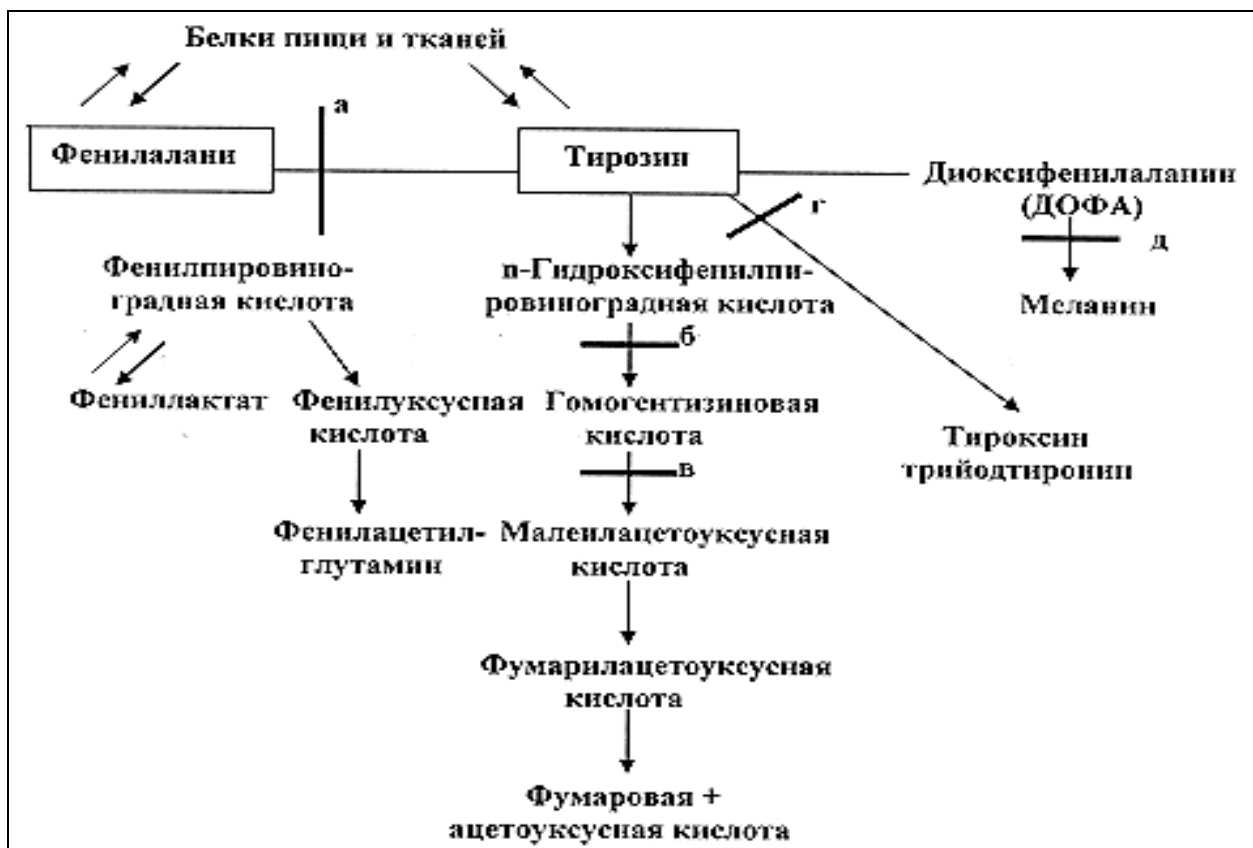


Рисунок 8.2. – Наследственные нарушения обмена аминокислот фенилаланина и тирозина

блок а (фенилкетонурия) – нарушается синтез фермента фенилаланингидроксилазы;

блок б (тирозиноз) – недостаточное превращение парагидроксифенилпировиноградной кислоты в гомогентизиновую;

блок в (алкаптонурия) – задержка окисления тирозина на этапе превращения гомогентизиновой кислоты в малеилацетоуксусную вследствие недостаточности оксидазы гомогентизиновой кислоты;

блок г – нарушение образования гормонов щитовидной железы вследствие дефицита фермента, катализирующего процесс йодирования тирозина свободным йодом;

блок д (альбинизм) – уменьшение превращения тирозина в меланин вследствие недостаточности тирозиназы

Наследование, сцепленное с полом, характеризуется наличием патологического гена в половой хромосоме, преимущественно в X-хромосоме. По этому типу наследуются гемофилия А, дальтонизм и др.

Нарушения синтеза ферментов лежат в основе многих наследственных заболеваний (фенилкетонурия, тирозиноз, альбинизм, алкаптонурия).

Примерами болезней накопления служат гликогенозы, при которых в результате снижения активности ферментов, участвующих в обмене гликогена, происходит избыточное накопление его в клетках печени, сердца, мышц, селезенки и других органов с выраженными нарушениями их функций.

Общие закономерности патогенеза хромосомных наследственных болезней

Хромосомные болезни в большинстве случаев обусловлены нарушением числа хромосом (геномные мутации):

Синдром Шерешевского-Тернера наблюдается у женщин с набором хромосом 45 (XO). Характерны низкий рост, половое недоразвитие, короткая шея со складками по бокам.

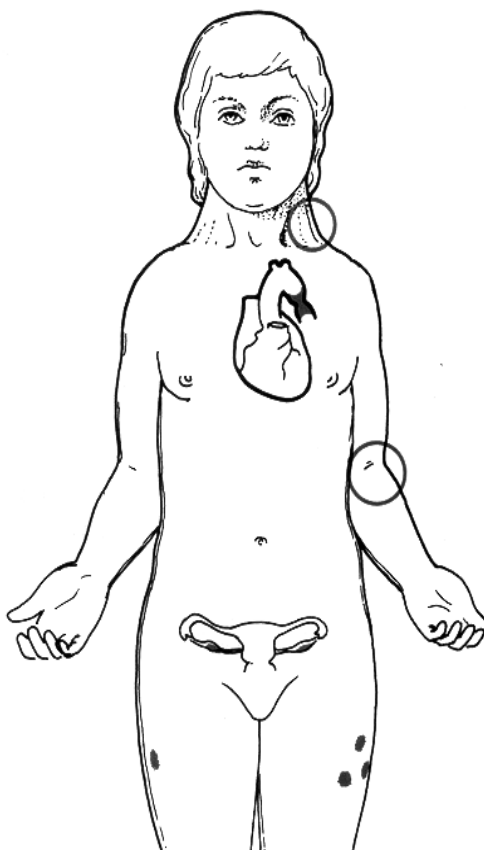


Рисунок 8.3. – Синдром Шерешевского-Тернера

Синдром трисомии X. У женщин с набором хромосом 47 (XXX) часто отмечается задержка физического, полового и умственного развития.

Синдром Клайнфельтера (XXY или XXXY). Общий набор 47 (XXY). Синдром характеризуется высоким ростом, евнухоидизмом, бесплодием, некоторым умственным отставанием.

Синдром Дауна характеризуется нарушением количества соматических хромосом. В 94% случаев имеется трисомия в 21-й паре хромосом. Для этого синдрома характерны олигофрения, узкий разрез глаз, низкий рост, мышечная гипотония и другие проявления.

Синдром Патау (1:4000) характеризуется **трисомией по 13-15-й паре хромосом**. Проявляется расщелиной губы, незаращением твердого неба, глухотой, полидактилией, ранней гибелью до 1 года (около 90%).

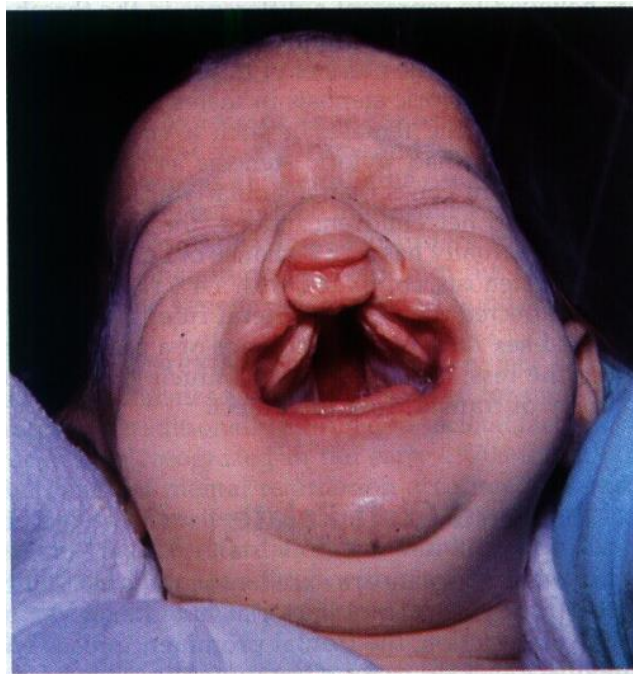


Рисунок 8.4. – Синдром Патау

Синдром Эдвардса характеризуется трисомией по 17-18 паре хромосом. Проявляется пороками развития сердечно-сосудистой и нервной системы.

Наследственное предрасположение к болезням

Генотип обладает пластичностью. Благодаря этому организм меняется в зависимости от условий внешней среды. Степень такой зависимости разная. В одних случаях развитие болезни определяется генотипом, в других – факторами внешней среды.

Между этими крайними состояниями находятся болезни, развитие которых определяется как генетическими, так и средовыми факторами – **болезни с наследственным предрасположением**. Изменяя условия внешней среды, можно в значительной степени влиять на проявления таких болезней, как гипертоническая болезнь, язвенная болезнь желудка, ИБС, шизофрения, сахарный диабет. Значение факторов внешней среды в развитии данных заболеваний общеизвестно. Исследование монозиготных близнецов указывает на роль генетических факторов. Нередко один и тот же внешний фактор вызывает разные болезни в зависимости от наследственного предрасположения. Так, например, отрицательные эмоции у одних людей способствуют развитию гипертонической болезни, у других – нервных и психических заболеваний, у третьих – сахарного диабета.

Основу наследственного предрасположения нередко составляет гетерозиготное носительство. В неблагоприятных условиях жизни дефект может проявить себя болезнью.

Повышенную чувствительность к лекарственным препаратам, в основе которой лежат обычно ферментопатии, можно также трактовать как наследственное предрасположение. Отсутствие контакта с лекарственным препаратом предотвращает развитие лекарственной аллергии.

Методы изучения наследственных болезней

Для изучения наследственной патологии используется ряд методов. Прежде всего генеалогический. Это изучение родословной данного пациента. Заболевание можно считать наследственным, если оно повторялась в нескольких поколениях.

Популяционно-статистический метод позволяет определить частоту встречаемости заболевания в данной местности, среди мужчин и женщин, по возрастам и т. д. (например, гемофилией страдают только мужчины).

Близнецовый метод позволяет разграничить роль наследственных факторов и факторов внешней среды. Например, в развитии слабоумия и некоторых психических заболеваний генетические факторы играют более важную роль, чем при таких заболеваниях, как эндемический зоб или туберкулёз.

Цитогенетический метод дает возможность исследовать кариотип в ядрах делящихся клеток. В стадии профазы хромосомы становятся видимыми под микроскопом, а в стадии метафазы отчетливо выявляются их количество и морфологические особенности. Исследование полового хроматина (тельца Барра в ядрах, барабанные палочки – в нейтрофильных гранулоцитах).

Ферментопатии устанавливаются путем определения активности ферментов или продуктов реакции, катализируемой этим ферментом. Разработано несколько экспресс-методов диагностики наследственных аномалий обмена веществ (моча младенца или кровь, взятая из пятки) – **биохимический метод**.

Профилактика и лечение наследственных болезней

Медико-генетическое консультирование семей, где есть заболевший с наследственной патологией, используется для определения вероятности возникновения патологии в будущем, оценить степень вероятности, дать совет будущим родителям о возможности заболевания у ребенка.

Лечение наследственной патологии (генная инженерия) находится в стадии экспериментальной разработки. Наиболее разработаны методы патогенетической и симптоматической терапии, принципы которой заключаются в следующем:

- исключение из рациона болеющих определенных компонентов пищи (фенилкетонурия, фруктозурия, галактоземия);
- добавление необходимых компонентов в пищевой рацион;
- исключение лекарственных препаратов из употребления, к которым есть наследственная непереносимость;
- возмещение недостающего продукта деятельности поврежденного гена (антигемофильный глобулин при гемофилии, β -глобулин при агаммаглобулинемии, гормон щитовидной железы при гипотиреозе и др.);
- применение разных видов хирургического лечения (заячья губа, полипоз толстого кишечника, пороки органов и т. д.);
- строгий токсико-гигиенический контроль за выпуском каждого нового препарата;

– предупреждение людей с отягощенной наследственностью о возможности рождения у них больного потомства и разумное решение вопроса о дальнейшем деторождении;

– прерывание беременности на ранних ее стадиях после выявления генетического дефекта при помощи амниоцентеза – тоже одно из средств профилактики наследственных болезней;

– возможна лекарственная коррекция генетических нарушений обмена веществ с целью предупреждения развития морфологических и функциональных проявлений болезней;

– ограничение браков между близкими родственниками;

– с возрастом количество мутаций возрастает, поэтому желательно иметь детей в более молодом возрасте.

Глава 9

ПАТОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

9.1 Патология углеводного обмена веществ.

Сахарный диабет

Углеводы (крахмал, гликоген и др.) относятся к группе макропитательных веществ. В организме они выполняют важные функции: 1) энергетическую; 2) пластическую; 3) резервную; 4) защитную.

Нарушение расщепления и всасывания углеводов

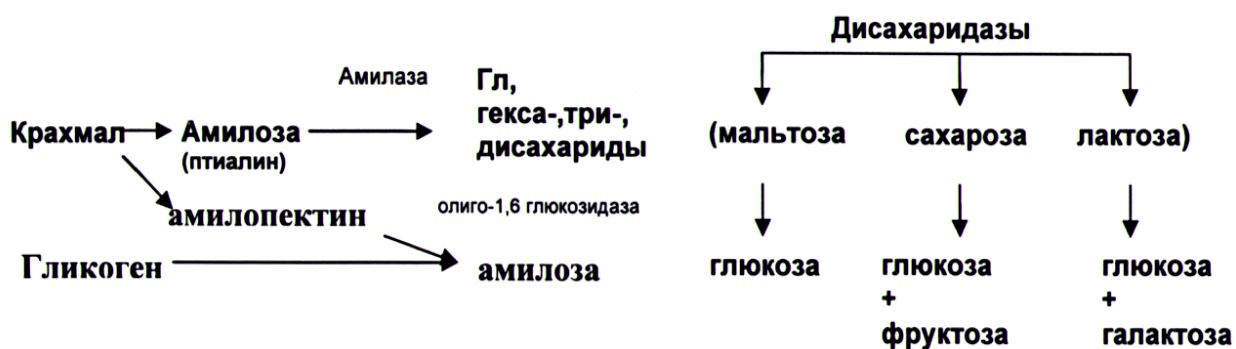


Рисунок 9.1. – Расщепление углеводов
в желудочно-кишечном тракте

Нарушение расщепления и всасывания углеводов может возникать:

- при недостаточной выработке дисахаридаз кишечника: лактазы, сахаразы, мальтазы и изомальтазы;
- при поражении поджелудочной железы и слизистой оболочки кишечника;
- при дефиците ионов Na^+ вследствие понижения эндокринной функции коры надпочечников;
- при отравлениях ферментными ядами (монойодацетатом, флоридизином), блокирующими процессы фосфорилирования.

Лактазная недостаточность

Лактоза (молочный сахар) – углевод, который в больших количествах содержится в грудном молоке, молочных смесях, коровьем молоке; существенно меньше его в кисломолочных продуктах. Лактаза – фермент, который расщепляет лактозу. Дефицит данного фермента в организме (**лактазная недостаточность**) приводит к нарушению всасывания и расщепления лактозы, к плохой переносимости продуктов питания, содержащих молочный сахар (**лактозная непереносимость**). Лактазная недостаточность бывает первичной (наследственной) или вторичной (на фоне общей ферментативной незрелости). Признаки лактазной недостаточности: жидкий (часто пенистый) стул, который может быть частым (более 8-10 раз в сутки), редким или отсутствовать без стимуляции; беспокойство ребенка во время или после кормления (особенно если ребенок питается грудным молоком или молочными смесями); вздутие живота; в тяжелых случаях лактазной недостаточности ребенок плохо набирает вес или теряет в весе, не развивается. Лактазную недостаточность можно выявить по содержанию углеводов в кале. У ребенка до года содержание углеводов (в основном – лактозы) в кале составляет 0-0,25%. Отклонение от нормы может быть незначительным – 0,3-0,5%; средним – 0,6-1,0%; существенным – более 1%. У детей первых 2-3 месяцев жизни происходит становление ферментативных процессов и формирование микробной биопленки, которая возьмет на себя существенную часть ферментативного процесса в кишечнике.

Нарушения межуточного обмена углеводов

Одним из этапов обмена углеводов в организме является межуточный обмен – окисление углеводов в тканях организма до конечных продуктов – CO_2 и H_2O . Процесс окисления глюкозы (Гл) идет по двум основным путям: анаэробный гликолиз и аэробный гликолиз.

В анаэробных условиях пировиноградная кислота восстанавливается в молочную кислоту (МК), которая в печени участвует в глюконеогенезе и ресинтезируется через цикл Кори в Гл. В крови здоровых людей содержание **МК составляет 0,6-1,7 ммоль/л**.

В ходе эволюции развился механизм, обеспечивающий полное окисление глюкозы до CO_2 и воды – аэробный процесс,

в котором выход АТФ составляет 36 молекул АТФ на каждую окисленную молекулу глюкозы.

Таблица 9.1. – Основные клинико-биохимические показатели крови, характеризующие обмен углеводов

Показатель	Нормы в системе СИ
Глюкоза плазмы натощак	3,3-6,4 mM (3,3-5,5 mM в крови)
Пируват (пировиноградная кислота)	56,8-113,6 mM
Лактат	0,6-1,7 mM

Нарушения межуточного обмена углеводов касаются прежде всего аэробного пути обмена, в результате чего в организме накапливаются пируват и лактат, нарушается цикл Кребса.

Причины нарушения межуточного обмена углеводов: нарушение функции поджелудочной железы, недостаток коферментов (витамина В₁), дефицит кислорода (разные виды гипоксий).

Нарушения уровня глюкозы в крови

В норме содержание Гл в крови составляет **3,3-6,4 ммоль/л**, в плазме крови – **3,3-5,5 ммоль/л**.

Нарушение уровня глюкозы в крови проявляется в виде гипер- (Гл – более 6,4 ммоль/л) и гипогликемических (Гл – менее 3,3 ммоль/л) состояний (рис. 9.2).

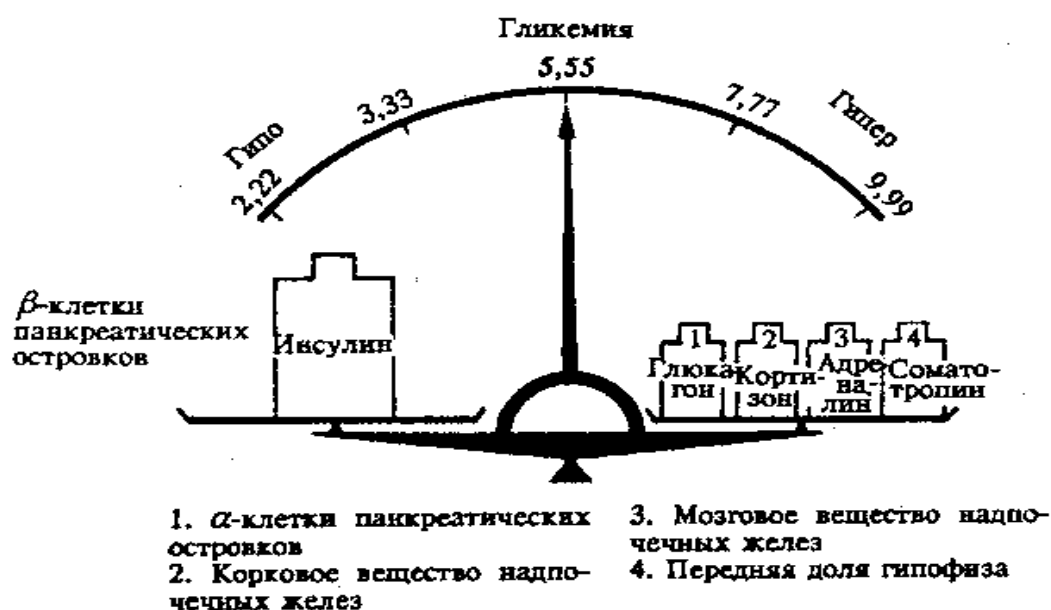


Рисунок 9.2. – Роль гормонов в регуляции уровня глюкозы в плазме крови

Гипогликемия

Гипогликемическое состояние развивается при содержании глюкозы в крови ниже **3,3 ммоль/л**. Последствиями гликогликемии является развитие в тканях энергетического дефицита. В большей мере это сказывается в отношении мозга, для которого глюкоза – единственный источник энергии. Значительное снижение уровня глюкозы может привести к развитию гипогликемической комы и приводит сначала к функциональным, а затем – к органическим изменениям клеток мозга, а при очень глубокой и длительной гипогликемии – к гибели. В возникновении гипогликемического состояния имеет значение не только абсолютная величина гликемии, но и скорость снижения содержания глюкозы в плазме крови.

Гипогликемическое состояние обычно возникает остро, с появления ощущения общей слабости, голода, потливости, дрожания рук, интенсивной головной боли или головокружения, сердцебиения (гипогликемия легкой степени тяжести). Для развития гипогликемии характерно нарушение функционирования нервной ткани, что проявляется нарушением зрения, координации движений, расстройствами речи, письма, чувствительности (онемение губ, языка, подбородка) – гипогликемия средней степени тяжести. Для тяжелого гипогликемического состояния, предшествующего коме, характерны непроизвольное мочеиспускание, дефекация, судороги с потерей сознания.

Причины гипогликемических состояний:

- голод и недоедание;
- отравления, инфекции, повреждение паренхимы печени;
- уменьшение выделения соматотропного гормона (СТГ), адреналина, глюкокортикоидов и других контринсулярных гормонов;
- усиленный распад глюкозы в тканях;
- усиленное выделение глюкозы почками;
- плохое всасывание углеводов вследствие заболевания тонкого кишечника;
- избыточное образование инсулина (гиперфункция островков Лангерганса) или введение инсулина пациентам с сахарным диабетом и др;

- физиологические гипогликемии новорожденных;
- большие кровопотери;
- отравления фосфором, бензолом, хлороформом;
- гликогенозы;
- тяжелая мышечная работа (марафонский бег).

Гипергликемия

Гипергликемия – стойкое, постоянное повышение уровня глюкозы (до 20-30 ммоль/л) в крови. Причинами гипергликемических состояний могут быть:

- переедание (алиментарная гипергликемия);
- сахарный диабет (инсулярная недостаточность), острый панкреатит;
- токсическое, механическое, травматическое раздражение ЦНС;
- повышение гормональной деятельности щитовидной железы, коры и мозгового слоя надпочечников, гипофиза;
- сильные эмоции и психическое возбуждение.

При сахарном диабете вследствие гипергликемии ткани испытывают меньший энергодефицит. В стенке сосудов глюкоза превращается в спирт сорбитол и фруктозу – осмотически активные вещества, вызывая повреждение тканей.

Гипергликемия может способствовать повреждению белков организма вследствие гликозилирования. Гликозилирование (гликирование) коллагена является метаболической основой микроангиопатии – одного из видов осложнений сахарного диабета. Гликозилированию могут подвергаться и другие клеточные белки: рецепторы клеток, гемоглобин и другие. Гликозилированный гемоглобин обладает повышенным сродством к кислороду. Его содержание при диабете возрастает в 2-3 раза (содержание у здоровых составляет 2-3%). Увеличение количества гликозилированного Hb A1 способствует развитию гипоксии.

Гипергликемия способствует развитию у пациентов с сахарным диабетом полиурии (при превышении концентрации глюкозы в крови 10 ммоль/л – почечный порог), а высокая гипергликемия (50 ммоль/л) у пациентов с сахарным диабетом является причиной развития гиперосмолярной комы.

Сахарный диабет

Сахарный диабет – это эндокринно-обменное заболевание, характеризующееся хронической гипергликемией, нарушением всех видов обмена веществ, которое обусловлено абсолютной или относительной инсулиновой недостаточностью.

Роль инсулина в регуляции обмена веществ

Инсулин участвует в регуляции всех видов обмена веществ. Это основной гормон, обладающий гипогликемическим действием (снижению уровня сахара в крови также способствует соматостатин). Он является полипептидным гормоном, образующимся в β -клетках поджелудочной железы. Главный стимулятор синтеза и секреции инсулина – глюкоза. Образующийся инсулин поступает в сосудистое русло, где он частично остается в свободном виде, а частично образует комплексы с белками крови.

Инсулин опосредует поступление и метаболизм глюкозы в ткани, имеющие рецепторы к инсулину (инсулинзависимые ткани) – мышечная, жировая ткань, печень и островковый аппарат поджелудочной железы. В эти ткани глюкоза поступает путем пассивного переноса или облегченной диффузии. Остальные ткани являются инсулиннезависимыми и поступление глюкозы в них происходит без участия инсулина по градиенту концентрации.

Активируя гексокиназу, в клетках инсулинзависимых тканей инсулин обеспечивает фосфорилирование глюкозы, превращение ее в Гл-6-фосфат и дальнейшее превращение. Инсулин стимулирует гликолиз, цикл Кребса, пентозофосфатный путь обмена глюкозы и угнетает глюконеогенез. Инсулин усиливает гликогенез в результате активации гликоген-синтетазы и тормозит гликогенолиз.

Кроме глюкозы инсулин также опосредует поступление аминокислот и электролитов в клетки. Он активирует синтез белка, жира и тормозит их распад, препятствует избыточному холестерол- и кетообразованию. Инсулин также участвует в регуляции водно-электролитного обмена (обладает водо- и солесберегающим действием), участвует в регуляции кислотно-основного состояния (препятствует развитию ацидоза).

Суточная потребность в инсулине – 40 единиц, а его содержание в поджелудочной железе здорового человека составляет

150-250 Ед. Инактивация инсулина происходит преимущественно в печени и почках под влиянием инсулиназы.

По влиянию на уровень глюкозы другие гормоны (глюкагон, соматотропный гормон (СТГ), пролактин, адреналин и норадреналин, глюкокортикоиды) относятся к группе контринсулярных гормонов. Глюкагон синтезируется в α -клетках поджелудочной железы. Механизм гипергликемического действия глюкагона связан с усилением гликогенолиза в печени. Аналогичным действием обладают СТГ, пролактин, адреналин и норадреналин. Гипергликемическое действие глюкокортикоидов преимущественно связано с их стимулирующим влиянием на глюконеогенез.

Различают два типа сахарного диабета:

- сахарный диабет I типа, или инсулинзависимый (ИЗСД), вызванный нарушением секреции инсулина из β -клеток поджелудочной железы;
- сахарный диабет II типа – инсулиннезависимый (ИНСД), при котором уровень инсулина в норме, но имеется тканевая резистентность к инсулину.

Сахарный диабет I типа (ИЗСД) чаще развивается у лиц детского и юношеского возраста, начало – острое, имеется склонность к кетоацидозу и гипергликемии, лабильному течению. Пациенты не могут обходиться без введения инсулина. В патогенезе этого типа диабета основную роль играют иммунные механизмы. У 85-90% пациентов обнаруживаются антитела к β -клеткам.

В этиологии сахарного диабета имеют значение внутренние (генетические, иммунные) и внешние факторы, сочетание и взаимодействие которых приводит к развитию болезни. Сахарный диабет часто развивается как наследственное заболевание в результате генетически обусловленной недостаточности функции β -клеток. Диабет может передаваться как по доминантному, так и по рецессивному пути наследования.

Причинами, приводящими к недостатку инсулина (ИЗСД), может быть:

- нарушение синтеза ДНК и РНК в β -клетках и образование молекул проинсулина и инсулина с нарушенной активностью;
- снижение чувствительности β -клеток к стимуляторам синтеза инсулина;

- прочная связь инсулина с гранулами β -клеток;
- образование антагонистов инсулина.

Развитию сахарного диабета I типа способствуют обширные повреждения поджелудочной железы, образование камней, кальцификация железы, ее кисты, склероз сосудов.

Предрасполагающие факторы развития диабета у взрослых – диета, богатая углеводами, низкая физическая активность. Длительный прием избыточного количества пищи вызывает гипертрофию β -клеток. Они вырабатывают большое количество инсулина, поступающего в кровь. Гиперинсулинемия способствует ожирению, а также развитию инсулинорезистентности тканей.

При переедании сахарный диабет развивается лишь у людей, генетически к нему предрасположенных, а также у людей с повреждением инкреторного аппарата поджелудочной железы.

Причинами ИНСД, как правило, является инсулинорезистентность тканей (аномалии либо блокада инсулиновых рецепторов, пострецепторные блоки в клетках-мишенях), а также разрушение либо инактивация инсулина его антагонистами (инсулиназой, антителами).

Для диабета II типа с относительной инсулиновой резистентностью характерно постепенное начало. Как правило, страдают люди пожилого возраста, у пациентов часто наблюдается ожирение, ускоренный атеросклероз, гипертензия.

Инсулинорезистентности способствует ожирение. Инсулин при ИНЗД препятствует липолизу и способствует ожирению. Характерна гиперхолестеролемия.

Причиной ИНСД могут быть заболевания печени. При патологических изменениях в печени все эффекты инсулина ослабляются, усиливается действие гормонов с контринсулярными свойствами.

Клинические проявления сахарного диабета

Наиболее типичные жалобы пациентов с диабетом – жажда и сухость во рту, полиурия, слабость и утомляемость, потеря трудоспособности, зуд кожных покровов.

Основной признак диабета – гипергликемия, обусловленная нарушением утилизации Гл инсулинзависимыми органами,

усилением ее образования в печени (глюконеогенез), а также повышенным гликогенолизом.

Первое проявление инсулиновой недостаточности – пониженная толерантность к Гл. Это выражается в продолжительном повышении уровня Гл в крови при приеме сахара (глюкозы) внутрь натощак в дозе 1,0 (0,5) г/кг. У здорового человека уровень Гл в крови спустя 30-60 минут после приема Гл не превышает 7,8 ммоль/л и возвращается к исходной величине через 3 часа. Спустя 2 часа он даже может быть ниже нормального уровня из-за повышенной выработки инсулина. При сахарном диабете через 2 часа после приема Гл уровень Гл в крови выше 11,3 ммоль/л, кривая уровня Гл в крови остается повышенной и через 3 часа.

Тесты толерантности к глюкозе

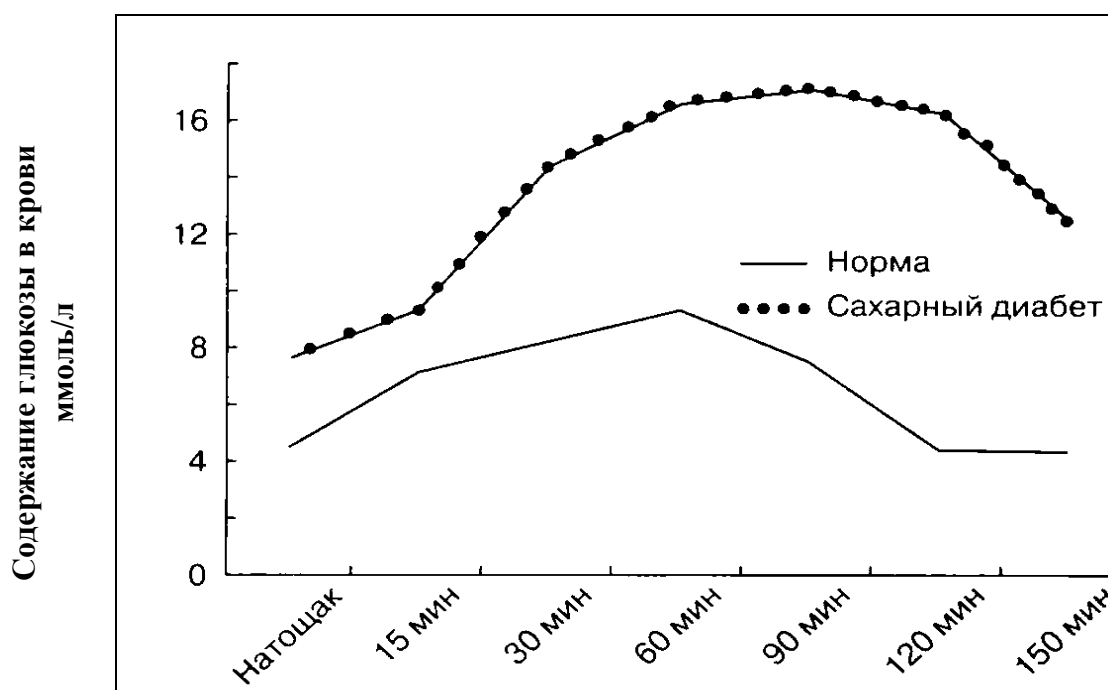
Упрощенный вариант выполнения пробы

Для подтверждения диагноза латентно протекающего СД исследуют содержание глюкозы в крови через 2 часа после приема обследуемым пищи в количестве, эквивалентном 75-100 г углеводов, или нагрузке 50-75 г глюкозы. Уровень глюкозы у здоровых лиц не должен превышать 6,7 ммоль/л.

Проба с однократной нагрузкой

Пациент получает в течение 3 дней смешанную диету, содержащую свыше 250 г углеводов в день. За 4 дня до проведения теста отменяются все медикаменты, способные влиять на метаболизм глюкозы. Пациент не должен получать пищу в течение 12 часов перед тестом. Пробы мочи, взятой у пациента натощак, исследуют на содержание глюкозы и кетоновых тел (положительный результат при исследовании тест-полоской – противопоказание для проведения пробы). Пациент выпивает раствор, содержащий 50-75 г олигосахаридов (доза назначается эндокринологом и зависит от массы тела пациента), для детей 1,5 г/кг массы тела до максимума 75 г.

Пациент остается в положении сидя в период проведения теста. Пробы крови собирают натощак, затем через 60 и 120 минут после приема глюкозы. Некоторые авторы рекомендуют взятие крови через 30, 60, 90, 120, 150 минут (рис. 9.3, табл. 9.2).



**Рисунок 9.3. – Гликемический тест
после однократной нагрузки глюкозой**
(Камышников В. С. и др., 2009)

Таблица 9.2. – Пероральный тест толерантности к глюкозе (по В. Хейлю и др., 2001)

		Натошак	Через 60 минут	Через 120 минут
		ммоль/л		
Взрослые	нормальные пределы	<5,5	<7,8	<6,7
	пограничные величины	5,5-6,7	7,8-11,1	6,7-8,3
	патологические величины	>6,7	>11,1	>8,3
Дети	нормальные пределы	<5,5	<8,6	<6,9
	для детей пограничные величины не установлены			

Проба с двойной нагрузкой (по Штаубу-Трауготту) заключается в повторном приеме глюкозы через 1 час. У здоровых второй подъем уровня глюкозы меньший, чем первоначальный, или его не будет вовсе, что отражает интенсивную продукцию инсулина. У пациентов с СД после второго введения глюкозы наблюдается столь же выраженное или более значительное повышение ее уровня (рис. 9.4).

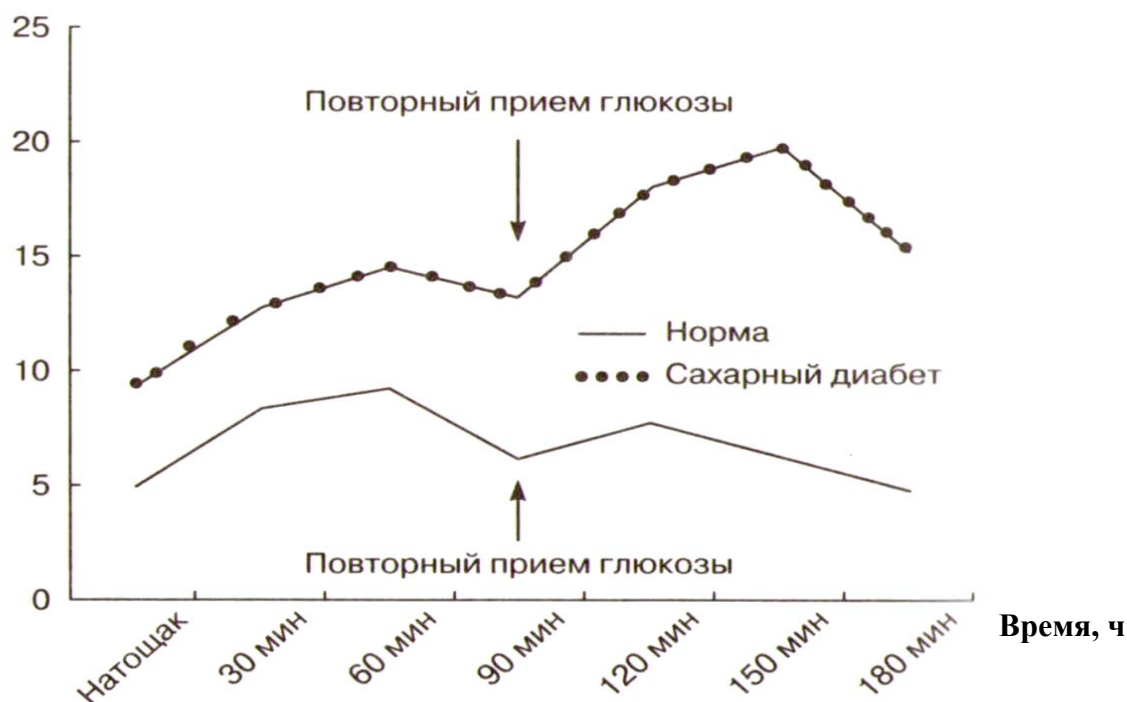


Рисунок 9.4. – Проба с двойной сахарной нагрузкой по Штаубу-Трауготту у здорового человека и у пациента с диабетом (Камышников В. С. и др., 2009)

Сахар крови, как известно, полностью реабсорбируется в почечных канальцах. Однако способность канальцевого эпителия к обратному всасыванию имеет количественный предел: так называемый «почечный порог» для Гл составляет у большинства людей 9-10 ммоль/л. При его превышении появляется **глюкозурия**. Глюкоза – осмотически активное вещество. Каждый грамм выделяющейся с мочой Гл увлекает за собой 25-40 мл воды, что ведет к обезвоживанию организма, сгущению крови и к **полидипсии** (повышенному приему воды). Появление Гл в моче может отмечаться при нормальном ее уровне в крови (**почечный диабет**). Причина глюкозурии в данном случае обусловлена поражением почечных канальцев, в которых происходит реабсорбция Гл в кровь при участии ферментативных систем.

В жировой ткани недостаток инсулина приводит к уменьшению синтеза, повышению распада триглицеридов и исхуданию. В результате в плазме крови повышается уровень свободных жирных кислот. У пациентов с сахарным диабетом II типа наблюдается ожирение.

Развившаяся недостаточность инсулина приводит к сдвигу белкового обмена в сторону преобладания катаболических процессов. Повышенный распад белков ведет к увеличению уровня свободных аминокислот, часть которых поступает в печень и превращается в глюкозу путем глюконеогенеза. Катаболизм белка способствует повышению уровня мочевины (до 25 ммоль/л), что является причиной гиперазотемии.

Вследствие нарушения белкового обмена снижена продукция защитных белков, что объясняет плохое заживление ран у пациентов с диабетом и склонность к инфекциям (пиодермия, фурункулы и др.).

При сахарном диабете резко нарушен липидный обмен. Снижен переход углеводов в другие липиды, вследствие чего развивается исхудание. Недостаток инсулина способствует повышению образования **кетоновых тел** (ацетон, ацетоуксусная, β -оксимасляная кислоты) – кетоз или кетонемия у пациентов с сахарным диабетом. У здорового человека содержание кетонных тел в крови составляет **0,08-0,46 ммоль/л**.

Кетоз обусловлен увеличением содержания в печени ацетил-КоА вследствие усиленного поступления и расщепления жирных кислот на фоне ингибирования цикла Кребса. Недостаток инсулина снижает способность мышечной ткани утилизировать кетонные тела, в то время как кетонные тела в свою очередь тормозят выработку инсулина. Кетонемии также способствует накопление «кетогенных» аминокислот (изолейцина, лейцина, валина) в результате усиленного катаболизма белка.

Ацетоуксусная и β -оксимасляная кислоты наряду с МК и ПК обуславливают ацидоз и потерю натрия и калия в результате их выведения в виде солей данных электролитов.

Для ИНЗД кетоз не характерен.

Для пациентов с сахарным диабетом характерно повышение уровня **холестерола (ХС)**. В норме уровень ХС в плазме крови составляет **3,6-6,0 ммоль/л**. Причина холестеронемии заключается в образовании в больших количествах субстратов – ацето-уксусной кислоты и ацетил-КоА вследствие нарушения их ресинтеза в высшие жирные кислоты и окисления в цикле Кребса.

Несмотря на избыток источников энергии (глюкоза, жирные кислоты, аминокислоты), инсулинзависимые органы (печень, жировая, мышечная ткань) из-за отсутствия инсулина не в состоянии утилизировать питательные вещества, в результате чего развивается энергетическое голодание клеток. Это способствует возбуждению пищевых центров, повышению аппетита, вызывает гиперфагию.

Для пациентов с ИЗСД характерно исхудание вследствие обезвоживания организма, усиленной мобилизации жиров, снижения перехода углеводов в жир и превращения белков в углеводы, значительная часть которых выделяется с мочой. Увеличение количества незэстерифицированных жирных кислот в результате липолиза способствует их переходу в жир в печени с развитием жировой дистрофии печени. Как следствие расхода белка на глюконеогенез снижается иммунная реактивность, происходит нарушение продукции антител, замедление заживления ран.

К острым осложнениям сахарного диабета относятся коматозные состояния:

- кетоацидотическая кома;
- гиперосмолярная кома;
- гиперлактацидемическая кома.

Одно из наиболее опасных осложнений сахарного диабета – **кетацидотическая кома**. Она развивается у лиц с ИЗСД. Фактором патогенеза кетоацидоза является гиперпродукция кетоновых тел.

Осложнения сахарного диабета

Факторами, способствующими развитию кетоацидоза и комы, являются: отсутствие лечения, недостаточное введение инсулина, увеличение потребности в инсулине на фоне интеркуррентных заболеваний, беременности, травмы, хирургических вмешательств, нервных или физических перенапряжений, грубых нарушений диеты, прекращения инсулинотерапии.

Кетоацидозу обычно предшествует нарастание гликемии. Нарастающая недостаточность инсулина способствует выходу K^+

и других электролитов из клетки, а гипергликемия и кетонемия способствуют повышению осмотического давления крови и внеклеточной жидкости, что приводит к дегидратации клеток.

Нарушение почечного кровотока ведет к нарастанию кетоацидоза, так как почки участвуют в регуляции КОС.

Развитию комы предшествует прогрессирующее ухудшение общего состояния, головная боль, тошнота и рвота, потеря сознания, для комы характерен запах ацетона (фруктовый) в выдыхаемом воздухе, шумное дыхание типа Куссмауля.

Осложнения сахарного диабета		
КОМЫ	АНГИОПАТИИ	
	макроангиопатии	микроангиопатии
кетоацидотическая (гипергликемическая, диабетическая)	сосудов головного мозга	нейропатии
гиперосмолярная	коронарных сосудов	нефропатии
лактацидемическая	сосудов нижних ко- нечностей (гангрена)	ретинопатии

Рисунок 9.5. – Осложнения сахарного диабета

Лактацидемическая кома характеризуется быстрым развитием вследствие накопления в крови и тканях избытка МК и вызываемого ею ацидоза. При сахарном диабете возникает ряд условий для патологической гиперпродукции МК. В условиях инсулиновой недостаточности ингибируется фермент пируватдегидрогеназа, катализирующий превращение ПК в ацетил-КоА. Избыточные количества пирувата превращаются в лактат. Активации анаэробного гликолиза и повышенному образованию лактата способствует высвобождение контринсулярных гормонов, прежде всего адреналина и СТГ. Усиленный катаболизм белков создает избыток субстратов для продукции пирувата и лактата. Значительное накопление МК приводит к ацидозу, который блокирует адренергические рецепторы сердца и сосудов, снижает сократительную функцию миокарда, в результате чего развивается тяжелый кардиогенный и дисметаболический шок.

Лактацидемическая кома развивается быстрее, чем кетоацидотическая, обычно в течение нескольких часов. Коме предшествуют тошнота, рвота, мышечные боли, боли за грудиной. Появляется сонливость, иногда – возбуждение.

Молочнокислая кома может развиваться у пациентов с сахарным диабетом, получающих в качестве сахароснижающего средства фенформин (один из бигуанидов). Предрасполагающие факторы – заболевания почек, печени, сердца, лёгких и другие состояния, при которых наблюдается гипоксия тканей. Характерны дыхание типа Куссмауля, равномерные резкие дыхательные циклы, глубокий шумный вдох и усиленный выдох. Частый пульс, снижение АД, низкая температура, сухая кожа, анурия. Глюкоза – 14-15 ммоль/л, глюкозурия и кетонурия отсутствуют. Повышен остаточный азот крови. Характерны гиперлактацидемия и гиперпирувемия.

В отличие от гиперосмолярной комы наблюдается незначительная гликемия, а в отличие от кетоацидотической комы нет кетонемии и кетонурии. Прогноз всегда тяжелый. Летальность, по разным данным, составляет от 50 до 80-90%.

Гиперосмолярная кома возникает обычно у лиц старше 50 лет. Ее отличительная особенность – высокая гипергликемия, часто превышающая 55 ммоль/л. Ведущую роль в генезе гиперосмолярной комы играет нарушение водно-электролитного обмена. Осмотическое давление плазмы повышено. Это вызывает полиурию, потерю воды, что ведет к гиповолемии, снижению почечного кровотока и клубочковой фильтрации, ухудшению перфузии тканей. Наступает обезвоживание клетки и внеклеточного пространства, повышается гликемия, развиваются натриемия, хлоремия, азотемия. Падает АД, развивается коллапс, олигурия, а затем – анурия.

У пациентов с сахарным диабетом может также развиваться **гипогликемическая кома** (табл. 9.4). Этот вид комы может развиться при передозировке глюкозы. Наиболее часто гипогликемические состояния бывают у детей, страдающих ИЗСД, что объясняется несовершенством регуляторных механизмов, обеспечивающих гомеостаз.

Таблица 9.3. – Основные биохимические показатели крови при диабетических комах

Виды ком	Глюкоза	Кетоно- вые тела	Лактат	рН плазмы, ед.	Осмоляр- ность, мосмоль/л
	ммоль/л				
Кетоацидотическая	19-33	17	10	<7,3	>N
Гиперосмолярная	55	≈N	≈N	≈N	350-500
Лактацидемическая	>N	>1,7	2,8	<7,3	≈N
Норма	3,3-6,4	1,7	0,4-1,4	7,35-7,45	185-300

Таблица 9.4. – Сравнительная характеристика кетоацидотической и гипогликемической ком

Признаки	Кетоацидотическая кома	Гипогликемическая кома
Развитие комы	обычно постепенное	быстрое, внезапное
Поведение пациента	вялость, сонливость, слабость, потеря сознания	беспокойство, возбуждение, помрачнение сознания, нарушения психики
Кожа	сухая	влажная
Состояние мышц	мышцы вялые, отмечается расслабленность мышц	дрожание мышц, судороги
Температура тела	обычно нормальная	часто ниже нормальной
Запах ацетона	резко выражен (запах моченых яблок изо рта)	нет
Пульс	плохого наполнения	замедленный, неритмичный
Дыхание	шумное, глубокое	нормальное
Язык	часто обложен, сухой	влажный
Тонус глазных яблок	понижен (глазные яблоки мягкие), сужение зрачка (миоз)	нормальный, мидриаз (расширение зрачка)
Аппетит	отсутствует (наблюдается тошнота, рвота)	часто повышен (ощущение голода)
Анализ мочи	сахар и ацетон	сахара и ацетона нет
Анализ крови: - сахар - кетоновые тела	сахар в большом количестве (гипергликемия) гиперкетонемия	содержание сахара обычно понижено (гипогликемия) содержание кетоновых тел в крови не превышает норму

Диабетические ангиопатии

Диабетические ангиопатии – это генерализованное поражение кровеносных сосудов при сахарном диабете, распространяющееся как на мелкие сосуды (**микроангиопатия**), так и на сосуды среднего и крупного калибра (**макроангиопатия**).

Диабетические ангиопатии являются распространенным осложнением сахарного диабета и наиболее частой причиной инвалидности и смертности пациентов с сахарным диабетом. В результате их развития до 80% пациентов с сахарным диабетом умирают от поражения сердечно-сосудистой системы, до 20% – теряют зрение из-за поражения сосудов сетчатки глаз.

Основными пусковыми механизмами диабетических ангиопатий являются генетические факторы и диабетические нарушения обмена веществ.

Макроангиопатиям способствует отложение липопротеинов (ЛП) в стенке сосудов и последующее развитие атеросклероза вследствие гиперхолестеролемии и повышенного содержания окисленных липопротеинов. При сахарном диабете происходит дисаилирование (потеря остатков сиаловой кислоты) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и усиление их неферментативного гликозилирования (присоединение остатков разных углеводов), в результате чего увеличивается содержание модифицированных ЛП. Липиды, сопряженные с углеводами, образуют комплексы, которые стимулируют накопление эфиров ХЛ и ТГ в макрофагах.

Изменения в мелких сосудах (артериолах, капиллярах, венах) носят специфический для диабета характер, а поражение крупных сосудов возникает вследствие развития атеросклероза.

В зависимости от преимущественной локализации микроангиопатий выделяют:

ретинопатию – поражение сосудов глазного дна;

нефропатию – патологию сосудов клубочков почек;

нейропатию – поражение сосудов нервов.

Диабетическая микроангиопатия имеет типичную патоморфологическую картину: утолщение базальной мембраны капилляров, пролиферация эндотелия и отложение в стенке сосуда

гликопротеидных ШИК-положительных веществ. Характерно уменьшение числа или полное исчезновение перицитов, которые регулируют тонус сосудов и толщину базальной мембраны. Нарушение их функции ведет к расширению просвета капилляров, микротромбозу, изменению проницаемости сосудов.

Возникновение микроангиопатий связано с гиперфункцией системы «гипоталамус-гипофиз-кора надпочечников». При стойком и длительном воздействии образующиеся гормоны оказывают повреждающее действие. Так, сосудоповреждающий эффект избытка СТГ осуществляется через активацию обмена Гл и образование спирта сорбитол. Накопление сорбитола в таких тканях, как хрусталик, аорта, нервы, может быть причиной их поражения при диабете. Избыток сорбитола является причиной гиперосмолярности стенок сосудов, способствует отеку сосудистой стенки и их повреждению.

Глюкокортикоиды повышают образование мукополисахаридов, которые откладываются в сосудах сетчатки и почек.

Избыток катехоламинов активизирует свертывающую систему крови, агрегацию тромбоцитов, повышает выброс тромбоксана, уменьшает образование простагличина, что играет роль в развитии ангиоспазма.

К поражению капилляров ведет активация ренин-ангиотензиновой системы, вызванная потерями натрия и воды.

Микроангиопатиям способствует повышенный синтез гликопротеинов в базальной мембране капилляров, что ведет к утолщению базальной мембраны, а также гликозилирование различных белков (в том числе базальной мембраны сосудов), что приводит к приобретению ею аутоантигенных свойств.

Для сахарного диабета характерна комбинированная ангиопатия, т. е. сочетание микро- и макроангиопатии с преобладанием того или иного сосудистого синдрома. Так, в молодом возрасте преобладает микроангиопатия, после 30-40 лет – макроангиопатия.

ПОЗДНИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

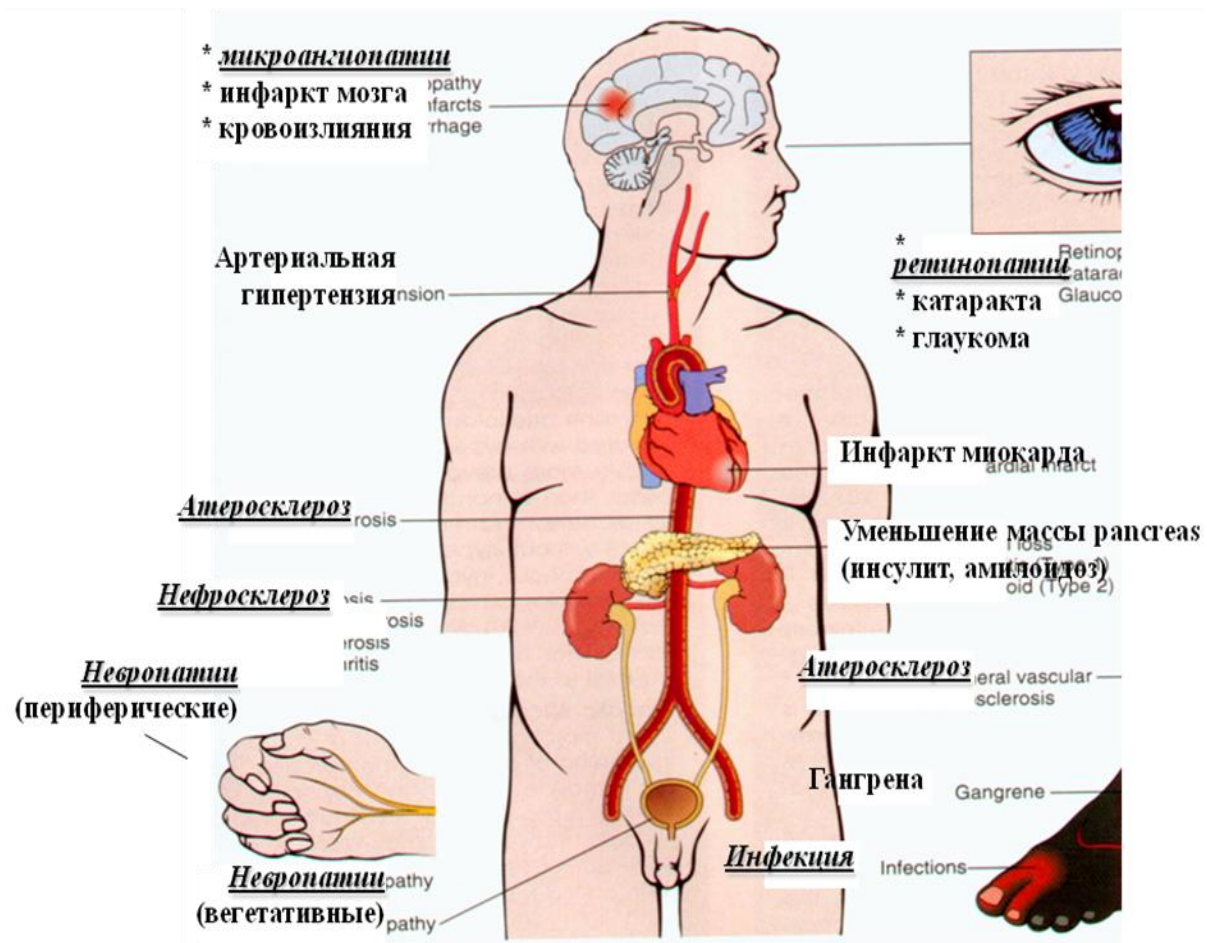


Рисунок 9.6. – Виды ангиопатий и их клинические проявления у пациентов с сахарным диабетом

9.2 Нарушения липидного обмена.

Ожирение. Атеросклероз

К липидам относятся соединения, обладающие гидрофобными свойствами и объединяемые обменными процессами: жиры (триглицериды), жирные кислоты, стерины и стероиды (холестерол), фосфолипиды, гликолипиды и другие сложные липиды, простагландины.

С патологией липидного обмена связаны: атеросклероз, желчнокаменная болезнь, ожирение и исхудание, кетоацидотическая кома при сахарном диабете, жировая дистрофия органов.

Проявления нарушений метаболизма липидов организма можно объединить в следующие группы.

Нарушение:

- 1) переваривания и всасывания пищевого жира;
- 2) межуточного обмена;
- 3) липопротеидного состава плазмы крови;
- 4) депонирования жира и обмена в жировой ткани;
- 5) обмена фосфолипидов;
- 6) обмена холестерина.

Нарушение расщепления и всасывания липидов в ЖКТ

Липиды попадают в организм главным образом в форме триглицеридов жирных кислот. **Переваривание липидов** происходит в 12-перстной кишке после их эмульгирования (образования комплексов с желчными кислотами), где под влиянием панкреатических липаз (рН 6,5) триглицериды распадаются до свободных жирных кислот (СЖК), холестериды под влиянием холестеразы (рН 6,6-8) до холестерина, фосфолипиды А и В под влиянием фосфолипазы А – до лизолецитина и жирных кислот.

Здесь из них вновь синтезируются нейтральные жиры, которые через лимфатическую систему поступают в кровь и либо транспортируются в печень, либо откладываются в жировой ткани. Жирные кислоты могут также синтезироваться заново из углеводных предшественников. Линолевую (С18:2) и линоленовую (С18:3) кислоты называют незаменимыми жирными кислотами. В клетках млекопитающих в линоленовую кислоту может включаться четвертая двойная связь и путем удлинения углеродной цепи может образоваться арахидоновая кислота (С20:4), также необходимый участник метаболических процессов.

Всасывание липидов происходит в энтероциты: жирные кислоты (ЖК) с короткими и средними цепями диффундируют в кровь, а ЖК с длинными цепями переносятся в энтероцит в виде мицелл с желчными кислотами (холеинатов).

Всосавшиеся в энтероциты после расщепления компоненты пищевого жира (жирные кислоты и глицерин) в эндоплазматическом ретикулуме ресинтезируются в триглицериды (ТГ). Им клетка передает в небольшом количестве свободный и этерифицированный холестерол (ЭХ), окутывает нежной пленкой

фосфолипидов (ФЛ) и апопротеинов А и В (апоА и апоВ₄₈). Образующиеся частички получили название хиломикронов (нацентные или новорожденные хиломикроны, ХМ), 90% из которых через грудной лимфатический проток поступают в подключичную вену, а 10% поступает в кровь воротной вены и в печень.

Причинами патологии расщепления и всасывания пищевого жира и образования энтероцитами его транспортных форм является нарушение:

- секрети поджелудочной железой липолитических ферментов при панкреатитах, опухолях и других ее заболеваниях; при использовании антибиотика неомидин сульфата, хлортетрациклина гидрохлорида;

- образования и поступления желчи в кишечник, эмульгирующей жиры и продуктов их распада (заболевания печени);

- транспорта продуктов переваривания в клетки кишечника вследствие: нарушения фосфорилирования при отравлении ядами (флоридзин, монойодуксусная кислота);

- образования частиц для транспорта липидов из клеток кишечника в лимфатические сосуды и кровотока;

- недостаток натрия (недостаточность гормонов коры надпочечников);

- избыток Ca^{2+} и Mg^{2+} ;

- недостаток холина;

- авитаминоз А и В.

Нарушение любого из этих процессов приводит к снижению поступления пищевого жира в организм и выведению его с экскрементами (**стеаторея**). Незначительное нарушение всасывания жира серьезной опасности для организма не представляет, а выраженная стеаторея через 2-3 месяца приводит к патологическим изменениям, связанным с недостатком полиненасыщенных жирных кислот и с возможным развитием диареи. При этом теряются йод, электролиты, жирорастворимые витамины, аминокислоты и другие компоненты, что может привести к кахексии, иммунной недостаточности, выраженному энергетическому дефициту и другим проявлениям.

«Феномен просветления плазмы крови»

После принятия жирной пищи плазма выглядит мутной (хилезной). Через 12 часов она просветляется. В капиллярах лёгких, жировой, мышечной ткани и селезенке под влиянием фермента эндотелиальной липопротеинлипазы (ЛПЛ, «фактор просветления») происходит расщепление триглицеридов, входящих в состав хиломикронов, до свободных жирных кислот и глицерина – **«феномен просветления плазмы крови»**.

В активации ЛПЛ принимает участие гепарин из тучных клеток, расположенных по ходу сосудов, а также апопротеин апо-С-II, входящий в состав хиломикронов. Дефицит апо-С-II является причиной одного из видов гиперлипотеинемий – хиломикронемии (см. ниже). Феномен просветления осуществляется также в жировой ткани и других органах.

Нерасщепленные хиломикроны (ремнанты хиломикронов) продолжают циркуляцию и захватываются печенью, где происходит их окончательное расщепление под влиянием печеночной липопротеинлипазы. В соединении с альбуминами в печень поступают также неэтерифицированные жирные кислоты, образовавшиеся в результате распада триглицеридов хиломикронов в сосудистом русле.

Патология межуточного обмена липидов.

Роль печени

Один из этапов липидного обмена в печени – образование липидов (эндогенных триглицеридов, фосфолипидов, холестерина, кетонных тел). За исключением витамина D все встречающиеся в организме животных стероиды (производные сложных спиртов) – холестерин (холестерол), желчные кислоты, мужские и женские половые гормоны и гормоны надпочечников – синтезируются в организме. Исходный материал для их синтеза – ацетил-КоА (рис. 9.7).

При связывании эндогенных триглицеридов **аполипопротеинами** образуются липопротеиновые комплексы очень низкой плотности – ЛОНП. Они попадают в кровь и переносятся в другие ткани, прежде всего в жировую и мышечную ткань.

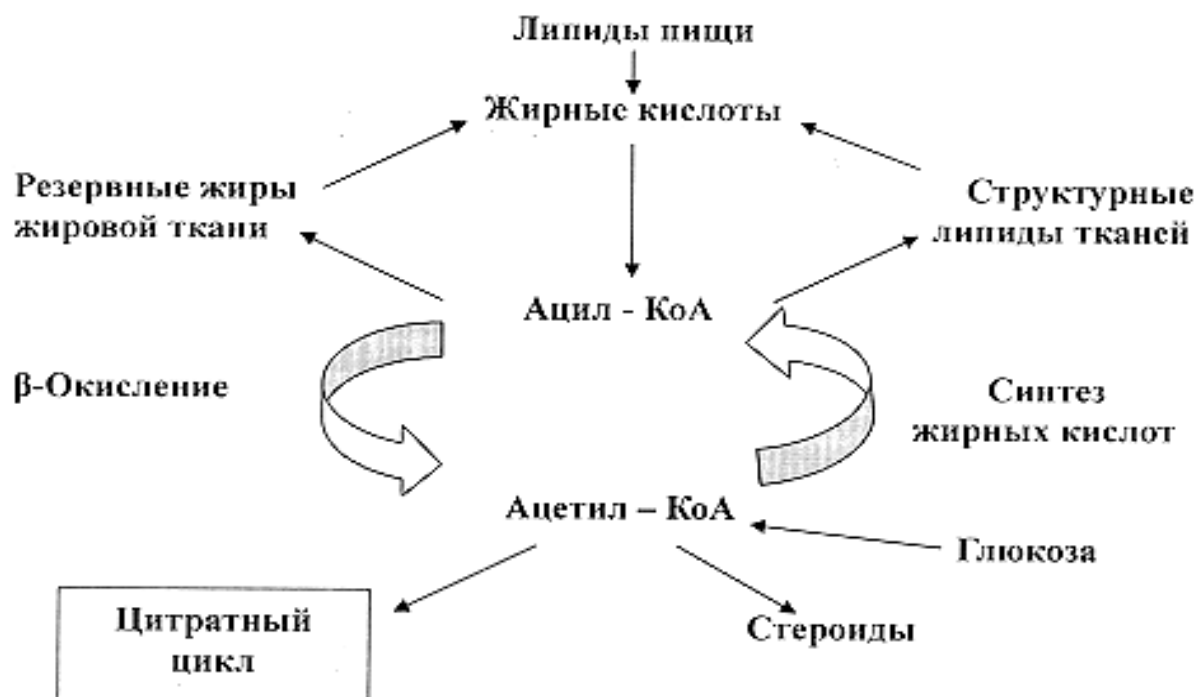


Рисунок 9.7. – Межуточный обмен липидов

Окисление жирных кислот протекает путем последовательного отщепления от молекулы жирной кислоты двууглеродного фрагмента с образованием ацетилкофермента А (ацетил-КоА) и одновременной передачей двух пар электронов в цепь переноса электронов. Образовавшийся ацетил-КоА – компонент цикла трикарбоновых кислот, судьба которого в дальнейшем не отличается от судьбы ацетил-КоА, поставляемого углеводным обменом. Таким образом, механизмы синтеза АТФ при окислении как жирных кислот, так и метаболитов глюкозы, практически одинаковы.

Если организм животного получает энергию почти целиком за счет одного только окисления жирных кислот (голодание, сахарный диабет), то скорость образования ацетил-КоА превышает скорость его окисления в цикле трикарбоновых кислот. В этом случае лишние молекулы ацетил-КоА реагируют друг с другом, в результате чего образуются в конечном счете ацетоуксусная и β-оксимасляная кислоты.

Кетоновые тела (содержание в норме 0,08-0,43 mM) поступают из печени в кровь. Во второй период голодания наряду с жирными кислотами β-гидроксибутират и ацетоацетат являются

основными энергоносителями. Ацетон, не имеющий метаболической ценности, удаляется через лёгкие. Если биосинтез кетоновых тел превышает потребности организма, они накапливаются в крови (кетонемия) и выводятся с мочой (кетонурия). Возрастание концентрации кетоновых тел вызывает изменение рН в крови (кетоацидоз). Кетонурия и кетоацидоз могут быстро привести к электролитному сдвигу (нарушению ионного гомеостаза), потере сознания вследствие развития кетоацидотической комы и опасны для жизни.

При патологии печени происходят изменения межуточного обмена липидов, проявляющиеся уменьшением β -окисления жирных кислот и образования фосфолипидов, усилением кетообразования, синтеза холестерина.

Уровень кетоновых тел достигает при длительной мышечной работе не $>0,1\text{ mM}$, при голодании – до $6,45\text{ mM}$, при сахарном диабете – до $40\text{--}50\text{ mM}$.

Лipoproteины крови. Характеристика

Все липиды, независимо от того, находятся они в свободном виде или в комплексе с другими компонентами липидов в плазме крови, связаны с белками, неэтерифицированные жирные кислоты (НЭЖК) – с альбумином, а остальные липиды образуют комплексы – липопroteины (ЛП).

Плазменные ЛП образуются и секретируются двумя видами клеток: печени и тонкого кишечника. Ядро или центр ЛП частицы содержит нейтральные липиды (ТГ) и эфир холестерина (рис. 9.8). Оно окружено оболочкой, построенной из белка и полярных ФЛ и неэтерифицированного холестерина. Белок и полярные липиды оболочки обеспечивают растворимость ЛП частицы в водной среде и возможность ее транспорта в токе крови, получение необходимых апопротеинов, отдачу холестерина.

В плазме крови человека имеются следующие классы ЛП (рис. 9.8).

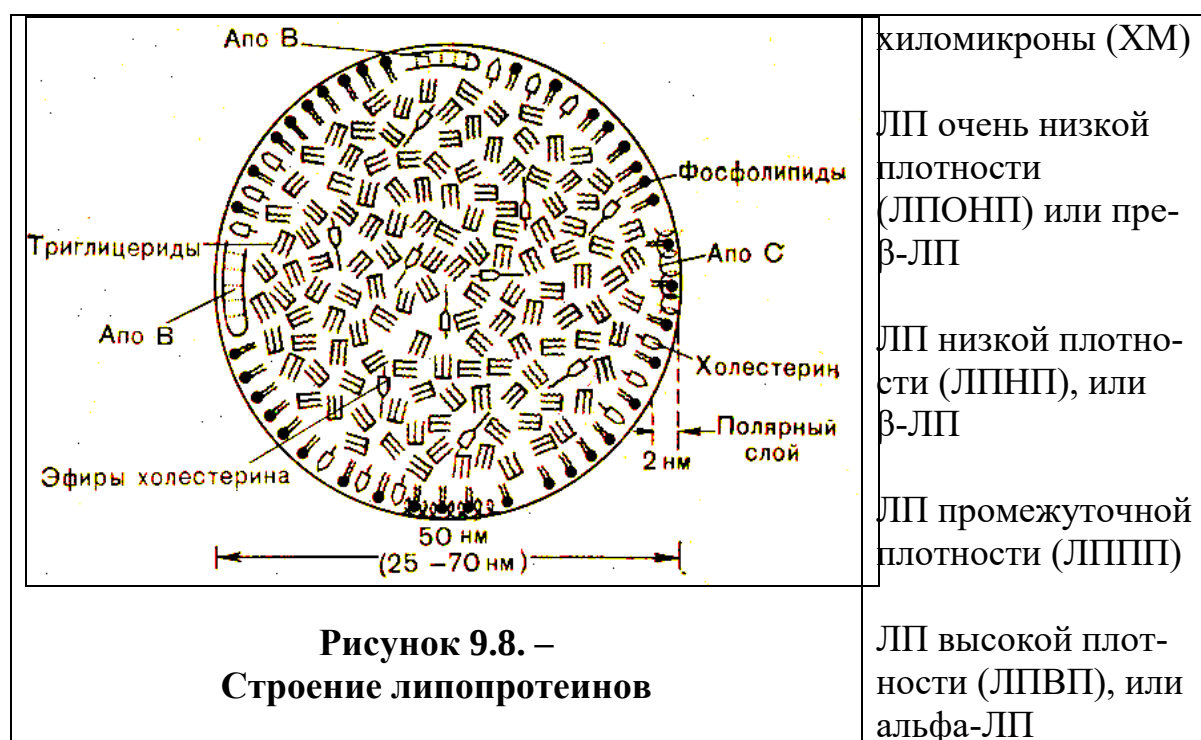
В кишечнике образуются ХМ и ЛПОНП, в гепатоцитах – ЛПОНП и ЛПВП, в плазме крови – ЛПНП и ЛПВП.

ХМ и ЛПОНП участвуют в транспорте жиров (ХМ – в транспорте экзогенных жиров, ЛПОНП – эндогенных). ЛПНП

и ЛПВП участвуют в транспорте холестерина (ЛПНП – в клетки тканей, ЛПВП обеспечивают экскрецию ХС из клеток и организма). ЛПНП содержат 40% ХС – атерогенные ЛПП, ЛПВП – антиатерогенная фракция ЛПП.

ЛПНП путем эндоцитоза поступают в клетку, захватываются лизосомами и расщепляются. В процессе захвата ЛПНП клетками тканей большую роль играет апопротеин V_{100} . Неэтерифицированный холестерол покидает лизосомы, поступает в эндоплазматическую сеть, где используется для построения клеточных мембран, может применяться для образования желчных кислот, витамина D, а также гормонов стероидной природы. Избыток свободного холестерина в клетке является для нее токсичным – нарушается проницаемость и метаболизм.

ЛПВП участвуют в перераспределении холестерина к местам утилизации, уменьшают эндоцитоз холестерина ЛПНП эндотелием аорты, регулируют содержание свободного ХС в желчи, являются депо апопротеина С-II, участвующего в активации ЛПЛ.



**Рисунок 9.8. –
Строение липопротеинов**

Таблица 9.5. – Распределение липидов и белков в липопротеинах

Компонент	ХМ	ЛПОНП	ЛППП	ЛНП	ЛПВП
Триглицериды	85%	55%	26%	10%	8%
Белок	2%	9%	11%	20%	45%
Тип апопротеина	В, С, Е	В, С, Е	В, Е	В	А, С, Е
Холестерол	1%	7%	8%	10%	5%
Эфиры холестерина	2%	10%	30%	35%	15%
Фосфолипиды	8%	20%	23%	20%	25%

Антиатерогенные свойства ЛПВП связаны с **наличием** фермента лецитин-холестерол-ацилтрансферазы (ЛХАТ), этерифицирующего холестерол, улавливаемый этими частицами, что обеспечивает извлечение новых порций неэтерифицированного **холестерола** из клеток и его экскрецию из организма через желчь и кишечник. Активатором ЛХАТ является апо-А-1. В плазме крови человека обнаружены ЛПВП с апо-А и ЛПВП с апо-Е, причем соотношение ЛПВП с апо-А и Е составляет 7:1. ЛПВП обеспечивают передачу на другие ЛП необходимых им апопротеинов и фосфолипидов.

Гиперлипопротеинемии

По классификации Фридериксона и соавторов, одобренной в 1980 г. ВОЗ, все первичные гиперлипопротеинемии подразделяются на 5 типов в зависимости от преобладания тех или иных фракций. В настоящее время эта классификация дополнена (табл. 9.6).

Таблица 9.6. – Гиперлипопротеинемии (классификация по Фридериксону (1967) в модификации ВОЗ)

Тип гиперлипопротеинемии	Причины	Последствия
I. Гиперхиломикронемия	дефицит ЛПЛ, апо-С-II	медленный клиренс хиломикронов, низкий уровень ЛНП и ЛВП, отложение ХМ в печени, селезенке, ксантомы; лечится диетой со сниженным содержанием сложных углеводов и жиров, нет повышенного риска ишемической болезни сердца

Тип гиперлипид-протеинемии	Причины	Последствия
IIa. Гиперβ-ЛПП	дефицит апо-В-100, рецепторов к апо-100, ЛХАТ	атеросклероз, ИБС, инсульт
IIb. Гипер β-ЛПП, гиперпре β-ЛПП	дефицит апо-В-100, рецепторов к апо-100, ЛХАТ+ ЛПЛ или рецепторов ЛПЛ	атеросклероз, ИБС, инсульт
III. Дисβ-ЛПП (семейная дисбета-липидпротеинемия, болезнь удаления остатков липопротеинов, общая бета-болезнь)	дефицит апо-Е	атеросклероз, ИБС, инсульт, ксантомы
IV. Гиперпре β-ЛПП, семейная гипертриацилглицеро-лемия	сахарный диабет II типа, прием прогестерона	ожирение
V. ГиперХМ и гиперпре β-ЛПП, семейная гиперлипид-протеинемия	причина неизвестна	ожирение
Семейная гиперальфа-липидпротеинемия	повышенный уровень ЛВП	редкое состояние, которое благотворно влияет на здоровье и продолжительность жизни

Ожирение

Одной из особенностей метаболизма липидов в организме является их способность к накоплению. Жировая ткань не является инертным депо жира, в ней происходят интенсивные процессы обмена. Она обильно иннервирована, снабжена кровеносными капиллярами и способна не только поглощать жирные кислоты и триглицериды из крови, но и возвращать их обратно по мере потребности на энергетические нужды организма. Функцию физиологического депонирования нейтральных жиров в организме выполняют адипоциты в подкожной жировой клетчатке, сальнике, жировых капсулах органов и т. д.

Количество жировых клеток у взрослых – величина постоянная. Нарушение депонирования жира в жировых депо может проявляться в виде ожирения либо исхудания.

Ожирение – нарушение обмена веществ с избыточным отложением жира в жировой ткани.

У детей при перекармливании в первые годы жизни количество адипоцитов может увеличиться в 2-3 раза. При **гиперпластическом** ожирении происходит увеличение количества адипоцитов до 9×10^{10} (в N – 3×10^{10}).

Взрослые, у которых ожирение развилось в детском возрасте, имеют увеличенное число жировых клеток и увеличенное количества жира на одну клетку (1,1-1,6 мкг против 0,6 мкг в норме) – **гипертрофическое ожирение**.

$$\text{Индекс массы тела} = \frac{\text{масса тела (кг)}}{\text{рост (м}^2\text{)}}$$

В норме ИМТ = 18,5-24,9.

Таблица 9.7. – Патология индекса массы тела (ИМТ)

Патология ИМТ	ИМТ, кг/м ²	Описательная оценка
Дефицит массы тела	менее 18,5	
Норма	18,5-24,9	
Избыточная масса тела	25-29,9	
Ожирение I степени	30-34,9	«степень зависти окружающих»
Ожирение II степени	35-39,9	тучность – «степень улыбки окружающих»
Ожирение III степени	>40	болезненная тучность – «степень сочувствия окружающих»

Об ожирении можно судить по объему талии (ОТ) и объему бедер (ОБ). Согласно классификации ВОЗ, для диагностики абдоминального ожирения используют окружность талии (более 102 см у мужчин и более 88 см – у женщин).

Для абдоминального ожирения ОТ/ОБ у мужчин – более 0,9, для женщин – более 0,8.

Ожирение – наследственная болезнь. Если у одного из родителей ожирение – у детей оно будет наблюдаться в 40% случаев, а если у обоих родителей – в 80% случаев.

Ожирение способствуют развитию сахарного диабета второго типа, гипертонической болезни, атеросклероза, ишемической болезни сердца, желчнокаменной болезни, жировой инфильтрации печени, артрозам, спондилезу.

Неблагоприятным для развития сахарного диабета, сердечно-сосудистых осложнений является центральный (абдоминальный) тип ожирения, при котором жир преимущественно накапливается в брыжейке и сальнике. Иммунодепрессия, наблюдающаяся при ожирении, снижает устойчивость организма к инфекционным агентам и повышает вероятность развития опухолей. Развивается гиповентиляция лёгких, снижается сократительная способность миокарда.

Виды ожирения

Согласно современным представлениям, патогенез ожирения сводится к стойкому дисбалансу между приходом и расходом энергии; избыточному потреблению пищи на фоне хронической гипокинезии – **алиментарное ожирение**. Имеют значение нарушения межуточного обмена: повышенная способность к образованию жира из углеводов, отложение в жировых депо, снижение обмена в них жира, затруднение мобилизации жира из тканей.

К тучности ведет несбалансированный рацион питания: потребление высококалорийной пищи с избытком углеводов или жиров. Неблагоприятно двухразовое питание с преобладанием потребления большей части суточного рациона в вечерние часы, злоупотребление специями, соленой пищей и другими средствами, повышающими аппетит. Частое возбуждение вкусовых окончаний рецепторов полости рта рефлекторно повышает возбуждение пищевого центра. Это может быть при приеме пряностей с пищей, при частном пробовании пищи (повара, кондитеры). Повышение чувствительности пищевого центра может сохраняться у людей при переходе от более тяжелого физического труда к легкому, а также с возрастом. Вначале развивается полнота, потом переходящая в ожирение.

Церебральное, гипоталамо-гипофизарное ожирение. Причиной ожирения может стать нарушение функции вентро-медиальных и вентро-латеральных ядер гипоталамуса, отвечающих за чувство сытости и голода, соответственно. Основной активатор вентро-латеральных ядер – нейропептид Y, в то время как тормозное влияние оказывают лептин, холецистокинин и др.

Разрушение вентро-медиальных ядер или активация вентро-латеральных способствует формированию чувства голода и полифагии.

Диэнцефальное ожирение. При разных повреждениях диэнцефальной области развивается ожирение в связи с торможением функции симпатической нервной системы, что вызывает задержку выхода жира из депо и развитие ожирения без нарушения аппетита. В данном случае ожирение часто сочетается с гипогонадизмом (синдром Фрелиха).

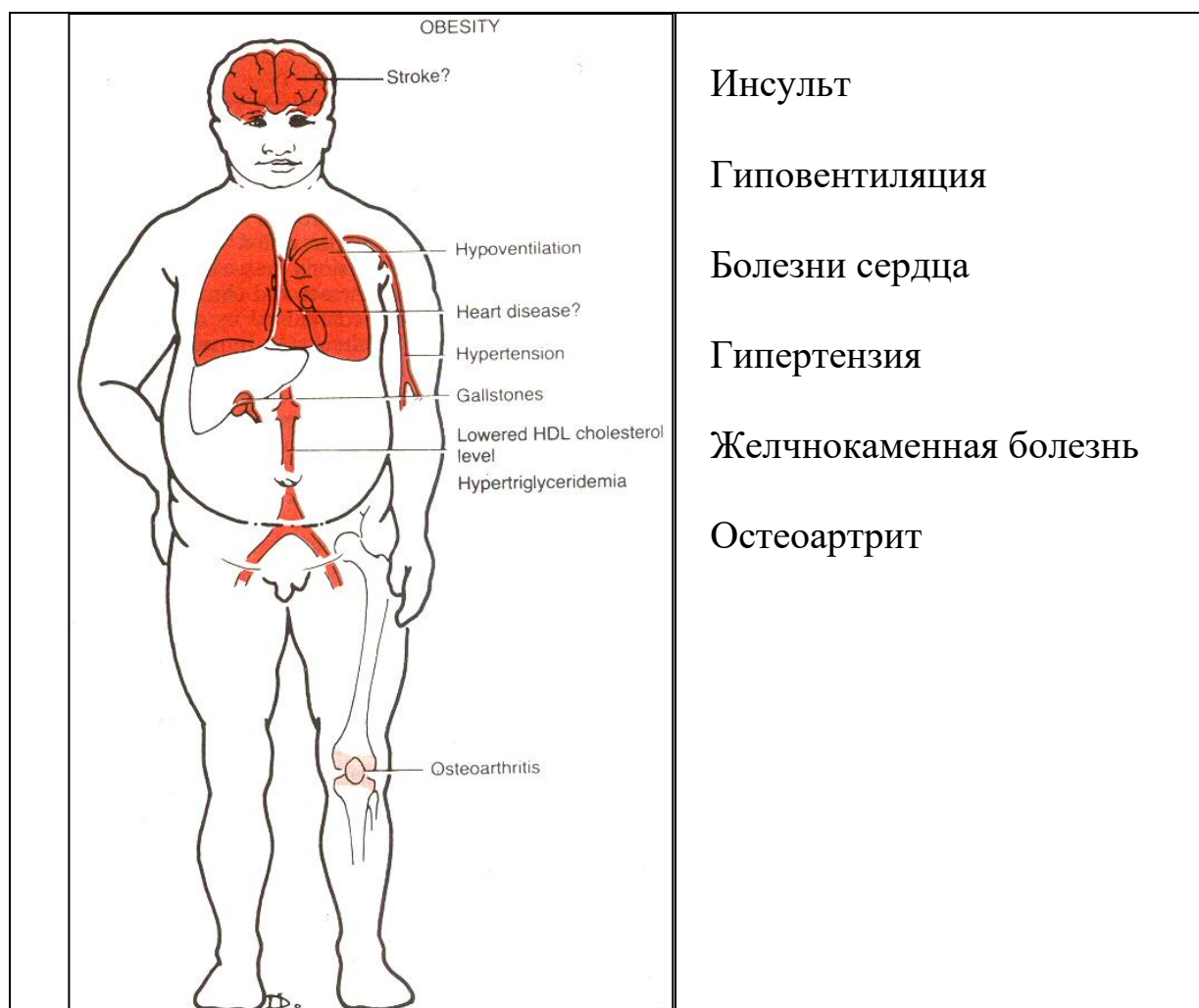


Рисунок 9.9. – Последствия ожирения

Эндокринно-обменное ожирение. Ожирению способствуют повышенная продукция АКТГ, глюкокортикоидов, инсулина. Глюкокортикоиды тормозят липогенез, но, стимулируя островковый аппарат, пентозный и гликолитический циклы, способствуют развитию ожирения. Их избыточная продукция отмечается при болезни Иценко-Кушинга.

Ожирению также способствует снижение жиромобилизующих гормонов – половых (гипогенитальное ожирение), тироксина (гипотиреозное), адреналина и др. Гиперсекреция альдостерона способствует задержке натрия и воды, увеличивая массу тела и уменьшая использование жиров на эндогенный синтез воды.

Значимым шагом в исследовании причин ожирения стало открытие в 1994 г. гормона лептина, продуцируемого жировой тканью. При повышении уровня лептина потребность в потреблении пищи снижается.

Нарушение обмена холестерина

Холестерол (ХС) – соединение стероидной природы, нерастворимое в воде и растворимое в жирах и желчных кислотах.

Холестерол поступает в организм из двух источников – с пищей и за счет эндогенного синтеза, причем большая часть ХС синтезируется в печени. Источниками ХС в организме являются продукты питания – 0,5 г/сут (мозг, жир печени палтуса, трески, яичный желток, зернистая икра, печень, почки), до 1 г/сут синтезируется (80% – в печени, 10% – в тонком кишечнике, 5% – в коже). При поступлении с пищей 2-3 г ХС его синтез в организме почти прекращается.

В тканях содержится 140 г ХС, в желчных кислотах – 5 г (70%) ХС этерифицировано (эфиры олеиновой и линолевой кислот). Коэффициент этерификации $\frac{ЭХ}{Х_{общ}}$ составляет 0,6-0,8. ХС является незаменимым компонентом мембран всех клеток организма, источником образования биологически активных веществ: стероидных гормонов, витамина D, желчных кислот.

Как отмечено выше, нормальное содержание ХС составляет 3,6-6,2 ммоль/л. Главное место синтеза и окисления ХС – печень. Клетки ее выполняют роль центральной диспетчерской в распределении ХС в организме. Включение в пищу полиненасыщенных

жирных кислот приводит к снижению ХС в крови, а избыток жира и углеводов способствует повышению его содержания. Биосинтез ХС начинается с ацетил-КоА. ХС используется в синтезе **желчных кислот**, встраивается в клеточные мембраны, депонируется в жировых каплях в составе эфиров жирных кислот. Остальная часть ХС поступает в кровь в составе липопротеиновых комплексов (ЛОНП) и переносится в другие ткани. Печень способствует обмену ХС благодаря участию в расщеплении липопротеиновых комплексов (ЛПВП, ЛПНП, ЛПНН), содержащих ХС и его эфиры с жирными кислотами.

Выводится ХС в неизмененном виде или после превращения в желчные кислоты. Поставляют его в клетки тканей ЛПНП, а извлекают ЛПВП.

С нарушением обмена ХС в организме связано возникновение и развитие такого распространенного заболевания, как атеросклероз и желчнокаменная болезнь.

Таблица 9.8. – Основные клинико-биохимические показатели крови, характеризующие состояние липидного обмена

Показатель	Нормы в системе СИ
Липиды общие	4,0-8,0 г/л
Триглицериды натощак	$\leq 2,3$ ммоль/л (<250 мг%)
Фосфолипиды	7,75-18,09 ммоль/л
Холестерол ЛПВП	0,70-2,54 ммоль/л
α -ЛП, ЛПВП ₁₂₃ , мужчины	2,572-4,188 г/л
α -ЛП, ЛПВП ₁₂₃ , женщины	3,12-4,56 г/л
бета-ЛП, ЛПНП, мужчины	2,572-4,188 г/л
Бета-ЛП, ЛПНП, женщины	2,13-3,51 г/л
Холестерол рекомендуемый	3,9-5,2 ммоль/л (<200 мг%)
Холестерол пограничный	5,2-6,76 ммоль/л
Холестерол высокий	>6,76 ммоль/л
Кетоновые тела	0,08-0,46 ммоль/л

Атеросклероз

Атеросклероз – заболевание, характеризующееся появлением атеросклеротических бляшек на внутренней поверхности сосудистой стенки.

Атеросклероз приводит к возникновению гипертонической болезни, лежит в основе сосудистых поражений при сахарном диабете, приводя к возникновению инсультов, инфарктов миокарда, гангрены нижних конечностей.

Атеросклероз чаще развивается при избытке ХС, а иногда и при нормальном его содержании в крови. В естественных условиях постоянно идет процесс проникновения липопротеинов (поставщиков ХС) в слои стенки артерий по межэндотелиальным пространствам и путем пиноцитоза.

Гиперхолестеролемиа, а точнее гиперлипопротеинемия, обусловленная повышенным содержанием атерогенных форм липопротеинов, способствует активизации липидной инфильтрации сосудистой стенки.

Для оценки этой стороны транспортных механизмов липидов важно знание не общего ХС в циркулирующей крови, а соотношение его содержания в ЛПВП и ЛПНП. В молодом возрасте это соотношение составляет около единицы, в пожилом – данный показатель уменьшается и снижение его до 0,4 свидетельствует о резком повышении риска развития атеросклероза.

Как отмечено выше, липопротеины можно подразделить на атерогенные липопротеиды (ЛПНП и ЛПОНП) и антиатерогенные липопротеиды (ЛПВП).

Наиболее простой и высокоинформативный показатель атерогенности – **холестероловый коэффициент**.

$$\text{ХК} = \frac{\text{ХС} - \text{ХС ЛПВП}}{\text{ХС ЛПВП}}$$

Идеальным он является у новорожденных (не более 1,0), 2,5 – у здоровых мужчин и 2,2 – у женщин 20-30 лет. В 40-60 лет без клинических проявлений атеросклероза он составляет 3,0-3,5.

Ишемическая болезнь сердца и атеросклероз сосудов головного мозга могут развиваться без избыточного содержания ХС

в крови. Это бывает в случаях повышенного содержания липопротеина (а) – окисленного липопротенина, способного взаимодействовать с компонентами свертывающей системы крови и повышать активность макрофагов, участвующих в липидной инфильтрации стенки сосудов.

Согласно современным представлениям, значительную роль в патогенезе атеросклероза играет дисфункция эндотелия. Поврежденный эндотелий вырабатывает факторы релаксации сосудов (оксид азота, простациклин, эндотелиальный гиперполяризующий фактор), которые также обладают антиадгезивными и антиагрегационными в отношении лейкоцитов и тромбоцитов эффектами, а также обеспечивают антиатерогенный эффект. Недостаточное образование этих веществ при повреждении эндотелия либо при его дисфункции способствует отложению холестерина в стенку сосудов даже при нормальном содержании холестерина в плазме крови. Повреждение эндотелия, дисфункция эндотелия может быть вызвана различными факторами. Гиперхолестеролемиа – один из факторов, способствующий развитию дисфункции эндотелия.

Одна из причин дисфункции эндотелия – увеличение содержания гомоцистеина в крови. Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, образующаяся при метаболизме метионина в результате реакции трансметилирования. Ее содержание в плазме крови составляет 5-15 мкмоль/л.

Причинами гомоцистеинемий выступают дефицит фолатов, витаминов В₆, В₁₂, недоедание, алкоголизм, курение, почечная недостаточность, лекарственные препараты: кортикостероиды, циклоспорин, карбамазепин.

Таблица 9.9. – Шкала оценки вероятности развития атеросклероза (ИБС, инсультов)

Показатель		Степень риска		
		высокая	умеренная	низкая
Общий ХС (mM)		>6,2	5,68-6,20	<5,68
ХС ЛПВП (mM)	мужчины	<1,0	1,0-1,3	>1,3
	женщины	<1,3	1,30-1,55	>1,55

Показатель	Степень риска		
	высокая	умеренная	низкая
ТГ (г/л)	>2,15	1,60-2,15	<1,25
Тип ДЛ	IIa, IIb, III, IV	V, гипо-α	I, гипер-α, гипо-β
Частота развития ИБС, инфаркта миокарда и др.	в 4-5 раз выше	в 2 раза выше	

Факторы риска атеросклероза

Факторы риска атеросклероза подразделяются на управляемые и неуправляемые.

Управляемые факторы риска: дислипидемия, ожирение, курение, гиподинамия, злоупотребление алкоголем, артериальная гипертензия, стресс.

Неуправляемые факторы риска: сахарный диабет, наследственность, пол, возраст, гиперкоагулянтная активность крови.

Мужчины заболевают атеросклерозом чаще и на 10 лет раньше, чем женщины. После наступления менопаузы частота развития у женщин сравнивается с частотой у мужчин. Развернутая клиника развивается обычно в 60-70 лет.

Развитие атеросклероза включает три основные стадии:

- эндотелиального повреждения;
- повреждения интимы;
- интимо-медийного поражения.

Стадия эндотелиального повреждения характеризуется альтерацией эндотелия, адгезией лейкоцитов и тромбоцитов.

Стадия повреждения интимы характеризуется миграцией моноцитов в интиму и превращение их в макрофаги; фагоцитозом липидов макрофагами и гладкомышечными клетками, образованием пенистых клеток, синтезирующих гликозаминогликаны, протеингликаны, коллаген, эластин и др., формирование фиброзной капсулы.

В стадию интимо-медийного поражения происходит отложение кальция, нарушение кровотока, разрыв капсулы, кровотечения, освобождение прокоагулянтов, тромбоз, эмболия, аневризмы сосудов.

Выделяют следующие **типы течения атеросклероза**:

- гиперлипидемический – характеризуется повышением ХС, ТГ;
- липоперекисный – характеризуется увеличением коэффициента перекиси липидов/липиды;
- метаболически-латентный вариант характеризуется повышением проницаемости артериальной стенки.

Профилактика и лечение атеросклероза малоэффективны и могут решаться только путем комплексного подхода. В основу должны быть положены пропаганда научно обоснованного здорового образа жизни, включая обязательное знание каждым человеком основ рационального питания, привитие навыков физической культуры, безусловный отказ от вредных привычек (употребление алкоголя, курение, избыточное питье крепкого чая и т. п.).

Необходимо добиваться достижения нормальной массы тела и АД. Каждый взрослый человек с избыточным весом обязан помнить, что с возрастом из-за снижения метаболизма липидов увеличивается их отложение в жировой ткани, а холестерина – в сосудах. Снизить его отложение могут физическая нагрузка и ежедневное употребление в пищу овощей и фруктов. Они содержат β -ситостерины, способные выводить холестерол из кишечника и уменьшать его всасывание, а, следовательно, снижать содержание в крови.

В медикаментозной терапии необходимо применение средств, снижающих гиперхолестеролемию путем уменьшения всасывания, торможения синтеза холестерина, увеличение в крови уровня ненасыщенных жирных кислот, лецитина и др.

Новым в профилактике атеросклероза является употребление в пищу мяса морских животных, рыбьего жира, рыбы, в которых содержатся высокие количества **эйкозапентаеновой, докозагексаеновой кислот**. Эти полиненасыщенные кислоты обладают высокой биологической активностью. Они существенно снижают содержание ХС и ЛПНП, снижают агрегацию тромбоцитов, вязкость крови, улучшают реологию крови, липидный обмен мембран эритроцитов и тромбоцитов. Малые дозы аспирина блокируют только синтез тромбоксана А, что лежит в основе снижения вероятности тромбоза и его осложнений.

«Золотые» правила диеты для профилактики атеросклероза:

- уменьшить потребление жиров (не более 55 г в день);
- резко уменьшить употребление насыщенных жирных кислот: животные жиры, сливочное масло, сметана, сливки, яйца, колбаса;
- увеличить употребление продуктов, обогащенных ПНЖК (жидкие растительные масла, рыба, птица, морские продукты);
- снизить потребление сахара; углеводы (300 г в день) должны быть представлены богатыми балластными веществами (зерновой хлеб, проросшие зерна пшеницы, смеси Musli), овощами, картофелем, рисом (кроме кокосовых орехов, оливок, авокадо);
- обеспечить поступление до 85 г белка в день в виде рыбы, домашней птицы;
- общее количество ХС в день не должно превышать 150 мг. Наиболее богаты ХС яичный желток (250-300 мг), мозг (2,3 г/100 г продукта), сливки, сметана, сливочное масло, твердые сыры (30-70% жира), плавленые сыры, кокосовое масло, шоколад.

Кроме атеросклероза дефицит полиненасыщенных жирных кислот приводит к возникновению желчнокаменной болезни, изъязвления ЖКТ; нарушению сперматогенеза. Патогенез этих заболеваний обусловлен также нарушением образования простагландинов.

9.3 Голодание. Патология белкового обмена. Патология обмена нуклеопротеинов

Голодание

«Лучшая приправа к пище – голод»
Сократ

Пищевое голодание – результат недостаточного или полного прекращения поступления пищи, а также при нарушении переваривания и всасывания пищевых веществ. Выраженная пищевая недостаточность в большинстве развитых стран встречается редко, хотя в определенной степени может наблюдаться у немощных или пожилых людей, в группах с особыми потребностями.

ми в питании (дети, беременные или кормящие женщины, больные и выздоравливающие, алкоголики), а также у лиц, потребляющих ограниченное количество пищи по желанию, болезни или в силу необходимости.

Как физиологическое явление голодание имеет широкое распространение в природе – во время зимней (и летней) спячки у ряда млекопитающих, при холодовом оцепенении у рептилий, рыб и др., сочетаясь с глубоким торможением жизнедеятельности и с резким снижением интенсивности обмена веществ, позволяя длительно поддерживать жизнь при ничтожных тратах энергии в периоды года, неблагоприятные для активного образа жизни. Временное голодание связано с биологически выработанными специальными видовыми реакциями приспособления организмов. В процессе эволюции у человека сформировалась и генетически закрепились способность переносить относительно длительные периоды голодания.

Первые научные сведения по проблеме голодания связаны с экспериментальными работами В. В. Реньо и Ж. Рейзе (Франция), В. Шмидта, К. Фойта, М. Рубнера (Германия), в России – В. А. Манассеина. Большое значение имели выполненные в 80-90-х гг. XIX в. работы В. В. Пашутина и его учеников (П. М. Альбицкий, А. В. Репрев, П. П. Авроров, А. А. Лихачев и др.), а также более поздние исследования ученых школы Ф. Бенедикта (США).

Различают следующие **типы голодания**:

- *полное* – при полном отсутствии пищи, но с приемом воды;
- *абсолютное*, если отсутствует прием пищи и воды;
- *неполное голодание* (недоедание) – недостаточное по отношению к общему расходу энергии (в данных условиях) питание;
- *астичное*, или качественное, голодание (неполноценное, или одностороннее, питание) – недостаточное поступление с пищей одного или нескольких пищевых веществ при достаточной энергетической ценности; выделяют белковое, липидное, углеводное, минеральное, водное, витаминное частичное голодание.

Разграничение неполного и частичного голодания затруднительно, поскольку недоедание обычно сочетается с нарушением состава пищи. Частичное голодание наблюдается только в экспериментальных условиях.

Самый тяжелый вид голодания у людей – полное голодание без приема воды (абсолютное), приводящее к гибели организма в течение 4-7 суток при явлениях обезвоживания и интоксикации.

При полном голодании, но с поступлением воды (количественное, или общее, голодание) отмечены случаи продолжения жизни человека дольше 70 суток. При полном голодании жизнь поддерживается за счет утилизации в процессах обмена выработки энергии имеющихся запасов питательного материала (липиды, углеводы) и продуктов, освобождающихся при постепенной атрофии части собственных тканей организма. Общее образование энергии в течение периода голодания постепенно понижается в соответствии с падением массы тела, но при расчете на единицу массы образование энергии, снижаясь на 20% вначале, затем мало изменяется в течение всего оставшегося периода голодания, в связи с чем регуляторные механизмы продолжают функционировать почти до периода агонии. Поэтому все условия, повышающие метаболизм (мышечная деятельность, понижение окружающей температуры, ведущее к увеличению теплопродукции, перегревание организма, обезвоживание, гормональная активация обмена и др.), ускоряют гибель при голодании.

Молодые растущие животные и дети погибают при голодании быстрее, чем взрослые. Суточные потери массы новорожденных при голодании в 2-3 раза больше, чем у более старших детей, что объясняется как меньшими размерами тела, так и менее совершенной регуляцией метаболизма. Обычно чем больше запасы жировой ткани, тем дольше организм может переносить голодание, при этом, однако, большое значение имеют индивидуальные особенности. Мужчины переносят голодание тяжелее женщин.

В развитии полного голодания различают три периода:

- 1) период начального приспособления – длится 1-2 дня;
- 2) период относительно равномерного расходования собственных белков, энергетических субстратов и приспособления организма к жизни в условиях голодания («стационарный» период, наиболее длительный);
- 3) «терминальный» период, длящийся последние 3-5 дней, заканчивающийся комой и смертью, предагональные нарушения обмена и функций организма.

В первом периоде голодания основной обмен несколько снижается, дыхательный коэффициент близок к единице, что свидетельствует о включении углеводов в метаболизм. За первые сутки исчерпываются запасы гликогена, концентрация инсулина в крови снижается в 10-15 раз по сравнению с периодом пищеварения, концентрации глюкагона и кортизола увеличиваются. В результате изменения гормонального статуса и действия внутриклеточных механизмов регуляции нарастает скорость мобилизации жиров и глюконеогенеза. Содержание глюкозы в крови уменьшается до нижних пределов нормы (3,3 ммоль/л), на этом уровне поддерживается и в последующие периоды голодания (за счет глюконеогенеза).

Второй период голодания связан с продолжительной мобилизацией жиров. Концентрация жирных кислот в крови увеличивается в 3-4 раза по сравнению с постабсорбтивным состоянием, уровень кетонных тел в крови через неделю голодания – в 10-15 раз. При такой концентрации ацетоуксусная кислота активно декарбоксилируется с образованием ацетона, который выводится с выдыхаемым воздухом и через кожу: уже на 3-4-й дни изо рта и от кожи голодающего исходит запах ацетона.

Энергетические потребности мышц и большинства других органов удовлетворяются за счет жирных кислот и кетонных тел. При низком уровне инсулина глюкоза в мышечные клетки не проникает, потребителями глюкозы являются инсулиннезависимые клетки, прежде всего – мозга, но в этой ткани энергетика частично обеспечивается кетонными телами. Глюконеогенез продолжается за счет распада тканевых белков.

Интенсивность обмена веществ в целом снижена: через неделю голодания потребление кислорода уменьшается примерно на 40%, происходит торможение окислительных процессов в митохондриях и угнетение окислительного фосфорилирования с образованием АТФ, т. е. развивается гипоэнергетическое состояние. Снижается превращение ацетил-КоА в цикле трикарбоновых кислот, в связи с этим он включается в синтез холестерина через образование гидроксиметилглутарил-КоА и ацетонных тел, поэтому у голодающих отмечено накопление холестерина. Дыхательный коэффициент снижается за счет участия липидов

в метаболизме, потери которых определяют характерный внешний вид голодающих (обилие кожных складок на животе, конечностях, шее, грудной клетке).

Выделение азота с мочой, сниженное на 2-3-й дни, к 5-6 суткам возрастает, но держится на уровне 5,0 г мочевины в сутки (норма – 25-30 г) в течение нескольких недель, что соответствует отрицательному азотистому балансу с расщеплением примерно 20-25 г собственных тканевых белков в сутки. Активность глюконеогенеза уменьшается, в этой фазе голодания основным источником энергии для головного мозга становятся кетоновые тела. Если в это время голодающему вводить аланин или другие гликогенные аминокислоты, уровень глюкозы в крови увеличивается, а концентрация кетоновых тел уменьшается.

При продолжении голодания нарастает атрофия органов (рис. 9.10): масса жировой ткани уменьшается на 97%, селезенки – на 60%, печени – на 50%, тестикул – на 40%, мышц – на 31%. В наименьшей степени снижается масса сердечной мышцы и мозга – на 3-4%.

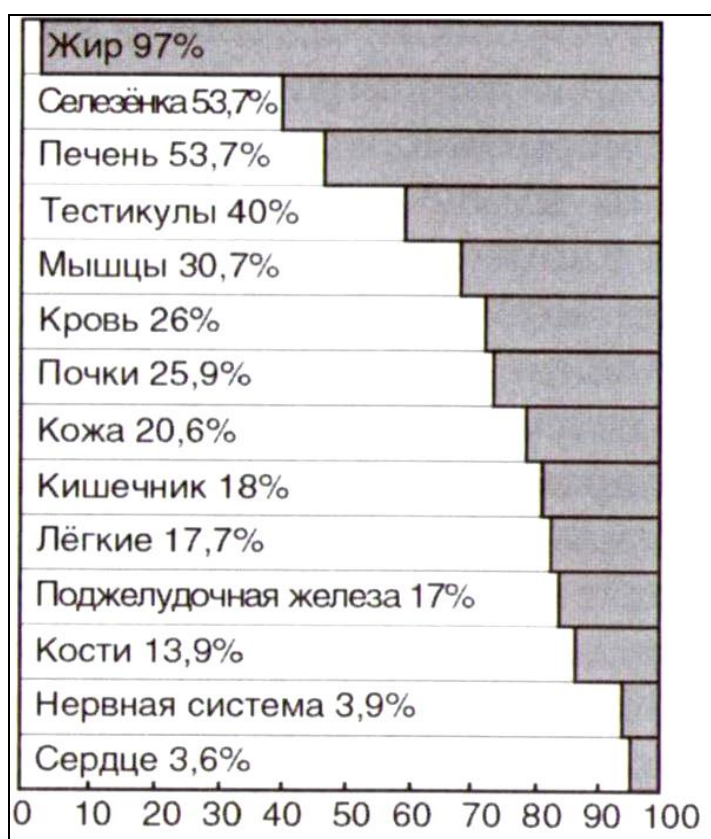


Рисунок 9.10. – Потеря массы органа при полном голодании

Сохранение массы этих жизненно важных органов обусловлено адаптационными биологическими механизмами. Распад тканевых нуклеопротеинов вызывает повышенное выделение мочевой кислоты с мочой, а также усиленную экскрецию солей калия, кальция, фосфора.

Указанные особенности метаболизма у голодающих сочетаются с изменениями функций многих органов и систем.

Жизненные функции организма в течение первого и второго периодов голодания сохраняются в пределах, близких к норме. Чувство голода, особенно выраженное в первые дни, в дальнейшем ослабевает.

Температура тела колеблется в пределах нижней границы нормы, артериальное кровяное давление вначале может повышаться, позже снижается, развивающаяся первоначально тахикардия сменяется брадикардией, моторная деятельность желудка и кишечника вначале резко повышается (голодные сокращения, иногда спастического характера), в дальнейшем угнетается.

Секреция желудочного сока, богатого белками, продолжается длительное время.

Мочеотделение (при голодании с водой) происходит регулярно, количество мочи снижено, водный баланс положительный: происходит накопление воды в организме, появляются голодные отеки.

У голодающих людей наблюдаются вначале повышенная раздражительность, часто – головные боли, беспокойный сон, позднее – понижение возбудимости, вялость, апатия, сонливость. Однако у человека отмечено сохранение умственной деятельности даже после 30-40 дней голодания.

Мышечная активность значительно падает, но выполнение физической работы возможно в течение обоих периодов.

Со стороны сердечно-сосудистой системы выявляются брадикардия и повышение кровяного давления; число дыхательных движений за единицу времени уменьшается; изменяется клеточный состав крови: снижается количество эритроцитов и лейкоцитов; отмечается гипопроотеинемия; в результате мобилизации жира из жировых депо развивается выраженная триацилглицеролемия вплоть до появления липемии (мутная плазма).

Гипопротеинемия способствует развитию отеков («голодные отеки») из-за падения осмотической и онкотической активности белков, особенно альбуминов.

Иммунологическая и аллергическая реактивность голодающего организма резко снижается, меняется его восприимчивость к действию разного ряда инфекционных возбудителей. Этим объясняется тот факт, что у голодающих жителей блокадного Ленинграда практически не регистрировались такие болезни, как бронхиальная астма, ангина; значительно изменилась клиническая картина пневмонии, кишечных и ряда других заболеваний.

Терминальный период голодания наступает при расходе 1/3-1/2 части всех белков (в норме 15 кг) и характеризуется усиленным распадом тканей. Развивается глубокое угнетение центральной нервной системы, нарастают слабость, апатия, переходящие в глубокую кому. Температура тела постепенно падает, опускаясь к моменту смерти до 28-30°C. Выделение азотсодержащих продуктов с мочой (мочевина, креатинин, мочевая кислота, аминокислоты, пептиды), содержание калия, фосфора в моче, явления ацидоза и ацетонемии возрастают.

Смерть наступает от интоксикации и истощения запасных веществ организма, в крови прогрессирующе нарастает содержание биогенных аминов, ряда гормонов (катехоламины) и других биологически активных веществ.

Откармливание при голодании возможно даже в терминальном периоде. Сначала применяется искусственное стимулирование сокоотделения в желудке и введение жидкой пищи в ограниченном количестве, затем постепенно переходят к более энергичному питанию после восстановления возбудимости пищевого центра. Перегрузка пищей в первые дни откармливания может вызвать тяжелые расстройства желудочно-кишечного тракта (рвота, поносы) и интоксикацию.

Патология белкового обмена

Белки играют фундаментальную роль в формировании и поддержании структуры и функций живых организмов. Белки образуются из одной или нескольких полипептидных цепей, каждая из которых состоит из аминокислот, связанных друг с другом

пептидными связями. Молекулярная масса белков колеблется в пределах от 6000 до 1000000 Да и более.

Белки можно разделить на две большие группы: простые и сложные. Простые белки гидролизуются (кислотами или щелочами) до аминокислот, но при этом не дают других органических или неорганических соединений. В среднем в их состав входят: 50% С, 7% Н, 23% О, 16% N и 3% S.

Сложные белки (нуклеопротеины, липопротеины, гликопротеины, фосфопротеины, гемопротеиды, флавопротеины, металлопротеины) при гидролизе дают не только аминокислоты, но также и другие органические или неорганические соединения (простетические группы). Гликопротеины могут содержать нейтральные сахара: галактозу, маннозу и фруктозу, а также аминосахара: N-ацетилглюкозамин, N-ацетилгалактозамин, сиаловые и уроновые кислоты.

Липопротеины содержат триацилглицерины, холестерол и фосфолипиды.

Белки выполняют следующие *основные функции*:

- 1) пластическую (в составе мембран, кератин, коллаген, эластин);
- 2) каталитическую (входят в состав ферментов);
- 3) энергетическую (при окислении 1,0 г белка выделяется 4,1 ккал тепла);
- 4) эндокринную (входят в состав гормонов гипофиза, либеринов и статинов гипоталамуса);
- 5) транспортную (гемоглобин транспортирует кислород, альбумин – кальций, магний, церулоплазмин – медь, трансферрин – железо);
- 6) неспецифическую защитную функцию (пропердин, лизоцим, комплемент, интерферон);
- 7) специфическую защитную функцию (иммуноглобулины);
- 8) функцию передачи наследственной информации (протамины и гистоны в ДНК);
- 9) питательную (овальбумин);
- 10) защитную (Ig, лизоцим);
- 11) энергетическую;
- 12) участие в свертывании крови (прокоагулянты);

- 13) антигенную;
- 14) сократительную (актин, миозин);
- 15) светоощущение (родопсин);
- 16) регуляцию водного баланса (альбумины), КОС (белковая буферная система).

Потребность организма в белке. Оптимальная суточная потребность в белке составляет 1 г/кг, беременным женщинам и кормящим грудью – 2 г/кг, грудным детям – 4 г/кг. Минимальная суточная потребность – 0,3-0,4 г/кг.

Азотистый баланс – количественная разница между поступлением азота с пищей и его выведением в виде конечных продуктов азотистого обмена, выраженное в граммах в сутки. Ежедневно синтез белка в организме составляет 22-23 г: 17-18 г – альбуминов и 5 г – глобулинов.

Таблица 9.10. – Содержание белков в органах и тканях человека

Органы и ткани	Содержание белков (в %)		Органы и ткани	Содержание белков (в %)	
	от сухой ткани	от общего белка тела		от сухой ткани	от общего белка тела
Кожа	63	11,5	Селезенка	84	0,2
Кости (твердые ткани)	20	18,7	Почки	72	0,5
Зубы (твердые ткани)	18	0,1	Поджелудочная железа	47	0,1
Поперечнополосатые мышцы	80	34,7	Пищеварительный тракт	63	1,8
Мозг и нервная ткань	45	2,0	Жировая ткань	14	6,4
Печень	57	3,6	Остальные ткани: жидкие	85	1,4
Сердце	60	0,7	плотные	54	14,6
Лёгкие	82	3,7	Все тело	45	100

Виды нарушения азотистого баланса

Положительный азотистый баланс – преобладание поступления азота над его выведением (рост, беременность, выздоровление после голодания, высокий уровень анаболических гормонов).

Отрицательный азотистый баланс – преобладание выведения азота над его поступлением (белковая недостаточность, тяжелая инфекция, старость).

Белково-калорийная недостаточность

При длительном неполном голодании в форме белково-калорийной недостаточности развивается выраженная гипопроteinемия, нарушается соотношение между различными белковыми фракциями плазмы крови (в первую очередь резко сокращается фракция альбуминов). Из-за нарушения секреторной деятельности желудочно-кишечного тракта пищеварительная система не в состоянии усваивать даже те питательные вещества, которые поступают в организм.

Развивается прогрессирующая дистрофия органов и тканей. Резкое снижение содержания белка в сыворотке крови становится причиной так называемых «голодных» отеков.

При продолжающейся белково-калорийной недостаточности развиваются тяжелейшие расстройства со стороны эндокринной, иммунной и нервной системы, неизбежно приводящие к распаду личности (алиментарный маразм) и гибели организма.

Белковая недостаточность характеризуется угнетением синтеза белка и рибонуклеотидов, возникновением атрофических изменений в ЖКТ, поджелудочной железе, слюнных железах, мышцах, костном мозге; снижением основного обмена, массы тела, содержания плазменных белков; онкотического давления плазмы крови, развитием отеков, брадикардии, гипотонии, гипотермии, замедлением скорости кровотока.

В последней стадии развивается кома.

Наибольшую опасность белковое голодание представляет для детей, т. к. наблюдается задержка роста, развиваются анемия, дерматозы, диспептические явления, гипопроteinемия.

Длительная белковая недостаточность сопровождается снижением активности ферментов и содержания гормонов, что приводит к нарушению нейроэндокринной регуляции.

У детей белково-калорийная недостаточность протекает значительно тяжелее, чем у взрослых, что связано с большей и постоянно растущей потребностью в белках.

Одним из видов нарушения питания, связанного с недостаточным содержанием в пище белков и потреблением низкокалорийных продуктов, является квашиоркор (kwashiorkor) (перевод «красный мальчик», «золотой мальчик», «отнятие от груди») (рис. 9.11).



Рисунок 9.11. – Квашиоркор у ребенка

В настоящее время это заболевание довольно часто встречается среди некоторых африканских племен, где оно является одной из основных причин детской смертности. Квашиоркор развивается в тех случаях, когда после длительного кормления грудным молоком ребенка отнимают от груди и переводят на традиционную для местного населения пищу, которая бедна белками, особенно незаменимыми аминокислотами, плохо усваивается организмом. В результате ребенок не получает с пищей как необходимого количества белка, так и калорий.

Основные симптомы заболевания: истощение (кахексия), отставание в росте, атрофия мышц, голодные отеки, диарея, поражения кожи (депигментация, красноватый оттенок, дерматиты и др.), потеря аппетита, апатия, малоподвижное лицо, а также нарушение иммунитета и сдвиги в системе крови (цитопеническое состояние) – факторы, способствующие присоединению инфекций. При переводе больных детей на полноценное питание возможно выздоровление.

Для этих состояний характерны исхудание, нарушение функций сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной, выделительной, иммунной, нервной, эндокринной системы, анемия.

Для квашиоркора характерно развитие отеков.

Основные группы причин белковой недостаточности (отрицательного азотистого баланса):

- недостаточное поступление белка в организм;
- нарушение переваривания (гидролиза) и недостаток всасывания белка;
- нарушение синтеза белка;
- избыток распада белка;
- избыточные потери белка.

Недостаточное поступление белка в организм может быть следствием недостаточного его содержания в пище, что может приводить к белково-калорийной недостаточности.

Нарушение переваривания белков и всасывания аминокислот в кишечнике. При усвоении чужеродных белков пищи организм прежде всего лишает их видовой специфичности. Под воздействием протеолитических ферментов в желудочно-кишечном тракте происходит гидролиз пептидных связей CO-NH.

Расщепление белков начинается в желудке при участии трех протеиназ: пепсиногена, гастриксина, ренина.

Пепсиноген активируется соляной кислотой. Оптимум действия пепсина – при pH-1,5, гастриксина – при pH 3,5-4,0, ренина – при pH 6,0-7,0. Они разрушают внутренние связи белковой молекулы с образованием полипептидов, которые поступают в двенадцатиперстную кишку и подвергаются действию смеси секретов

поджелудочной железы и кишечника (трипсина, химотрипсина, карбоксипептидаз, амино- и дипептидаз).

Активация трипсиногена в кишечнике происходит под воздействием фермента энтерокиназы. Остальные ферменты переходят в активное состояние под влиянием трипсина. Кишечные протеиназы относятся к экзопептидазам, которые отрывают отдельные аминокислоты.

Секреция протеолитических ферментов желудочно-кишечного тракта регулируется пищеварительными гормонами (гастрин, панкреозимин и др.) и биологически активными веществами (гистамин, секретин и др.).

Процесс всасывания аминокислот является активным, происходит с затратой энергии.

Нарушения 1 этапа белкового обмена (**переваривания и всасывания белка**) отмечается при рвоте, анорексии, недостатке зубов, стенозе пищевода, резекции желудка, гастритах, панкреатитах, энтеритах, атонии тонкого кишечника (нарушается абсорбция аминокислот на щеточной каемке ворсинок), отеке слизистой оболочки кишечника, атрофии слизистой пилорического отдела желудка и кишечника (нарушается выработка пищеварительных гормонов).

При ряде перечисленных выше заболеваний отмечается дефицит ферментов, принимающих участие в расщеплении белков: эндопептидаз желудка (пепсина, гастриксина) и экзопептидаз (карбоксипептидазы А и В) панкреатического сока, амино- и дипептидаз кишечника.

Нарушение переваривания белков приводит к тому, что продукты неполного гидролиза – пептиды и невсосавшиеся аминокислоты – поступают в толстый кишечник, где ассимилируются микрофлорой. В ходе этих процессов образуются различные протеиногенные амины (путресцин, кадаверин) и ароматические соединения (индол, фенол, скатол, крезол), обладающие токсическим действием. В нормальных условиях образование этих продуктов невелико и они обезвреживаются в печени. При избыточном их образовании происходит общая интоксикация организма.

Целиакия (СПРУ). Заболевание характеризуется непереносимостью белков глиаина и глютена злаков при наследственном или приобретенном дефиците гидролитических ферментов. Вследствие образования водорастворимой токсической фракции отмечается вздутие живота, полифекалия, гипотрофия и т. д. В результате диареи развивается гипотрофия и необычная внешность (на фоне истощения большой живот). Единственный эффективный подход к лечению данного заболевания – исключение из пищи белков пшеницы, ржи и других злаков.

Нарушение биосинтеза и распада белка в органах и тканях

Синтез белков

Белки органов и тканей нуждаются в постоянном обновлении. Для биосинтеза белка нужны аминокислоты. Процесс биосинтеза поставляет белки не только для роста организма или для секреции в среду. Все белки живых клеток со временем претерпевают распад до составляющих их аминокислот, и для поддержания жизни клетки должны синтезироваться вновь.

Гормоны, регулирующие белковый обмен, делятся на **анаболические** и **катаболические**. К анаболическим гормонам относятся соматотропный и гонадотропные гормоны передней доли гипофиза, гормоны половых желез, инсулин. Гормоны щитовидной железы в физиологических дозах в растущем организме стимулируют синтез белка, морфологическую и функциональную дифференцировку тканей. Нормальные дозы в условиях взрослого организма при достаточном и усиленном белковом питании проявляют катаболический эффект, который не приводит к нарушению азотистого равновесия и способствует выведению избытка белка. Гиперпродукция тиреоидных гормонов и глюкокортикоидов оказывает катаболическое действие.

Причины нарушения синтеза белка в клетке:

– недостаточное содержание белков и незаменимых аминокислот в пище (например, при недостатке триптофана развивается гипопротеинемия, аргинина – снижается сперматогенез, метионина – развивается жировая инфильтрация печени, валина – возникает мышечная слабость, задержка роста, исхудание и развитие кератозов);

- недостаток анаболических гормонов;
- дефицит кислорода и недостаток выработки АТФ;
- мутации структурных и регулирующих синтез белка генов (при включении вместо глутаминовой кислоты валина в молекулу гемоглобина развивается серповидноклеточная анемия); повреждение гена-репрессора (при блокировании канцерогенными веществами возникает непрерывный синтез белка);
- нарушения отдельных этапов биосинтеза белков: транскрипции и трансляции (антибиотики, стрептомицин);
- нарушение нейроэндокринной регуляции (перерезка нервов, недостаток анаболических гормонов: СТГ, половые, инсулин, избыток тироксина, глюкокортикоидов);
- патология ферментов синтеза белка (наследственные заболевания, авитаминоз, действие повреждающих факторов, ацидоз);
- болезни печени.

Кроме приобретенных существуют наследственные дефекты биосинтеза белка (нарушения образования факторов свертывания крови, гемоглобина, структурных белков в организме).

Усилению распада белка в организме способствует:

- избыточное поступление катаболических гормонов, активирующих внутриклеточные протеиназы, локализованные в лизосомах;
- повышение проницаемости лизосом под воздействием бактериальных токсинов, продуктов распада тканей, ацидоза, гипоксии и других факторов, что способствует выведению катепсинов и усилению катаболических процессов;
- углеводный голод;
- сахарный диабет (недостаток инсулина);
- повышение уровня катаболических гормонов: тиреотоксикоз, болезнь Иценко-Кушинга;
- повышение активности симпатической нервной системы;
- лихорадка;
- операционная или другая травма (за 4 дня после операции потеря белка составляет 28 г, что равноценно распаду 1 кг мышечной ткани).

Избыточной потере белка способствуют:

- кровотечение (1 л крови соответствует потере 30-40 г плазменных белков и 70 г гемоглобина); восстановление белков крови после кровопотери происходит: фибриногена – за 1 сутки, глобулинов – за 1-2 суток, альбуминов – за 3-8 суток;
- ожоги (через кожу);
- болезни почек (протеинурия);
- непроходимость кишечника, перитониты;
- дренажи, нагноения, язвы, пролежни.

Обмен аминокислот и его нарушение

Организм человека и большинства других животных сохранил способность синтезировать все аминокислоты (АТ), за исключением девяти так называемых незаменимых аминокислот, АТ, которые должны поступать с пищей. Остальные заменимые аминокислоты синтезируются в организме. В каждом случае ряд химических реакций приводит к образованию α -кетокислоты. α -кетоглутаровая (α -кетокислота) – компонент цикла трикарбоновых кислот, участвует в связывании азота. Азот глутаминовой кислоты может быть затем передан любой из других α -кетокислот с образованием соответствующей аминокислоты.

Нарушения межуточного обмена аминокислот

Межуточный обмен аминокислот складывается из реакций дезаминирования, трансаминирования и декарбоксилирования.

Дезаминирование. Дезаминирование является универсальным процессом в образовании аминокислот, когда неиспользованные для синтеза белка аминокислоты теряют аминогруппы и превращаются в безазотистые продукты. Из аминогруппы образуется аммиак, а из безазотистой части – кетокислоты. Благодаря образованию **α -кетоглутарата** дезаминирование обеспечивает работу цикла Кребса, а благодаря образованию **ионов аммония** в почечных канальцах (аммониогенез) – участвует в регуляции кислотно-основного состояния.

Нарушение дезаминирования приводит к ослаблению мочевинообразования, увеличению содержания аминокислот в крови (**аминоацидемии**), что сопровождается **аминоацидурией**.

Последствиями снижения дезаминирования также является: уменьшение синтеза белка вследствие недостаточности смежных реакций трансаминирования, подавление активности цикла Кребса, энергообразования, ацидоз, гипераммониемия.

Последствия усиления дезаминирования – это увеличение образования α -кетоглутарата, ведущее к повышению энергообразования и образования кетокислот, уменьшение синтеза белка, повышение синтеза аммиака и увеличение мочевинообразования.

Трансаминирование (переаминирование) – это обратимый перенос аминогруппы с аминокислоты на кетокислоту без промежуточного образования аммиака с образованием новой кетокислоты (КК) и новой заменимой аминокислоты. Аминокислоты являются донаторами аминогруппы, а кетокислоты – акцепторами.

Трансаминирование поставляет кетокислоты (щавелевоуксусную кислоту) в цикл Кребса, тем самым поддерживает энергетический обмен, пировиноградную кислоту – для обеспечения глюконеогенеза, синтеза заменимых аминокислот.

При переносе аминогруппы на α -кетоглутарат образуется коллекторное вещество L-глутамат, которое используется в синтезе мочевины.

Причины уменьшения трансаминирования:

- гиповитаминоз В₆ вследствие недостаточного содержания витамина в пище, при высокой потребности во время беременности, при нарушении его усвоения и фосфорилирования во время лечения фтивазидом, при подавлении кишечной микрофлоры, под воздействием длительного применения сульфаниламидных препаратов;

- ограничение синтеза белка (при голодании и тяжелых заболеваниях печени, при недостаточности коры надпочечников и щитовидной железы).

Последствия уменьшения трансаминирования:

- уменьшение синтеза заменимых аминокислот (аланина из пировиноградной кислоты, аспарагина из щавелевоуксусной кислоты);

- гипогликемия вследствие уменьшения глюконеогенеза;

- аминоацидемия вследствие уменьшения синтеза мочевины;

– ацидоз в мышцах вследствие увеличения уровня пировиноградной кислоты (ПК) в мышцах (из-за нарушения ее переноса в печень)



– образование токсических веществ вследствие активации декарбоксилирования.

При ряде причин (избыток кетокислот (ПК, α -кето-глутарата, увеличении уровня глюкокортикоидов) отмечается повышение трансаминирования.

Последствия повышенного трансаминирования:

- уменьшение содержания незаменимых аминокислот;
- снижение синтеза белка;
- повышение синтеза мочевины и гиперазотемия.

Декарбоксилирование. Это процесс отщепления карбоксильных групп от аминокислот в виде CO_2 .



В эту реакцию вступают все аминокислоты.

Декарбоксилированию с образованием биогенных аминов и углекислоты подвергаются только некоторые аминокислоты.

- Гистидин $\rightarrow$ гистамин.

Избыток гистамина повышает проницаемость сосудов, вызывает их дилатацию, нарушает микроциркуляцию, вызывает спазм гладкой мускулатуры.

- Триптофан $\rightarrow$ триптамин $\rightarrow$ серотонин.

Серотонин повышает тонус гладкой мускулатуры и резистентность сосудов, является медиатором нервных импульсов в ЦНС, уменьшает агрессивность. Увеличивается содержание серотонина в крови при карциноиде кишечника, при обострении хронического панкреатита, иммобилизационном стрессе у крыс.

- Глутаминовая к-та $\rightarrow$ гамма-аминомасляная (ГАМК).

Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) тормозит синаптическую передачу поверхностных слоев коры головного мозга.

Тирозин $\rightarrow$ тирамин (фальш-медиатор).

ДОФА → дофамин.

Цистин → таурин.

При гипоксических состояниях, ишемии, деструкции тканей (травмы, облучение и др.) ослабляются окислительные процессы, что усиливает их декарбоксилирование.

Появление большого количества биогенных аминов в тканях (особенно гистамина и серотонина) может вызвать значительные нарушения местного кровообращения, повышение проницаемости сосудов и повреждение нервной системы.

Таблица 9.11. – Основные клинико-биохимические показатели крови, характеризующие состояние белкового обмена

Показатель		Норма в системе СИ
Белок общий		65-85 г/л
Альбумины		40-50 г/л
Глобулины		20-30 г/л
Фибриноген		2-4 г/л
Белковый коэфф. (А/Г)		1,5-2,3
Небелковый (остаточный) азот		14,0-28,0 ммоль/л
Мочевина (в сыворотке)		2,5-8,32 ммоль/л
Мочевая кислота		0,12-0,24 ммоль/л
Креатинин (в сыворотке)	мужчины	44-120 мкмоль/л
	женщины	44-97 мкмоль/л
Аминокислоты		2,9-4,3 ммоль/л
Аммиак		25-40 мкмоль/л

Диспротеинемии

Содержание белков в плазме крови составляет 200-300 г (65-85 г/л), из них 52-65% составляют альбумины (М.м. – 40-70 тыс. Д), 23-35% – глобулины и 4% – фибриноген (рис. 9.12).

Альбумино-глобулиновый коэффициент (А/Г) составляет 1,5-2,3.

Альбумины участвуют в поддержании коллоидно-осмотического давления (1 молекула альбумина удерживает в сосуди-

стом русле 20 г воды) и сохранении объема циркулирующей крови (ОЦК), а также используются для построения белка, то есть выполняют пластическую функцию и частично – транспортную (переносят кальций, магний, тироксин, билирубин и др.), 1 молекула альбумина обеспечивает транспорт 25-50 молекул билирубина.

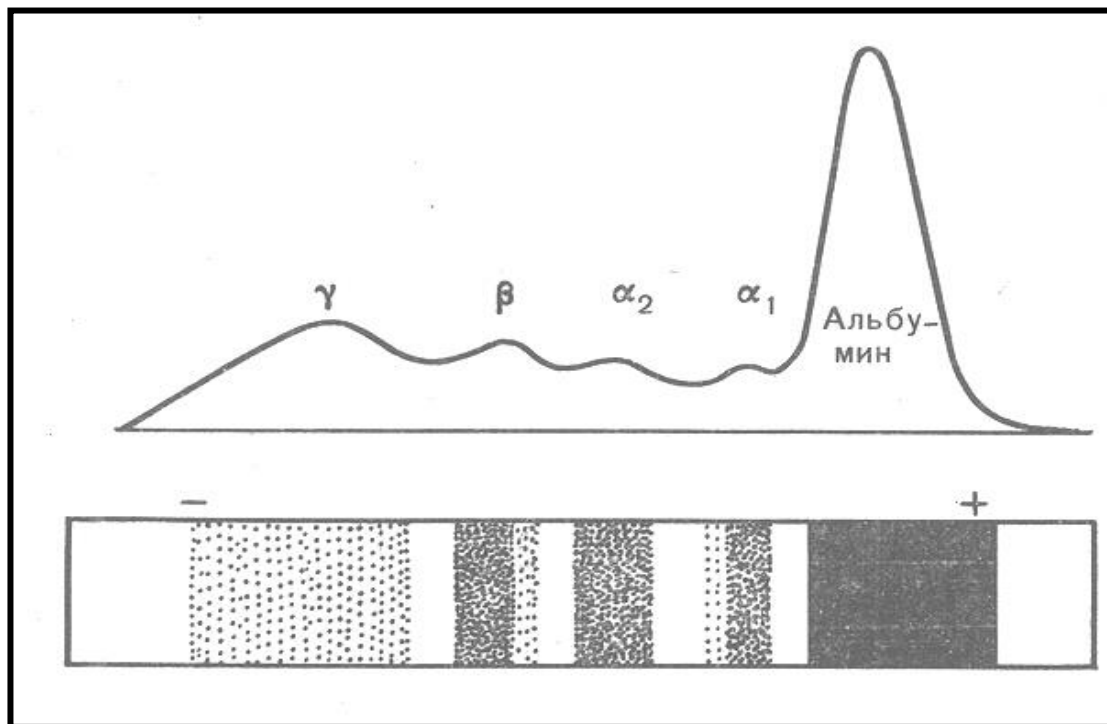


Рисунок 9.12. – Электрофореграмма белков плазмы крови

Глобулины составляют 23-35%. Среди глобулинов выделяют фракции: α_1 , α_2 , β , γ .

Альфа- и бета-глобулины выполняют в основном транспортную функцию. Они образуют комплексные соединения с липидами, витаминами, гормонами, лекарственными веществами.

α_1 -глобулины – углеводсодержащие белки (глико-, мукопротеины), гепарин, гиалуроновая кислота, ферменты, гормоны, ЛПВП; к **α_2 -глобулинам** относятся церулоплазмин (участвует в транспорте меди), тироксинсвязывающий белок, протромбин.

β -глобулины участвуют в транспорте фосфолипидов, холестерина, триглицеридов, железа (трансферрин).

В составе **γ -глобулиновой** фракции циркулируют иммуноглобулины, выполняющие защитную функцию, а также антитела, определяющие групповую принадлежность крови.

Белки плазмы принимают также участие в регуляции кислотно-основного состояния.

Необходимо отметить, что 1 г плазменных белков соответствует 30 г тканевых белков или 150 г веса.

Количественные и качественные изменения в белковом составе плазмы (**диспротеинемии**) могут проявляться в виде: гипопроотеинемии, гиперпротеинемии и собственно диспротеинемии.

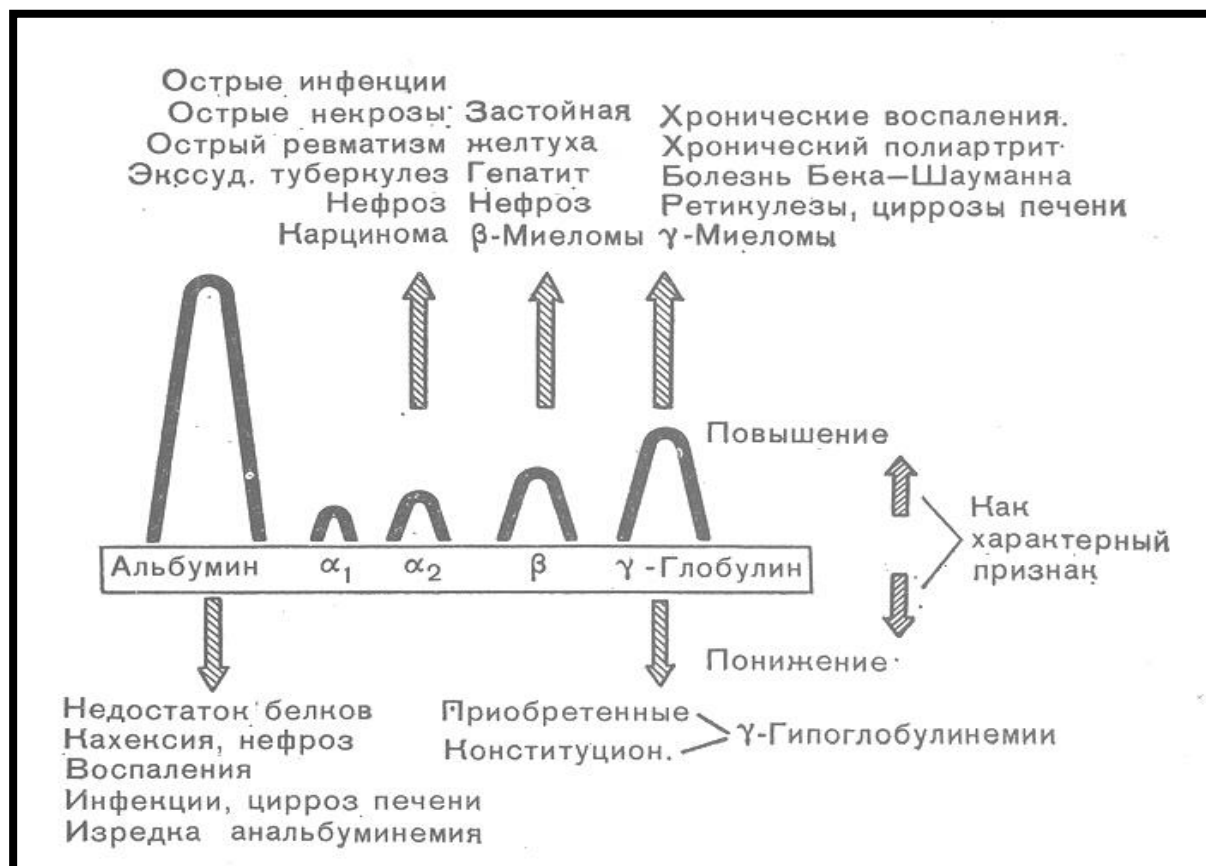


Рисунок 9.13. – Изменения электрофореграммы белков плазмы крови при диспротеинемиях

Гипопроотеинемия характеризуется пониженным содержанием белков; гиперпротеинемия – повышенным. Однако эти показатели не всегда отражают имеющиеся изменения в белковом составе. В случаях разнонаправленных изменений белковых фракций, а также при дефектах синтеза отдельных белков, концентрация которых в плазме невелика, суммарное содержание белков остается неизменным. В связи с этим получил широкое распространение термин **диспротеинемия**.

Причинами гипопропротеинемий может быть недостаточное поступление белка в организм при голодании, повреждении желудочно-кишечного тракта, при гиповитаминозах (В₂ и В₆ и др.), заболеваниях печени (снижение синтеза альбумина, альфа-глобулина, фибриногена, протромбина), врожденное или приобретенное нарушение синтеза отдельных белков (антигемофильного глобулина и др.), ускоренный распад белков при лихорадке, злокачественных новообразованиях, потеря белков в результате повышения сосудистой проницаемости при ожогах, воспалении, при нефрозах и нефритах.

При выраженной гипопропротеинемии возможно образование отеков.

Характер клинических симптомов при гипопропротеинемиях обусловлен недостаточным содержанием тех или иных белков, выполняющих специфическую функцию. Например, недостаток антигемофильных глобулинов А или В приводит к развитию гемофилии, недостаток трансферрина – к железодефицитной анемии, недостаток церулоплазмينا нарушает транспорт меди, что приводит к развитию болезни Вильсона-Коновалова, характеризующейся отложением меди в мозге и в печени. Болезнь проявляется слабоумием и жировой дистрофией печени. Недостаточное содержание гамма-глобулинов приводит к иммунодефицитным состояниям.

Относительная гиперпротеинемия наблюдается при сгущении крови. Абсолютная гиперпротеинемия чаще всего обусловлена повышением гамма-глобулинов, что бывает в период выздоровления после инфекционных заболеваний и как компенсаторная реакция при нарушении синтеза альбумина.

Диспротеинемии. Этот термин используется не только для оценки суммарного количества белков в крови, но и при изменении соотношения в содержании отдельных белковых фракций и характеризуется нарушением А/Г коэффициента.

Диспротеинемии делятся на три группы:

- дисглобулинемия;
- дисгаммаглобулинемия;
- дисиммуноглобулинемия (Ig G, M, A, D, E).

Дисглобулинемии характеризуются изменением соотношения разных классов глобулинов (α , β , γ).

Возможно увеличение фракции α_2 -глобулинов (острые воспалительные процессы, диффузные заболевания соединительной ткани), уменьшение уровней α и β -глобулинов отмечается при патологии печени, уменьшение или увеличение уровня фибриногена – при острых и хронических воспалительных процессах.

Дисгаммаглобулинемии характеризуются появлением в плазме крови аномальных белков парапротеинов и криоглобулинов.

Появление в крови белков с измененной структурой, не свойственной здоровому организму, обозначается как **парапротеинемия**. Парапротеинемия развивается при болезни Вальденстрема, миеломной болезни.

Дисиммуноглобулинемия характеризуется изменением содержания и соотношения отдельных классов иммуноглобулинов. Уменьшение содержания иммуноглобулинов всех классов (IgG, M, A, D, E) отмечается при агаммаглобулинемии (болезнь Брутона). Возможно уменьшение образования иммуноглобулинов IgM, IgA и одновременное повышение образования IgG (при селективных гипоиимуноглобулинемиях).

Гиперазотемии

Конечные продукты белкового обмена – аммиак, мочевины, мочевая кислота, креатинин, индикан, CO_2 , H_2O .

Показателем, который дает представление об образовании и выделении азотистых продуктов, является уровень остаточного азота в крови (**норма – 14,3-28,6 ммоль/л**). Аммиак образуется во всех тканях в результате дезаминирования аминокислот и является токсичным продуктом. В печени аммиак обезвреживается путем образования мочевины с помощью фермента карбамоилфосфатсинтетазы, а в других органах – путем присоединения к глютаминовой и аспарагиновой кислотам и образования глютамина и аспарагина.

Показателем нарушения конечного этапа белкового обмена является повышение остаточного азота крови – **гиперазотемия**.

Таблица 9.12. – Содержание компонентов остаточного азота в плазме крови

Остаточный азот (14,3-28,6 ммоль/л)	
Мочевина	3,3-6,6 ммоль/л (20-30 мг%)
Аминокислоты	2,9-4,3 ммоль/л
Мочевая кислота	0,12-0,24 ммоль/л (2-4 мг%)
Аммиак	25-40 ммоль/л
Креатинин	0,6-2,0 мг%
Индикан	0,04-0,107 мг%

Различают следующие виды гиперазотемий:

- продукционная;
- ретенционная;
- гипохлоремическая;
- гипераммониемическая.

Продукционная (печеночная) гиперазотемия может быть следствием дистрофических изменений в печени, усиленного распада белка, гипоксии. Нарушение функции гепатоцитов, независимо от генеза, сказывается на активности процессов дезаминирования аминокислот, что приводит к увеличению их количества в крови (в норме – 2,9-4,3 mM) – аминоацидемии, сопровождающейся аминоацидурией.

Ретенционная (почечная) гиперазотемия обусловлена поражением почек (увеличение содержания остаточного азота в крови происходит главным образом за счет азота, креатинина, индикана, мочевины). Максимальная степень выраженности этого нарушения носит название уремии, которая может возникнуть при острой и хронической почечной недостаточности. Ретенционная азотемия также может быть непочечного генеза (шок, кровопотеря, тромбоз почечных сосудов) из-за выраженного нарушения почечного кровотока и фильтрации крови.

Гипераммониемическая гиперазотемия характеризуется увеличением концентрации аммиака и ионов аммония в крови при блокировании ферментов, катализирующих синтез мочевины (карбамоилфосфатсинтетазы и орнитинкарбамаилтрансферазы). Это может быть при гепатитах, циррозах печени, гипопротеине-

миях, а также при резком снижении мочевыделительной функции почек. Аммиак оказывает токсическое влияние на все ткани, особенно на клетки ЦНС, что выражается в спутанности сознания, возбуждении, затем сонливости. В особо тяжелых случаях развивается коматозное состояние, появляются судороги, наступает смерть.

Гипохлоремическая гиперазотемия наблюдается при обезвоживании, рвоте, отравлениях, кишечной непроходимости. При этом отмечается потеря хлоридов и воды. Развиваются явления дегидратации тканей, что приводит к усилению катаболических процессов и увеличению содержания полипептидов в крови.

Патология обмена нуклеопротеинов.

Подагра

Нуклеопротеины – носители генетической информации, состоящие из белков (протамины и гистоны) и нуклеиновых кислот. В состав нуклеиновых кислот входят азотистые основания: пурины (гуанин и аденин) и пиримидины (уридин, тимин, цитозин).

Нарушение обмена нуклеопротеинов и нуклеиновых кислот лежит в основе таких заболеваний, как мегалобластная анемия, подагра, наследственная болезнь Леша-Нихана.

Нарушение образования и выведения **мочевой кислоты** проявляется в виде подагры. Мочевая кислота – конечный продукт обмена нуклеопротеинов (**в норме ее содержание в крови составляет 0,12-0,24 ммоль/л**). При подагре соли мочевой кислоты задерживаются в организме и откладываются в тканях (в основном в сухожилиях, суставных капсулах, хрящах), вызывая реактивное воспаление. Клинически подагра проявляется приступами болей в суставах рук и ног, возникает их отек, гиперемия. Приступы чаще возникают при злоупотреблении спиртными напитками, при избыточном потреблении мясной пищи сопровождаются ознобом и повышением температуры. Причина подагры – потребление пищи, содержащей повышенное количество мочевой кислоты (мясо, печень, чай, кофе, теобромин и др.). Причиной увеличения содержания мочевой кислоты в организме могут быть также увеличение распада белка после облучения пациентов с опухолями, использования цитостатиков, голодания.

Растворимость мочевой кислоты в крови и тканевой жидкости поддерживается слабощелочной реакцией среды и образованием комплексных соединений с белками. В механизме появления приступа подагры играют роль повышение концентрации мочевой кислоты, нарушение ее выведения почками, ацидоз, физико-химические изменения белков. При хроническом заболевании возникает деформация рук и ног. У значительного количества пациентов из-за стойкой гиперурикемии развивается мочекаменная болезнь и поражение паренхимы почек. Мужчины страдают подагрой в 20 раз чаще, чем женщины.

9.4 Патология водно-электролитного обмена и кислотно-основного состояния

Отеки

Вода – главный компонент человеческого организма и составляет в среднем 65% массы тела. Содержание H_2O в организме зависит от возраста, пола, массы тела и других факторов.

У новорожденных на долю воды приходится около 70% общей массы тела. По мере развития ребенка относительное содержание воды в организме уменьшается. У женщин содержание воды примерно на 6-10%, ниже, чем у мужчин.

В живых системах вода служит основным компонентом внутренней среды, принимает участие в процессах транспорта и образования структур, выполняет функцию изолятора. Участвуя в биохимических реакциях, вода обеспечивает обмен веществ.

Характерно неравномерное распределение воды в разных органах и тканях организма (табл. 9.13).

Лишь небольшая часть воды организма находится в истинно мобильном состоянии, характерном для неживой природы. Основная часть воды является компонентом структур, причем не только клеточных, но и внеклеточных. Особенно это касается соединительной ткани, ее гликопротеинового компонента (протеогликаны, кислые мукополисахариды), представляющего макромолекулярные полиионы, образующие сетчатую структуру. Отрицательный заряд этих макромолекул нейтрализован ионами

Na^+ и окружен гидратной оболочкой. В результате всех взаимодействий образуются гелеобразные или сильно гидратированные структуры, в которых вода и ионы быстро обмениваются и устанавливается стационарное состояние, характерное для живых систем. Подобным образом вода связана в структуре клеток.

Таблица 9.13. – Насыщение тканей водой

Серое вещество (мозг)	85%
Белое мозговое вещество	70%
Лёгочная	82%
Почки	80%
Поперечно-полосатая мышца	75%
Печень	70%
Кожа	70%
Соединительная ткань	60%
Жир	30%
Кости	25%
Зубы	10%

Вода в организме распределена между двумя пространствами: внутриклеточным и внеклеточным (табл. 9.14).

Таблица 9.14. – Распределение воды в организме

Внутриклеточная 70% (30-35 л)	наполняющая лакуны (подвижная)
	вода пропитывания (полуподвижная)
	конституциональная (неподвижная)
Внеклеточная 30% (15 л)	5% плазма крови (внутрисосудистая)
	25% интерстициальная (10-12 л)

В клетках вода существует в 3 функциональных фазах, между которыми поддерживается динамическое равновесие. Это свободная (мобильная) вода, связанная с коллоидами вода и конституционная вода молекулярных структур, высвобождающаяся в процессе обмена.

Внутриклеточный сектор составляет 70% от всей воды, или 30-40% массы тела, внеклеточный – до 30% от всей воды, или 20-25% массы тела.

Внеклеточная вода содержится в интерстициальном (межклеточном) секторе (до 25%), во внутрисосудистом (кровь, лимфа) – около 5% и трансцеллюлярном секторе (спинно-мозговая, внутрисуставная, внутриглазная жидкость, вода пищеварительных секретов) – около 1,5-3%.

Водный обмен неразрывно связан с обменом электролитов (натрием, хлором, бикарбонатами – во внеклеточном пространстве и калием, фосфатами – в клетке), поэтому в условиях патологии речь идет о нарушениях водно-электролитного обмена.

Отдельные пространства разделены мембранами, свойства которых определяют транспорт воды, растворенных в ней веществ и являются причиной неравномерного их распределения, т. е. образования градиента концентрации. Состав внутренней среды (интерстициального пространства и плазмы крови) поддерживается на постоянном уровне с помощью ряда динамических компенсационных процессов.

По составу электролитов внеклеточная вода сильно отличается от внутриклеточной жидкости (рис. 10.1). Внутри клетки основным катионом является K^+ (около 160 mM). Затем следуют ионы Mg^{2+} (около 13 mM) и Na^+ (около 10 mM). Анионы внутриклеточной жидкости представлены белками (20% от массы клетки), фосфатами (50 mM), сульфатами (10 mM) и бикарбонатами (около 11 mM).

Основным катионом внеклеточной жидкости является Na^+ (142 mM – в плазме и 144 mM – в интерстициальной жидкости), концентрация K^+ – 4 mM, Ca^{2+} – 2,5 mM – в плазме и 1 mM – в интерстициальной жидкости, Mg^{2+} – 1-1,30 mM.

Основной анион – Cl^- (103 mM в плазме и 114 mM – в интерстициальной жидкости). Меньшая концентрация приходится на долю ионов HCO_3^- (27 mM), сульфатов и фосфатов.

По содержанию воды и ионов между плазмой и остальной внеклеточной жидкостью быстро устанавливается равновесие с соблюдением электронейтральности (равенства количества положительных и отрицательных зарядов).

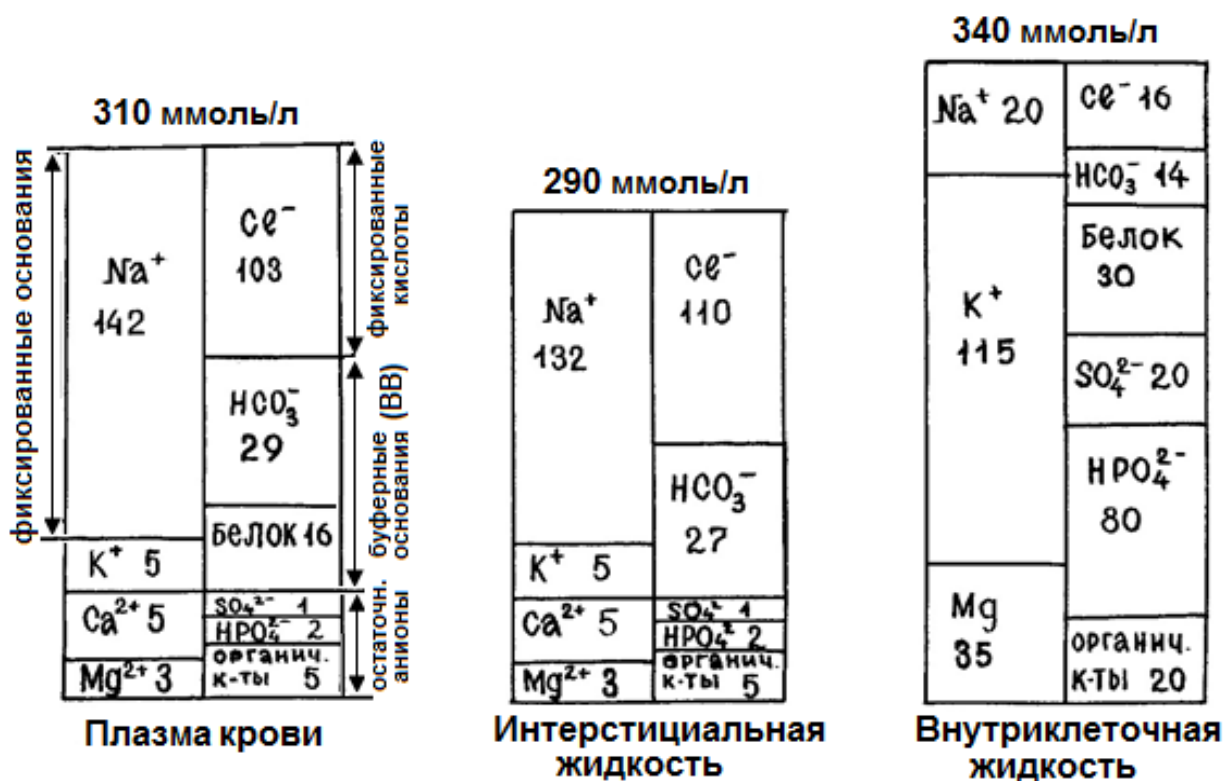


Рисунок 9.14. – Химическая структура водных разделов

Общая осмоляльная концентрация внеклеточной жидкости составляет 0,3 осмоль/л; рН находится в диапазоне 7,35-7,45. Постоянство состава внутренней среды обеспечивается регуляторным механизмом лёгких и почек.

Основные механизмы регуляции водно-электролитного обмена

Суточный обмен воды (поступление-выделение) составляет 3,6% массы тела. У новорожденного эта величина значительно больше (около 10%). Взрослому организму требуется примерно 2,5 л воды в сутки. Примерно столько же ее выделяется с мочой, выдыхаемым воздухом и калом.

Наряду с этим происходит интенсивный обмен воды между секторами. Важно отметить, что существует взаимосвязь не только водного обмена с электролитным обменом, но и водно-электролитного баланса с кислотно-основным состоянием (КОС).

Важными факторами, влияющими на распределение воды между сосудистым и интерстициальным секторами, является

степень проницаемости сосудистой стенки, соотношение и взаимодействие гидродинамических и онкотических давлений секторов, а также состояние лимфотока.

Таблица 9.15. – Обмен воды в организме

Поступление (2,5 л)	Выделение (2,5 л)
Экзогенная: напитки (1200 мл) пищевые продукты (1000 мл)	перспирация: испарение, вентиляция (1000 мл)
Эндогенная: окисление питательных веществ (300 мл)	мочевыделение (1400 мл) фекалии (100 мл)

Важную роль в распределении воды между секторами играет онкотическое давление крови. В плазме содержание белков равна 65-85 г/л, а в интерстициальном секторе – только 4 г/л. Это создает постоянную разность коллоидно-осмотического давления между секторами, обеспечивающую удержание воды в сосудистом русле.

Роль гидростатического и онкотического факторов в обмене воды между секторами показана в 1896 г. американским физиологом Э. Старлингом. Согласно гипотезе Э. Старлинга, переход жидкой части крови в межтканевое пространство и обратно обусловлен тем, что в артериальном конце капилляров эффективное гидростатическое давление выше, чем эффективное онкотическое давление, а в венозном участке капилляра – наоборот.

В регуляции водно-электролитного обмена большое значение имеет альдостерон и дезоксикортикостерон (минералокортикоиды клубочкового слоя коры надпочечников) (рис. 10.2).

В почках альдостерон увеличивает реабсорбцию Na^+ в канальцах и вследствие осмотических явлений – реабсорбцию воды. Происходит облегчение транспорта $[\text{K}^+]$ и $[\text{H}^+]$ в противоположном направлении.

Альдостерон сходным образом влияет на потовые, слюнные и кишечные железы. К увеличению секреции альдостерона приводят:

- отрицательный баланс Na^+ ;
- увеличение концентрации K^+ ;
- уменьшение объема циркулирующей крови (кровопотеря).

Большое влияние на водно-электролитный обмен оказывает антидиуретический гормон (АДГ, вазопрессин) – гормон нейрогипофиза. АДГ усиливает реабсорбцию воды в дистальных отделах почечных канальцев, что приводит к торможению диуреза. Естественный стимул секреции АДГ – возбуждение осморецепторов.

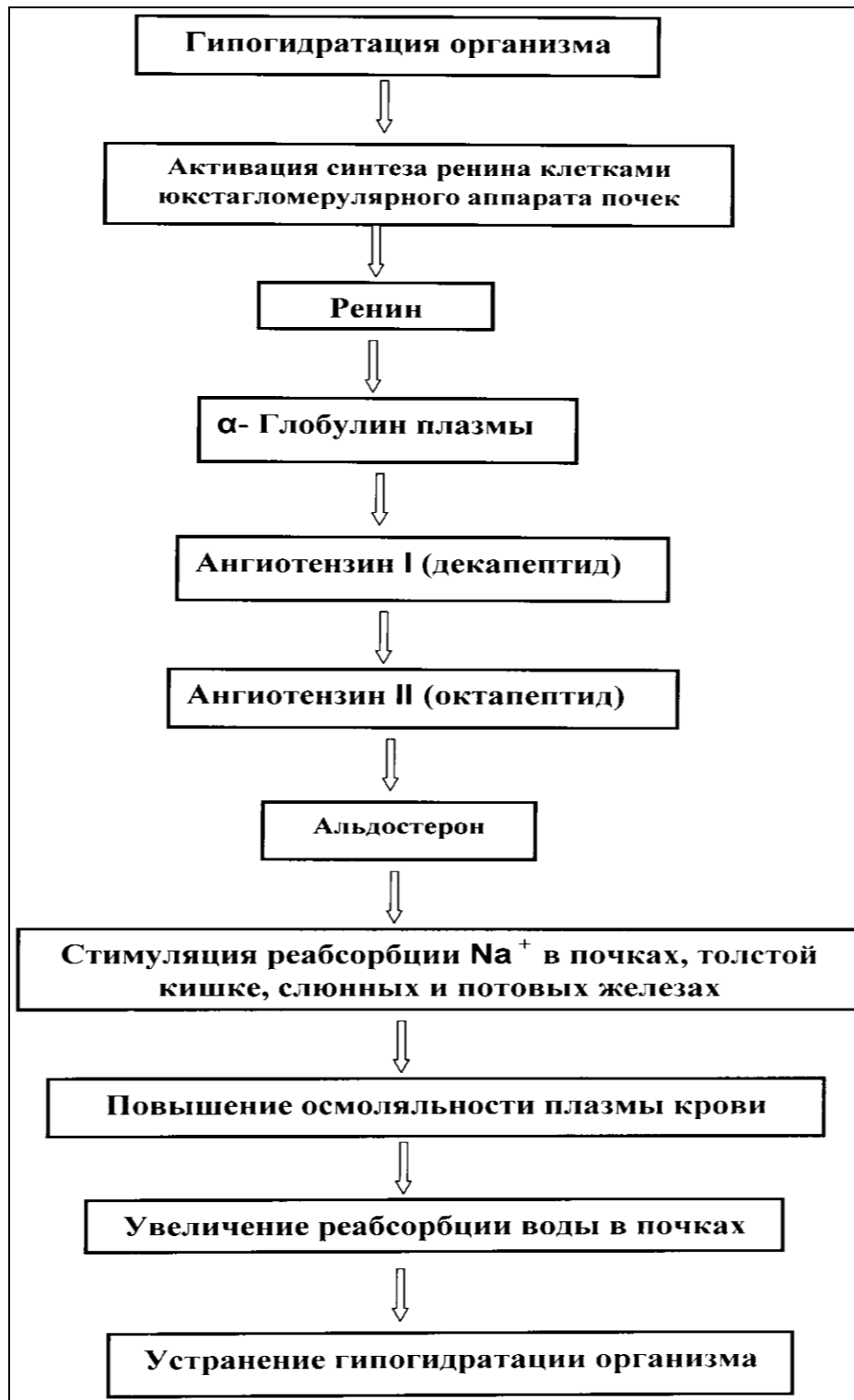


Рисунок 9.15. – Механизмы регуляции водно-электролитного баланса

Третий гормон, участвующий в регуляции водно-электролитного баланса, – предсердный натрийуретический фактор (ПНФ), или атриопептид. Биосинтез, депонирование и секреция ПНФ происходит в специализированных клетках миокарда, локализующихся преимущественно в ушке правого предсердия. ПНФ повышает уровень клубочковой фильтрации, увеличивает диурез, экскрецию с мочой Na^+ , Mg^{2+} , Ca^{2+} , Cl^- . ПНФ – мощный диуретик, его мочегонное действие в 1000 раз превосходит диуретический эффект фуросемида. ПНФ тормозит секрецию альдостерона, ренина, повышает выделение норадреналина.

На регуляцию водно-электролитного обмена влияют и другие гормоны. Глюкокортикоиды, катехоламины, тироксин могут оказывать влияние на водно-электролитный баланс косвенным путем (через изменение гемодинамики, другие стороны обмена веществ и т. д.).

Нарушение водно-электролитного баланса

Нарушение баланса воды в организме называется дисгидрией. Выделяют **дегидратацию**, **гипергидратацию** и ассоциированные нарушения. В зависимости от преобладания нарушений во внеклеточном или внутриклеточном секторах различают внеклеточную и внутриклеточную формы нарушений. Водный обмен, как отмечалось, тесно связан с электролитным. Нарушение баланса катионов и анионов вызывает значительные сдвиги во внутренней среде организма. Изменения концентрации электролитов в жидких средах обуславливают изменения осмолярности, что способствует перемещению воды из одного сектора в другой.

По изменению концентрации электролитов плазмы крови выделяют гипертоническую (гиперосмолярную), изотоническую (изоосмолярную) и гипотоническую (гипоосмолярную) дисгидрии.

Ассоциированные нарушения возникают в связи с изменением осмолярности и перемещением жидкости из одного сектора в другой. В результате в одном секторе, например, внутриклеточном, может наблюдаться дегидратация, в то время как в другом, межклеточном, – гипергидратация. Пример такой формы – гиперосмолярная кома при сахарном диабете.

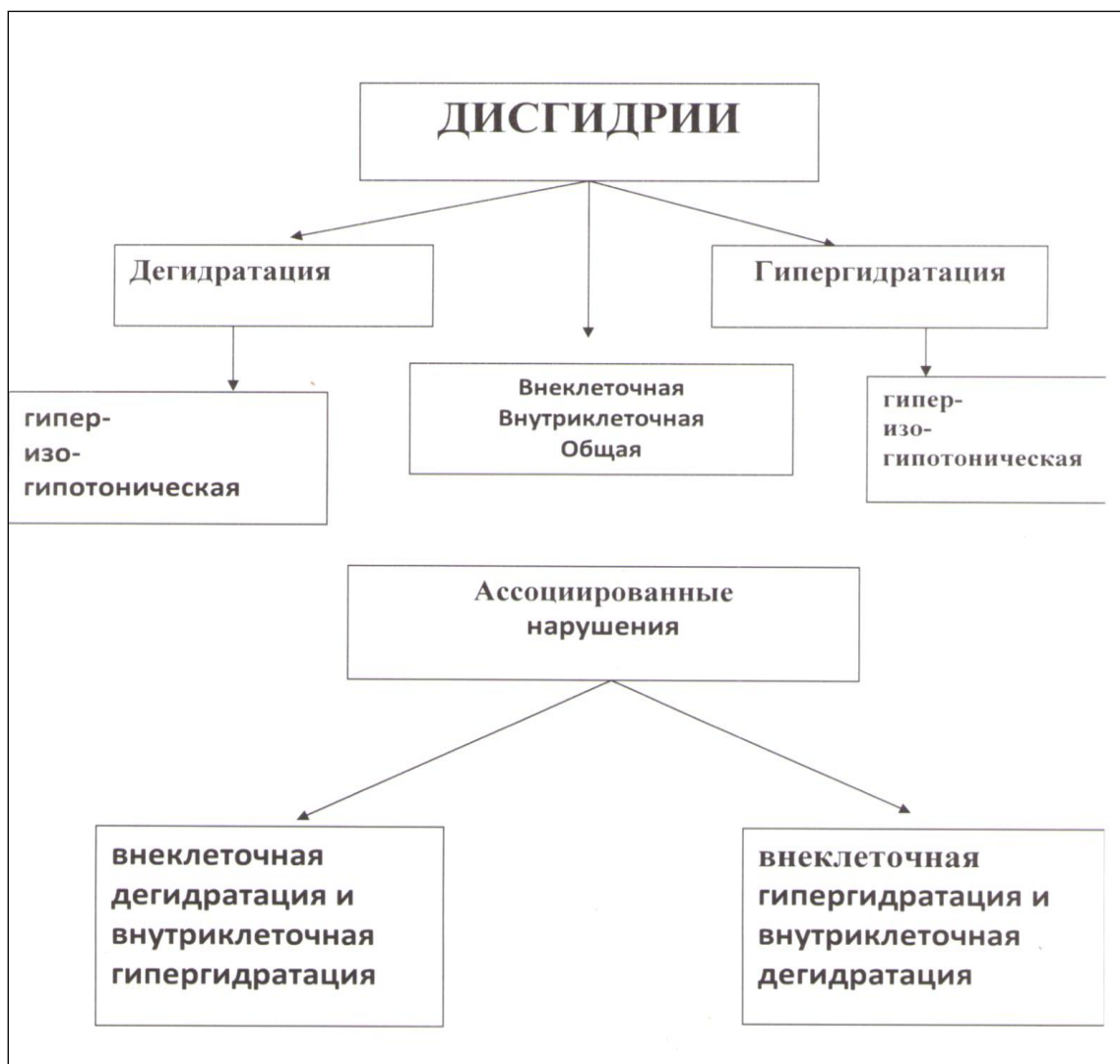


Рисунок 9.16. – Нарушения баланса воды в организме

Дегидратация

При целом ряде патологических состояний может развиваться дегидратация (обезвоживание, отрицательный водный баланс). Дегидратация – явление неблагоприятное для организма. В зависимости от характера изменения осмотического давления во внутрисосудистом и интерстициальном секторе выделяют гипертоническую (гиперосмолярную), изотоническую (изоосмолярную) и гипотоническую (гипоосмолярную) виды дегидратации.

Вне зависимости от вида дегидратации для всех видов характерны общие клинические проявления: снижение веса, сухость кожи и слизистых оболочек, уменьшение объема циркулирующей крови, падение артериального давления (гипотензия), тахикардия, олигурия, азотемия, апатия, астения и др.

Гипотоническая дегидратация развивается при потере электролитов (надпочечниковая недостаточность).

Гипертоническая дегидратация возникает при превышении потерь воды над потерями электролитов. К ней приводит ограничение приема воды и недостаточное восполнение ее потерь при коматозных и других состояниях, при невозможности приема воды через рот и др. Данная форма дегидратации возникает при значительных потерях воды через кожу и дыхательные пути при лихорадке, обильном потоотделении, гипервентиляции и др. Относительный дефицит воды может возникать в результате применения концентрированных электролитных растворов и средств парентерального питания.

Изотоническая дегидратация развивается в случае потери электролитов и воды в тех же порциях, которые находятся в плазме крови.

Гипергидратация

В практике лечения пациентов в отделениях интенсивной терапии и реанимации гипергидратация – такое же частое явление, как и дегидратация. Примером могут служить состояния, сопровождающиеся задержкой воды в организме: острая сердечная и почечная недостаточность, вторичный альдостеронизм, избыточное введение растворов и другие.

Общие проявления: увеличение веса, повышение артериального давления, увеличение размеров сердца и развитие застойной сердечной недостаточности, гепатомегалия, асцит, повышение венозного давления, растяжение яремных вен.

Так же, как и дегидратация, гипергидратации бывают гипер- изо- и гипотонические (осмолярные).

Отеки

Гипергидратация организма может привести к отеку – повышенному скоплению воды за пределами сосудистой стенки. Чаще бывают интестициальные отеки – избыточное накопление жидкости в межклеточных пространствах, реже – внутриклеточные. Избыток трансцеллюлярной жидкости в полостях тела называется **водянкой**.

Развитие отека приводит к механическому сдавлению тканей и нарушению в них кровообращения. Избыток межтканевой жидкости затрудняет обмен веществ между кровью и клетками. Вследствие нарушения трофики отечные ткани легче инфицируются, иногда отмечается развитие в них соединительной ткани. Если отечная жидкость является гиперосмолярной (например, у пациентов с сердечными отеками, которые нарушают солевой режим), наступает обезвоживание клеток с мучительным чувством жажды, повышением температуры, двигательным беспокойством и т. д. Если же отечная жидкость гипоосмолярная, развивается отек клеток с клиническими признаками водного отравления.

Нарушение электролитного баланса при отеках может привести к нарушению кислотно-щелочного состояния жидких сред организма. Опасность отека в значительной мере определяется его локализацией. Скопление жидкости в полостях головного мозга, сердечной сумке, в плевральной полости нарушает функции этих важных органов и нередко угрожает жизни.

Защитно-приспособительные реакции проявляются в переходе жидкости из сосудов в ткани, что способствует освобождению крови от растворенных в ней (иногда токсических) веществ и сохранению изоосмолярности водных сред организма.

При отеке в межклеточном секторе имеется не только избыток воды, но и избыток натрия. Отечная жидкость может возникать как в результате трансудации (выход жидкости из сосудов при неизменной проницаемости их стенки, за счет повышения градиента давлений), так и в результате экссудации (выход жидкости при неизменном градиенте давления, за счет повышения сосудистой проницаемости).

Отеки по патогенезу разделяются на две группы: системные, при которых происходит задержка жидкости в организме в целом, а также локальные – скопление жидкости в каком-либо участке организма.

Отекообразующие факторы:

– увеличение проницаемости капиллярной мембраны (аноксия, ацидоз, авитаминоз, химические вещества, медиаторы, иммунные комплексы и др.);

- увеличение гидростатического давления плазмы (артериальная и венозная гиперемия, сердечная недостаточность);
- уменьшение осмотического и онкотического давления плазмы крови (гипонатриемия, гипохлоремия, введение гипотонических растворов, потеря белка);
- недостаточность лимфооттока (повышение давления в грудном лимфатическом протоке, филяриоз, динамическая лимфатическая недостаточность).

По этиопатогенезу выделяют следующие *виды отеков*:

- сердечные;
- почечные (нефритические и нефротические);
- печеночные;
- воспалительные;
- аллергические;
- голодные (кахектические);
- токсические;
- застойные;
- нейрогенные;
- гипотиреоидные;
- лимфогенные.

К системным отекам относятся сердечные, почечные, эндокринные, печеночные, голодные.

Патология обмена макроэлементов

Организм человека содержит около 55-70 химических элементов.

Их условно делят на макроэлементы (содержание их 10^{-3} г и более – углерод, азот, кислород, водород, натрий, калий, кальций, магний, хлор, фосфор) и микроэлементы (содержание – 10^{-3} - 10^{-12} г – медь, цинк, ванадий, марганец, фтор, йод и др.).

Макроэлементы играют роль пластического материала в построении тканей, создают физико-химические условия для физиологических процессов (осмотическое давление, pH среды, состояние коллоидов) и др.

Таблица 9.16. – Основные клинико-биохимические показатели крови, характеризующие нарушение водно-электролитного обмена

Показатель	Нормы в системе СИ
Осмолярность	270-290 мосм/л
Натрий	130-150 ммоль/л в клетке – 12,5-21,7 ммоль/л
Натрий (сыворотка)	135-145 ммоль/л
Хлор	96-108 ммоль/л
Калий (кровь /клетка)	4,0-6,0 ммоль/л в клетке – 79,4-112,6 ммоль/л
Калий (сыворотка)	3,4-5,3 ммоль/л
Кальций	2,1-3,0 ммоль/л
Фосфат	0,81-1,45 ммоль/л

Нарушения обмена натрия

Натрий – основной катион внеклеточной среды. Его содержание в сыворотке крови составляет 135-152 ммоль/л.

Основная роль натрия – поддержание осмотического давления внеклеточных жидкостей. Ионы натрия влияют на способность белковых коллоидов к набуханию, участвуют в поддержании нормальной деятельности сердечной мышцы, нервно-мышечной возбудимости во взаимодействии с ионами калия, входит в состав бикарбонатной буферной системы.

Поступление натрия в организм взрослого человека с пищей и жидкостями составляет 4,4 г/сутки, в основном в виде хлорида натрия. Всасывание натрия – активный процесс. У здоровых людей около половины натрия всасывается в проксимальном отделе тонкого кишечника, остальное количество – в толстом кишечнике. Всосавшийся натрий равномерно распределяется по внеклеточным жидкостям, диффундируют через мембраны капилляров, не обладая избирательной локализацией в каком-либо органе.

Часть всосавшихся ионов натрия и хлора может реэкскретироваться с пищеварительными соками. Выделение натрия происходит преимущественно с мочой и потом.

Таблица 9.17. – Причины и клинические проявления гипо- и гипернатриемии

Виды	Гипонатриемия	Гипернатриемия
Причины	дефицит Na (бессолевая диета)	потеря воды (переход в ткани)
	сильное потоотделение (муковисцидоз)	↑ введение NaCl, гипертонических растворов
	нарушение функции почек, тяжелый понос, неукротимая рвота	↓ выведение (почками)
	надпочечная недостаточность (дефицит альдостерона)	гиперкортицизм
	безэлектrolитные инфузии	
Клинические проявления	↓ ОЦК → отек ткани	↓ ОЦК → обезвоживание тканей
	гипотония мышц	↑ нервно-мышечная возбудимость (судороги)
	снижение чувствительности, рефлексов	расстройства ВНД
	апатия, тошнота, рвота	↑ чувствительности к веществам, повышающим АД, тахикардия
Коррекция	1-2% NaCl, плазма	5% р-р глюкозы, гемодиализ

Нарушение обмена калия

Калий является основным внутриклеточным катионом (содержание в клетке составляет 90%), 10% содержится во внеклеточной жидкости и только 0,4% в крови) участвует в поддержании осмотического давления, кислотно-основного состояния, а также в процессах обмена в клетке. С участием ионов K^+ , содержащихся в эритроцитах, происходит перенос кислорода гемоглобином.

Калий является кофактором фермента, осуществляющего перенос фосфатной группы с АТФ на карбоксильную группу субстрата (пируват и др.), участвует в обмене углеводов, белков и липидов.

Калий – потенциалобразующий ион, имеет большое значение в реализации импульсов, воспринимаемых нейронами (ионный механизм возбуждения, проводимость, сокращение клеток и др.).

Суточная потребность калия составляет 2-4 г. Его основные источники в организме – мясо, фрукты, овощи, бобовые, картофель, дыни, чернослив, урюк.

Калий значительно быстрее натрия покидает кровяное русло. Выводится из организма человека преимущественно через почки, причем примерно в три раза медленнее, чем вода. Калий способствует диурезу, вытесняет из организма Na и воду.

В норме концентрация калия в плазме крови равна 3,8-5,2 ммоль/л.

Таблица 9.18. – Причины возникновения, клинические проявления и коррекция гипо- и гиперкалиемии

Виды	Гипокалиемия	Гиперкалиемия
Причины	недостаточное поступление с пищей	избыточное введение с пищей
	потери с мочой (ГК, ртуть-содержащие мочегонные, заболевания почек, альдостерон)	в виде лекарственных препаратов (KBr, KCl, KI и др.)
	рвота, поносы (в пищевых секретах $[K^+]$ в 2-4 раза больше)	↓ выделение почками (почечная или надпочечниковая недостаточность)
	интенсивный распад белка (травмы, ожоги)	↑ распад клеток и тканей (травма, ожог, массивный гемолиз)
	алкалоз	
Клинические проявления	↓ нервно-мышечной возбудимости → мышечная слабость	боли в мышцах
	мышечные параличи, исчезновение рефлексов	паралич и атония кишечника
	↓ АД, ↓ тонуса и моторики желудка, кишечника	>10 ммоль/л, брадикардия, в/ж блокада – QRS, ↑ T
	расширение сердца, аритмии, остановка сердца в систоле (удлинение PQ, QT)	>13 ммоль/л, остановка сердца в диастоле
Коррекция	в виде препаратов (KCl, KI и др.)	в/в ГК с инсулином (способствует переходу K^+ в клетки в виде глюкозокалийдифосфата)

Гиперкалиемия – увеличение концентрации калия в плазме свыше 5,2 ммоль/л. К гиперкалиемии могут привести почечная недостаточность, олигурия и анурия любого происхождения, массивное травматическое повреждение тканей, быстрое переливание консервированной крови, усиленный распад белков и гликогенолиз, недостаточность функции коры надпочечников, избыточное введение препаратов калия (KBr, KCl, KI и др.).

Клинические симптомы: повышение тонуса поперечнополосатой мускулатуры, рвота, понос, спутанность сознания, изменения электрокардиограммы, брадикардия, возможны мерцание желудочков и остановка сердца в диастоле.

При значительном увеличении уровня калия развивается мышечный паралич.

Нарушение обмена магния

Магний участвует в межклеточном обмене как специфический активатор и кофактор ряда ферментных систем. В клетках ионы Mg^{2+} активируют процессы окислительного фосфорилирования, некоторые ферменты цикла Кребса, щелочную фосфатазу и др.

Ионы магния ингибируют миозин-АТФ-азу и активируют гидролиз ацетилхолина через холинэстеразу. Возбудимость нервных окончаний при этом уменьшается, мышцы расслабляются.

Предполагается, что ионы магния стимулируют также спонтанное соединение мРНК со свободными рибосомами, после чего они приобретают биосинтетическую активность.

В организм взрослого человека в сутки поступает 0,27-0,34 г магния, причем значительная его доля – с растительной пищей.

Из 21-28 г содержащегося в организме магния половина этого количества содержится в костях, 1/3 – в мышцах, остальное – в биологических жидкостях.

В норме концентрация магния в плазме равна 0,8-1,2 ммоль/л.

Таблица 9.19. – Причины возникновения, клинические проявления и коррекция гипо- и гипермагниемии

Виды	Гипомагниемия	Гипермагниемия
Причины	заболевания желудочно-кишечного тракта	почечная недостаточность
	почек	повышенный катаболизм белка
	хронический алкоголизм	диабетическая гиперкетонемия
	цирроз печени	избыточное введение магния
	острый панкреатит	
	гиперпаратиреоз	
	недостаточное поступления магния с пищей	
Клинические проявления	судороги разных групп мышц	гипотензия
	повышенная нервно-мышечная возбудимость	сонливость
	чувство страха	гипорефлексия
	депрессия	угнетение дыхания
	психические нарушения	кома
	ларинго- и бронхоспазм	остановка сердца
	спазм сфинктера Одди	
	пилороспазм	
	рвота	
	тахикардия	
	гипотония	

Нарушение кальциево-фосфорного обмена

Содержание кальция в организме взрослого человека составляет 20 г на 1 кг массы тела, большая часть которого (свыше 98%) находится в скелете и зубах. В обызвествленных тканях фиксировано также около $\frac{3}{4}$ всего фосфора организма. Кальций и фосфор образуют нерастворимые соединения типа оксиапатита, составляющие основу кристаллической структуры обызвествленных тканей (костей и твердых тканей зубов).

Значение кальция не ограничивается его участием в построении костного скелета. Ионы Ca^{2+} участвуют в регуляции нервной возбудимости, способствуют взаимодействию актина и миозина, т. е. участвуют в сокращении мышц, в том числе миокарда, уменьшают проницаемость мембран и снижают способность тканевых коллоидов связывать воду (противовоспалительное, десенсибилизирующее действие).

Кальций играет определенную роль во всех фазах свертывания крови, активации эндокринных желез, активирует ферменты: актомиозин-АТФ-азу, лецитиназу, сукцинатдегидрогеназу и др.

Содержание кальция в плазме крови составляет 4,5-6 ммоль/л. Суточная потребность в кальции у взрослых составляет 800 мг/сут, у беременных и кормящих – 1000 мг/сутки. Источниками кальция являются молочные продукты, зернобобовые.

Фосфор, кроме костей, находится в мягких тканях, где он участвует в анаболических и катаболических реакциях. Фосфор участвует в образовании макроэргических соединений (АТФ) и фосфорилированных межучасточных продуктов углеводного обмена, структурах РНК. Фосфор входит в состав фосфолипидов, которые играют важную роль в образовании клеточных мембран и регуляции их проницаемости; служит предшественником в синтезе ДНК, в составе фосфатной буферной системы участвует в создании буферной емкости жидкостей и клеток организма. Фосфор участвует в обмене белков, жиров, углеводов, необходим для деятельности мозга, мышц, половых желез.

Содержание фосфора в плазме крови составляет 1,2-2,3 ммоль/л. Суточная потребность в фосфоре – 1200 мг/сут, беременным и кормящим – 1500 мг/сут.

Регуляция обмена кальция и фосфора в организме осуществляется гормонами паращитовидной железы – паратирином, щитовидной железы – кальцитонином и гормоном почек – 1,25-дигидрохолекальциферолом, образующимся из витамина D. Паратирин способствует повышению уровня кальция и снижению уровня фосфора в плазме крови, кальцитонин обладает обратным паратирину действием, способствуя понижению уровня кальция в крови с одновременным его отложением в костях и увеличению фосфора в крови и уменьшению его уровня в костях.

Паратгормон тормозит цикл Кребса путем инактивации кофермента лактат- и изоцитратдегидрогеназы в остеобластах, что приводит к накоплению лимонной и молочной кислот. Избыток органических кислот способствует вымыванию кальция из скелета путем образования растворимых солей.

Паратгормон улучшает транспорт кальция из внеклеточной жидкости внутрь клеток и усиливает синтез остеокластами лизосомальных гидролаз, разрушающих органическую основу костной ткани.

Установлено, что в механизме действия паратгормона имеются звенья, общие с эффектом витамина D.

Активную форму витамина D – $1,25 (\text{OH})_2\text{D}_3$ – называют также гормоном (кальцитриол). Последний поддерживает костную массу, обеспечивая поставку кальция и фосфора для минерализации новой кости. Это достигается путем увеличения всасывания кальция и фосфата в кишечнике и стимуляции резорбции кости (усиливает действие ПТГ).

Чтобы превратиться в активный метаболит, – $1,25 (\text{OH})_2 \text{D}_3$ – витамин D должен подвергнуться реакциям гидроксирования в печени и почках. Эти реакции стимулирует паратгормон.

В организме человека и животных продуцируется ряд других гормонов с противоположным – гипокальциемическим и кальций-пектическим действием, – паратирин, выделяемый слюнными железами, глюкагон, гастрин и др.

Основные нарушения кальций-фосфорного обмена могут проявляться расстройством всасывания кальция и фосфатов в кишечнике, нарушением обызвествления скелета и зубов, а также отложением фосфорно-кальциевых солей в мягких тканях.

Таблица 9.20. – Причины возникновения, клинические проявления и коррекция гипо- и гиперкальциемии

Виды	Гипокальциемия	Гиперкальциемия
Причины	гипопаратиреоз	физиологическая (4-й день у новорожденных)
	алкалоз	у недоношенных
	↓ всасывание в кишечнике	алиментарная

Виды	Гипокальциемия	Гиперкальциемия
Клинические проявления	гиповитаминоз D	гипервитаминоз D
		гиперпаратиреоз
	↑ нервно-мышечной возбудимости	гиперкальциемия
	развитие судорог (тетания)	диспепсические расстройства
	гипокоагуляция крови	жажда и полиурия
	гипотензия	гипотония мышц
	рахит, трофические расстройства	гиперрефлексия
	катаракта, нарушение дентина	

Гиперфосфатемия проявляется гипокальциемией, сердечной недостаточностью, артериальной гипотензией.

Таблица 9.21. – Причины возникновения, клинические проявления и коррекция гипо- и гиперфосфатемии

Виды	Гипофосфатемия	Гиперфосфатемия
Причины	гиперпаратиреоз	гипопаратиреоз
	длительное лечение CaCl_2	снижение уровня кальция в крови
	остеомаляция	большие дозы витамина D ультрафиолетовое облучение
Клинические проявления	фосфатурия	гипокальциемия
	мышечная гипотония и гипокинезия	сердечной недостаточностью
	остеопороз, остеомаляция	артериальная гипотензия
	сердечная недостаточность	
	расстройство высшей нервной деятельности	

Нарушение обмена хлора и гидрокарбоната

В норме концентрация хлора в плазме крови равна 100-106 ммоль/л. Обмен хлора тесно связан с обменом натрия, однако ионы Cl^- и Na^+ могут выделяться с мочой независимо друг от друга. Содержание хлора и натрия регулируется альдостероном. Хлор – важный осмотически активный ион. Наряду с регуляцией водного баланса принимает участие в выведении ионов аммония почками, тем самым участвует в регуляции КОС. Входит также в состав соляной кислоты желудочного сока, способствуя процессам пищеварения. Его потеря приводит к развитию отрицательного водного баланса и относительного метаболического алкалоза, а также к развитию хлоропривной гиперазотемии.

Гипохлоремии способствует рвота, потоотделение, алкалоз, когда взамен повышения в крови уровня бикарбонатов ионы хлора идут в клетки, эритроциты, что способствует их отеку.

Гиперхлоремия возникает при общей дегидратации, при переливании большого количества растворов, содержащих большую, по сравнению с плазмой, концентрацию хлора, метаболический ацидоз, при котором содержание бикарбонатов в плазме крови снижено.

Таблица 9.22. – Причины возникновения, клинические проявления и коррекция гипо- и гиперхлоремии

Виды	Гипохлоремия	Гиперхлоремия
Причины	рвота	общая дегидратация
	понос	при переливании большого количества растворов, содержащих большую по сравнению с плазмой концентрацию хлора
	потоотделение	метаболический ацидоз
	алкалоз	

Гидрокарбонат (бикарбонат) является основной формой транспорта углекислого газа в организме (до 51%). В тканях его образование происходит в эритроцитах вследствие диссоциации угольной кислоты, образующейся из поступающего из тканей в кровь углекислого газа и воды под влиянием карбоангидразы.

При этом образующийся гидрокарбонат транспортируется плазмой крови, куда он поступает взамен ионов хлора. В лёгких, наоборот, гидрокарбонат поступает в эритроциты взамен выходящих из них ионов хлора, преобразуется в угольную кислоту, распадающуюся на углекислый газ, удаляемый из организма лёгкими.

Содержание гидрокарбоната в плазме крови составляет 21-24 ммоль/л, в крови – 24-28 ммоль/л. Гидрокарбонат является ионом, участвующим не только в водно-электролитном обмене организма, но и в регуляции кислотно-основного состояния как компонент бикарбонатной буферной системы. Его уровень является одним из показателей, характеризующих кислотно-основное состояние организма (стандартный бикарбонат, истинный бикарбонат). Последний относится к быстро изменяющимся ионам, так как его концентрация зависит от содержания хлора, с которым он находится в реципрокных отношениях, и других ионов. Прямая потеря гидрокарбоната всегда связана с потерей катионов Na^+ и K^+ . Уменьшение концентрации гидрокарбоната отмечается при метаболическом ацидозе, увеличение – при метаболическом алкалозе.

Биологическая роль и патология обмена микроэлементов

Микроэлементы принимают непосредственное участие в обмене веществ в качестве биологических катализаторов химических процессов в тканях и средах организма наряду с ферментами, гормонами, витаминами.

Приоритет научного обоснования биологической роли микроэлементов принадлежит В. И. Вернадскому, заложившему в 20-х годах прошлого столетия основы биогеохимии. Находясь в незначительных концентрациях в структуре ряда важных ферментов, гормонов, витаминов и других биологических факторов, микроэлементы способны стимулировать или угнетать многие ферментные процессы в организме.

Биологическая активность микроэлементов может проявляться путем образования металлопротеинов. Они обладают специфическими свойствами ферментов или витаминов.

Некоторые органические комплексы микроэлементов, участвуя в процессах межклеточного обмена, оказывают существенное влияние на рост, размножение, кроветворение, тканевое дыхание и другие важные функции организма. Диапазон спектра биологического действия каждого микроэлемента, по-видимому, находится в связи со способностью этого элемента к комплексообразованию с аминокислотами, некоторыми оксикислотами, желчными кислотами и др.

Некоторые микроэлементы обладают действием на минеральный обмен, в частности на процессы минерализации и деминерализации зубов (медь, фтор, марганец, ванадий) и др. Универсальным депо микроэлементов является печень. Максимальное количество большинства микроэлементов накапливается в тканях с высокой функциональной активностью (сетчатка, зрительный нерв) и минимальное – в склере, роговице, хрусталике.

Как дефицит, так и избыточное поступление в организм определенных микроэлементов, приводящее к глубоким нарушениям обмена веществ, могут являться причиной развития ряда заболеваний.

Для некоторых микроэлементов потребность составляет всего несколько микрограммов на 1 кг пищи. Изменения в окружающей среде, вызванные индустриализацией, оказывают значительное влияние на поступление микроэлементов в организм человека.

Таблица 9.23. – Роль микроэлементов и последствия их дефицита

Элемент	Физиологическая роль	Источник	Последствия а) дефицита, б) избытка
Си (2-5 мг)	компонент о-в ферментов (цитохромоксидаза) созревание эритроцитов, остеогенез, всасывание	яйца, печень, рыба, почки, шпинат, виноград	а) анемия; б) болезнь Вильсона-Коновалова (недостаток церулоплазмина) – избыток Си в тканях
Мп (250-350 мг)	в составе о-в и др. ферментов, рост костей, сокращение мышц, активность	мясо, молоко, целые зерна	а) судороги, спазмы сфинктера, психические нарушения;

Элемент	Физиологическая роль	Источник	Последствия а) дефицита, б) избытка
	нервной системы		б) гиперрефлексия, гипотензия, остановка сердца, сонливость
Zn (10-15 мг)	компонент фермента: ЩФ карбоангидраза ДНК, инсулин, стимулирует рост, половое развитие, функционирование нервной системы	яйцо, мясо, крабы, бобы	а) карликовость, половое недоразвитие, плохое заживление ран, сахарный диабет
S (1 г)	аминокислоты, белки (инсулин) витамин (В ₁ , Н)	мясо, печень, рыба, яйца	а) сахарный диабет, окислительный стресс (дефицит глутатиона)
I (0,15-0,3 мг)	гормоны щитовидной железы	морепродукты, рыбий жир, йодированная NaCl	а) эндемический зоб, кретинизм
F (1 мг)	зубная ткань	фторированный NaCl, зубные пасты, пищ. продукты	а) кариес б) флюороз
Co (100-200 мкг)	в составе vit В ₁₂ (эритропоэз) синтез мышечных белков	печень	а) анемия, б) ↓ усвоения Ca
Mo	ксантиноксидаза (пуриновый обмен)	бобы, печень, почки, зерно	а) подагра б) алопеция, дерматоз
Cd	специфическое действие не установлено	зародыши пшеницы, устрицы	стерильность

Патология кислотно-основного состояния.

Ацидозы. Алкалозы

Кислотно-основное состояние (КОС) представляет соотношение в организме кислых и основных ионов. Его характеризуют с помощью концентрации водородных ионов $[H^+]$, а точнее, ее отрицательным десятичным логарифмом (показателем pH).

Отклонения pH могут вызывать нарушения жизнедеятельности организма. Так, смещение pH от нормальных величин (7,35-7,45) на 0,1 ед. приводит к существенным нарушениям функций систем дыхания и кровообращения. Сдвиг pH на 0,3 ед. в кислую сторону вызывает развитие ацидотической комы, а на 0,4 ед. – смерть.

Роль буферных систем, лёгких и почек в регуляции КОС

В организме существуют механизмы регуляции КОС, препятствующие возможному изменению pH. Они подразделяются на механизмы быстрого и замедленного действия.

Механизмы быстрого действия включаются и проявляют эффект немедленно. Они представлены буферными системами крови, внутри- и внеклеточной жидкости.

Буферные системы представляют собой ассоциацию слабой кислоты и соли, образованной этой слабой кислотой с сильным основанием, выполняющих, соответственно, роль донора и акцептора ионов водорода.

Основные буферные системы:

- бикарбонатная ($H_2CO_3/NaHCO_3=1/20$);
- фосфатная ($NaH_2PO_4/Na_2HPO_4=1/4$);
- белковая ($HProt/NaProt$);
- гемоглобиновая (HNb/KNb).

Механизм действия буферных систем заключается в способности их компонентов вступать во взаимодействие с H^+ и OH^- ионами сильно диссоциирующих веществ. В результате образуются слабо диссоциирующие вещества, что препятствует существенному сдвигу pH.

Роль механизмов замедленного действия в регуляции КОС выполняют лёгкие (несколько часов) и почки (несколько дней).

Роль лёгких в поддержании КОС заключается в изменении вентиляционной активности в ответ на закисление или ощелачивание внутренней среды. Возможность изменения вентиляционной активности обусловлена наличием в организме летучей угольной кислоты (H_2CO_2), концентрация которой изменяется при нарушении КОС.

Роль почек в поддержании КОС обеспечивается тремя основными механизмами: ацидогенезом, аммонииогенезом и сбережением оснований (рис. 10.4).

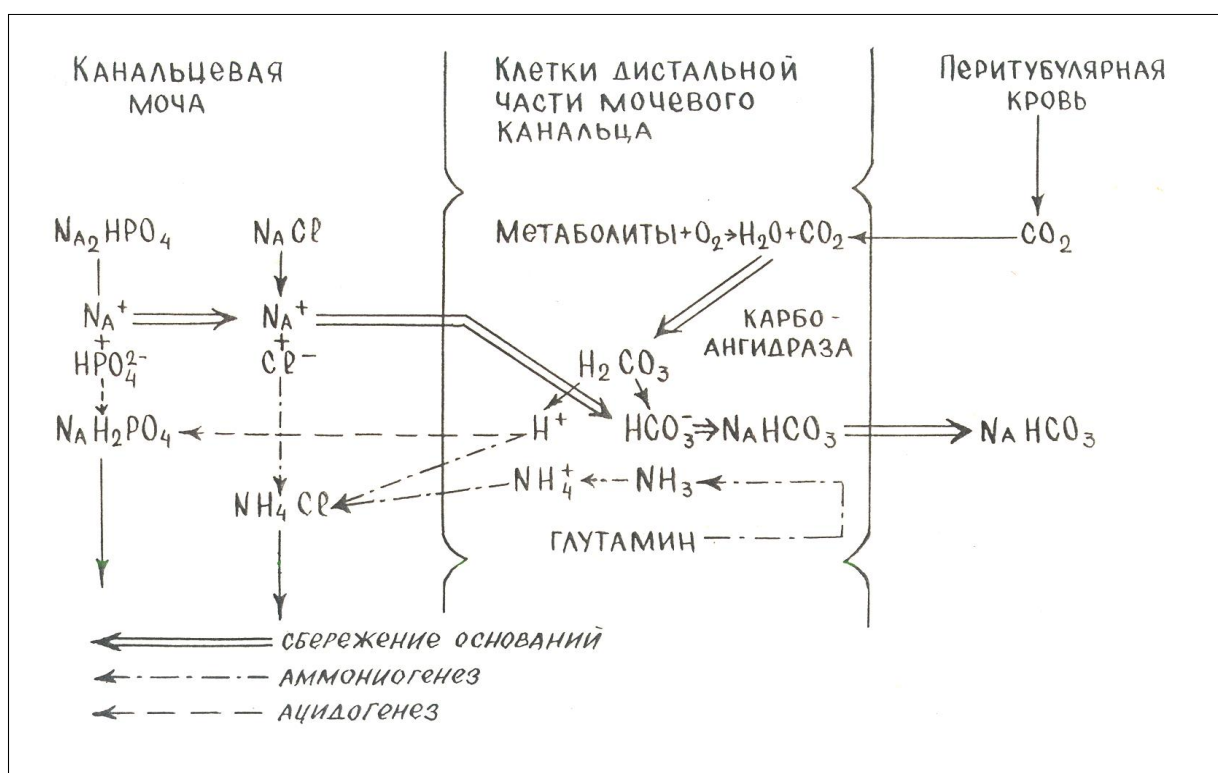


Рисунок 9.17. – Роль почек в регуляции КОС

В регуляции КОС наряду с лёгкими, почками играют существенную роль печень, желудочно-кишечный тракт.

Показатели, характеризующие КОС

Один из важнейших показателей КОС – показатель **pH** (показатель кислотности среды) – отрицательный десятичный логарифм концентрации свободных ионов водорода крови и гидроксильных ионов.

- рН артериальной крови составляет 7,35-7,45 ед.;
- рН венозной крови – 7,32-7,42 ед.;
- рН внутриклеточной среды – 6,9-7,4 ед.

рСО₂ – парциальное давление углекислого газа.

Парциальное давление углекислого газа в гипотетической газовой фазе, уравновешенной с кровью, отражает концентрацию углекислого газа, растворенного в плазме крови;

– рСО₂ артериальной крови (раСО₂) колеблется в пределах 34-46 мм рт. ст.

– рСО₂ венозной крови (рвСО₂) – 42-55 мм рт. ст.

Данный показатель изменяется при респираторных нарушениях, выступая в качестве причины нарушения КОС. При метаболических сдвигах изменения данного показателя связаны с компенсаторными функциями лёгких. Так, возрастание рСО₂ наблюдается при респираторных ацидозах (как причина) и метаболических алкалозах (как механизм компенсации), в то время как уменьшение рСО₂ имеет место при респираторных алкалозах (как причина) и метаболических ацидозах (как механизм компенсации).

SB (Standart Bicarbonate, англ.) – стандартный бикарбонат – это [НСО₃⁻] в плазме или крови при стандартных условиях (рСО₂=40 мм рт. ст. (5,33 кПа), t=38°C, НbО₂=100%). В норме **SB плазмы** составляет **21-24 mM**, **крови** – **24-28 mM**. Этот показатель характеризует влияние метаболических процессов на КОС.

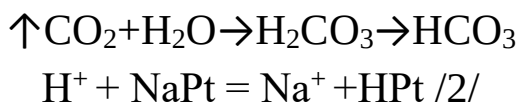
AB (Actual Bicarbonate) – истинный бикарбонат. Это [НСО₃⁻] плазмы или цельной крови при условиях ее нахождения в кровеносном русле. У здоровых людей **AB=SB**.

Показатель АВ отражает степень дыхательных и метаболических расстройств. Увеличение АВ имеет место при респираторном ацидозе и метаболическом алкалозе, снижение – при респираторном алкалозе и метаболическом ацидозе.

BB (Buffer Base) – буферные основания – сумма концентраций всех анионов буферных систем (НРО₄²⁻, НСО₃⁻, NaPt⁻, КНb⁻), которые в норме в крови составляют **44-54 ммоль/л**.

Показатель ВВ отражает степень метаболических расстройств и почти не изменяется при респираторных нарушениях КОС.

Так, при накоплении CO_2 концентрация ионов HCO_3^- возрастает (уравнение 1), в то время как NaPt^- , согласно уравнению 2, – снижается.



Так как эти два компонента (HCO_3^- и NaPt^-) в основном составляют показатель ВВ, их сумма при респираторных нарушениях практически не изменяется.

Показатель ВВ также используется для сопоставления КОС с электролитным балансом.

ВЕ (Base Excess) – избыток оснований – представляет разницу между показателем ВВ исследуемой крови и ВВ в норме (NBV).

$$\text{BE} = \text{BV} - \text{NBV} /3/$$

Данный показатель характеризует смещение концентрации титруемых буферных анионов по отношению к стандартным условиям.

В норме ВЕ колеблется в пределах $\pm 2,5$ ммоль/л. В условиях патологии он может достигать ± 30 ммоль/л.

Данный показатель наилучший для оценки метаболических нарушений КОС, так как наглядно отражает выраженность происходящих сдвигов.

$-\text{BE} = \text{BD (Base Deficite)}$ – дефицит оснований, развивающийся при накоплении нелетучих кислот либо потере оснований (метаболический ацидоз).

Исходя из уравнения (3), $\text{BE} \sim \Delta \text{BV}$.

Виды нарушений КОС

По направленности изменения рН в кислую или основную сторону все нарушения КОС подразделяются, соответственно, на **ацидозы** и **алкалозы**. Кроме того, в соответствии с изменением концентрации летучей (H_2CO_3) или нелетучих кислот (всех

остальных) в организме, они, соответственно, подразделяются на **газовые и негазовые**.

Газовый (дыхательный, или респираторный) ацидоз развивается при избытке угольной кислоты в организме.

Причинами могут быть недостаточность функции внешнего дыхания (чаще всего гиповентиляция), либо избыток CO_2 во вдыхаемом воздухе.

Негазовый (метаболический) ацидоз – наиболее распространенная форма нарушения КОС. Он связан с увеличением концентрации нелетучих кислот.

В зависимости от того, что стало причиной изменения соотношения доноров и акцепторов H^+ , негазовый ацидоз подразделяется на абсолютный (положительный) и относительный (отрицательный).

Абсолютный негазовый ацидоз развивается вследствие увеличения содержания нелетучих кислот. Причинами могут быть нарушения обмена веществ, ведущие к кетонемии (сахарный диабет, печеночная недостаточность, употребление большого количества глюкозы, фруктозы, галактозы, сорбита), повышенный распад белка, сопровождающийся увеличением содержания фосфорной и серной кислот, почечная недостаточность, гипоксия, сопровождается увеличением лактата и пирувата.

Причины относительного негазового ацидоза заключаются в потере щелочных компонентов – потеря ионов бикарбонатов (при фистулах желчевыводящих протоков, протоков поджелудочной железы, диарее, пероральном применении больших количеств хлористого кальция, ведущих к потере бикарбонатов в виде нерастворимых солей при разнообразных поражениях проксимальных почечных канальцев, где происходит реабсорбция бикарбонатов HCO_3^-).

Газовый алкалоз развивается при снижении содержания летучей кислоты в организме, т. е. при чрезмерном выведении CO_2 из крови. Обычно причиной является гипервентиляция.

Негазовый алкалоз развивается вследствие избытка нелетучих оснований (абсолютный), либо дефицита нелетучих кислот (относительный).

Абсолютный (положительный) негазовый алкалоз может развиваться при переливании больших количеств консервированной крови, содержащей цитрат Na, при передозировке NaHCO_3 (50 г/сутки), что возможно при коррекции метаболического ацидоза.

Относительный (отрицательный) негазовый алкалоз развивается при потере кислых валентностей (рвота, врожденная хлоридная диарея, применение ртути содержащих мочегонных).

Негазовый алкалоз характеризуется возрастанием показателя pH, увеличением pCO_2 вследствие гиповентиляции как компенсаторной реакции лёгких.

Таблица 9.24. – Нарушение КОС. Основные клинико-биохимические показатели крови

Показатель	Нормы в системе СИ	Нормы в единицах, подлежащих замене	Коэф- фици- ент пе- ресчета
Белок общий	65-85 г/л	6,5-8,5 г%	10
Альбумины	36-50 г/л	3,6-5,0 г%	10
Глобулины	23-35г/л	2,3-3,5 г%	10
Фибриноген	2-4 г/л	0,2-0,4 г%	10
Белковый коэфф. (А/Г)	1,6-2,3 г/л	1,6-2,3 г%	
Общий азот	0,87 моль/л		
Азот белков	0,86 моль/л		
Остаточный азот	14,3-28,6 ммоль/л	20-40 г%	
Мочевина (в сыворотке)	2,5-8,32 ммоль/л	20,3-30,5 г%	
Мочевая кислота	0,14-0,24 ммоль/л	2,5-4 г%	0,059
Креатинин (в сыворотке)			
мужчины	44-150 мкмоль/л	0,5-1,7 мг%	88,3
женщины	44-97 мкмоль/л	0,5-1,11 мг%	88,3

Показатель	Нормы в системе СИ	Нормы в единицах, подлежащих замене	Коэф- фици- ент пе- ресчета
Билирубин	8,55-20,5 ммоль/л	0,5-1,2 г%	
общий	3,4-22,2 мкмоль/л	0,2-1,3 мл%	17,1
прямой	0-5,1 мкмоль/л	0-0,3 мг%	17,1
Глюкоза плазмы натощак	3,3-6,05 ммоль/л	60-100 г% 65-110 мг%	0,059 0,055
Пируват (пировино- градная кислота)	81-85 мкмоль/л	0,71-0,75 г%	1
Лактат	0,5-2,2 ммоль/л	6-16 г%	0,111
Кетоновые тела	0,08-0,46 ммоль/л	0,5-2,5 г%	0,172
Липиды общие	4,0-8,0 г/л	400-800 г%	0,01
Триглицериды натощак	≤2,83 ммоль/л	<250 мг%	0,113
α-ЛП, ЛПВП₁₂₃			
мужчины		2,572-4,188 г/л	
женщины		3,12-4,56 г/л	
β-ЛП, ЛПНП			
мужчины		2,572-4,188 г/л	
женщины		2,13-3,51 г/л	
Холестерол			
нормальный	<5,2 ммоль/л	<200 мг%	0,0259
пограничный	5,2-6,2 ммоль/л	200-239 мг%	0,0259
высокий	>6,2 ммоль/л	>240 мг%	0,0259
Холестерол ЛВП	0,70-2,54 ммоль/л	27-98 мг/л	0,0259
Осмолярность	270-290 мосм/кг	270-290 мосм/кг	1
Фосфолипиды	7,75-18,09 ммоль/л	6-14 г%	
Натрий	130-150 ммоль/л	130-150 мгэкв/л	1

Показатель	Нормы в системе СИ	Нормы в единицах, подлежащих замене	Коэф- фици- ент пе- ресчета
Сыворотка: натрий мужчины женщины	135-145 ммоль/л 0,45-1,81 ммоль/л 0,40-1,53 ммоль/л	135-145 мэкв/л	1
Хлор	96-108 ммоль/л	96-108 мг-экв/л	1
Кальций	2,1-3,0 ммоль/л	4,2-6,0 мг-экв/л	0,5
Кальций общий	2,23-2,57 ммоль/л	8,9-10,3 мг%	0,25
Фосфор неорган.	0,65-1,6 ммоль/л	2,8-5,0 мг-экв/л	0,323
Фосфаты	0,81-1,45 ммоль/л	2,5-4,5 мг%	0,323
Железо общее	9-31,3 мкмоль/л	50-175 мкг%	0,179
Общая железосвязы- вающая способность сыворотки	44,8-80,6 мкмоль/л	250-450 мкг %	0,179
pH, ед. кровь арт. вен.	7,35-7,45 7,32-7,42		
ВВ	44-54 mM		
BE	±2,5 mM		
SB	24-28 mM		
pCO₂ мужчины женщины	4,7-6 к Па 4,3-5,7 кПа		
HCO₃⁻ мужчины женщины	23,6-27,2 mM 21,8-27,2 mM		

Глава 10

ГИПОКСИЯ

Гипоксия – типовой патологический процесс кислородного голодания клеток, возникающего как при недостаточной поставке кислорода, так и при нарушении его использования в клетках.

Гипоксия (синоним: аноксия) – самый частый и распространенный типовой патологический процесс. Местное или общее кислородное голодание наблюдается почти при любом заболевании. Смерть организма по определению является стойким прекращением спонтанного кровообращения и дыхания, значит, в конце любой смертельной болезни наступает, независимо от ее причин, острая гипоксия. Гипоксия сопровождает практически все заболевания кардиореспираторного аппарата.

В зависимости от причин выделяют следующие виды кислородной недостаточности: экзогенный, респираторный (дыхательный), циркуляторный (сердечно-сосудистый), гемический (кровяной), первично-тканевой, гипероксический, гипоксия нагрузки и смешанный.

Согласно классификации гипоксии по И. Р. Петрову, выделяют экзогенную (гипоксическую) гипоксию – от недостатка кислорода в атмосферном воздухе, а также несколько подвидов эндогенной гипоксии (от нарушения процессов внешнего и внутреннего дыхания в организме).

Асфиксией в медицине называется такой вариант течения гипоксии, который сопровождается сочетанием гипоксемии, и *гиперкапнии*. Механическое удушье относится к асфиксии, но асфиксия к нему не сводится. При горной болезни гипоксия имеет неасфиктическое, а при отеке лёгких – асфиктическое течение.

При *острой* гипоксии мобилизуются *срочные компенсаторные механизмы*, основанные на гиперфункции дыхательной, сердечно-сосудистой систем и эритронов. На уровне клеток компенсаторные механизмы связаны с активацией гликолиза.

Буферные системы, реактивируемые почками и лёгкими, стремятся поддержать рН.

При *хронической* гипоксии мобилизуются *долгосрочные компенсаторные механизмы*, основанные на гипертрофии и гиперплазии в пределах дыхательной, сердечно-сосудистой систем и эритрона.

В опытах на мелких грызунах легко проследить картину кислородного голодания и некоторые приспособительные механизмы, мобилизуемые при кислородной недостаточности. Течение данного вида гипоксии у взрослой мыши и у новорожденного крысенка будет разным вследствие неодинаковой реактивности животных и разной их резистентности к недостатку кислорода.

Экзогенный тип подразделяется на гипобарический и нормобарический. *Гипобарический* тип гипоксии наблюдается при подъеме в горы или в открытых летательных аппаратах. Существенное включение компенсаторных механизмов происходит обычно на высоте 3,5-4 км. Иногда гипобарическую гипоксию применяют многократно в клинике для повышения резистентности организма к гипоксии.

Таблица 10.1. – Зависимость атмосферного давления, парциального давления кислорода и клинических проявлений гипоксии от высоты

Высота, км	Атмосферное давление, мм рт. ст.	pO ₂ мм рт. ст.	Состояние пилота
0	760	159	
2,5	560	117	хорошее
4	462	97	без изменений
5	405	85	первые симптомы высотной болезни
6	354	74	значительно выраженная высотная болезнь
8	267	56	резко выраженная высотная болезнь, потеря сознания
выше 8	менее 250	менее 52	пребывание без кислородных приборов несовместимо с жизнью

Нормобарический тип гипоксии наблюдается в замкнутых или плохо вентилируемых пространствах. В этих случаях уменьшается парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе, насыщение гемоглобина кислородом и общее его содержание в крови. При этом возрастает концентрация CO_2 в воздухе и в крови.

Респираторный (дыхательный) тип гипоксии возникает при недостаточном транспорте кислорода из атмосферного воздуха в плазму крови вследствие нарушения системы внешнего дыхания. Это наблюдается при многих патологических процессах в лёгких.

Циркуляторный (сердечно-сосудистый) тип гипоксии развивается в результате недостаточности кровообращения, заболеваний сердца и снижения тонуса сосудов, вследствие чего уменьшается объемная скорость кровотока. Из-за замедления скорости кровотока доставка кислорода к тканям снижена, несмотря на компенсаторное повышение коэффициента утилизации кислорода.

При гемическом (кровяном) типе гипоксии уменьшается кислородная емкость крови, что наблюдается при анемии или при нарушении способности гемоглобина связывать и отдавать кислород тканям. Угарный газ (СО) взаимодействует с двухвалентным железом гемоглобина, образуя карбоксигемоглобин (НвСО). НвСО теряет способность транспортировать кислород и одновременно снижает диссоциацию оксигемоглобина. Угарный газ может взаимодействовать и с двухвалентным железом цитохромов, вызывая явления тканевой гипоксии. При действии нитритов, нитратов (вазодилататоров), ряда лекарственных препаратов (фенацетин, амидопирин, сульфаниламиды) образуется метгемоглобин, в котором Fe^{2+} (закисная форма) переходит в окисную Fe^{3+} , метгемоглобин, неспособный присоединять кислород, вследствие присоединения группы OH^- и др.

Первично-тканевая гипоксия возникает в результате нарушений процессов биологического окисления в митохондриях на фоне нормального содержания кислорода в притекающей к тканям крови. Классический пример – отравление цианидами, которые инактивируют в митохондриях цитохромоксидазу. Нарушение процессов биологического окисления связано или со снижением способности клетки поглощать кислород, или

с разобщением процессов окисления и фосфорилирования, что ведет к избыточному выделению энергии в виде тепла. Причиной первично-тканевой гипоксии может быть дефицит некоторых витаминов (В₁, В₂, РР и др.).

Гипоксия нагрузки возникает как относительный дефицит О₂ из-за повышения потребности организма в нем при нагрузке. Ткани нормально или даже повышено снабжаются кислородом, однако этого недостаточно при весьма высоком функционировании того или иного органа или организма в целом.

Смешанная гипоксия, представляющая сочетание нескольких видов гипоксий, встречается часто, так как все виды гипоксии приводят к нарушению ферментов митохондрий и развитию тканевой гипоксии.

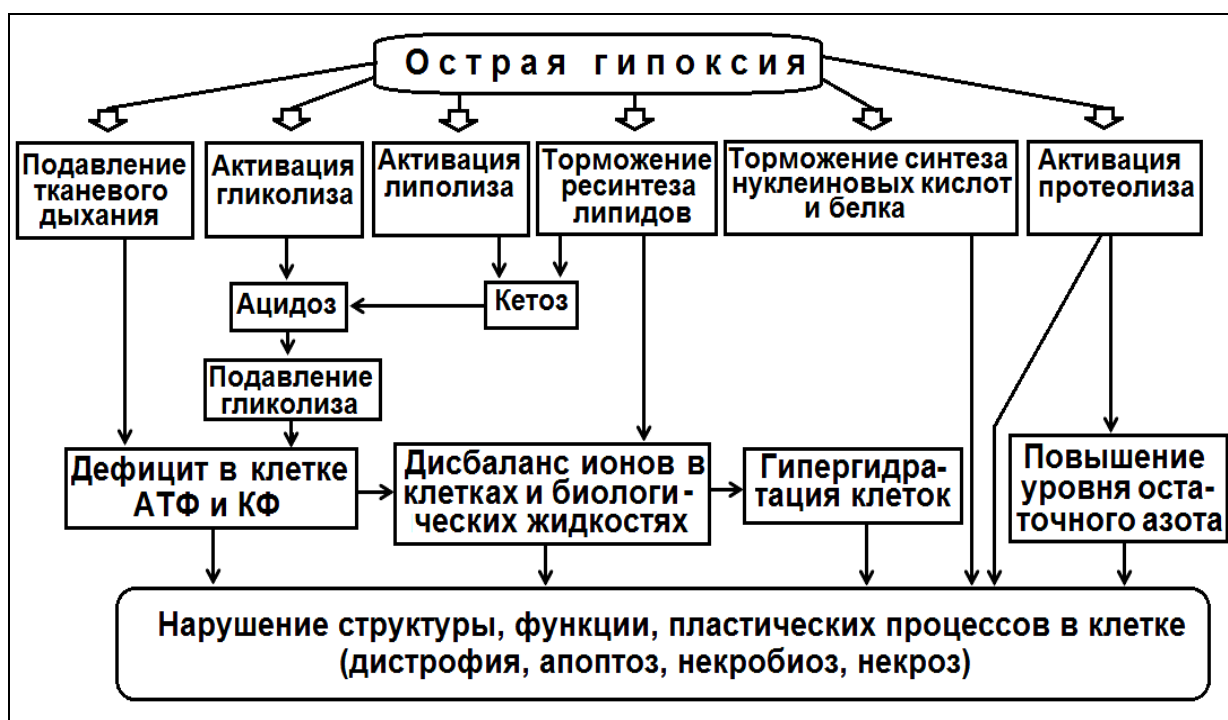


Рисунок 10.1. – Нарушение обмена веществ в организме при острой гипоксии

Компенсаторно-приспособительные реакции при гипоксии

При гипоксии можно выделить срочный и долговременный этапы адаптации. Срочный этап адаптации заключается в учащении и углублении дыхания, расширении бронхов, активации сердечно-сосудистой системы, в результате чего происходит повышение доставки кислорода в организм и выделения CO_2 . Необходимо отметить, что снижение в организме уровня CO_2 может повлечь за собой снижение мозгового и коронарного кровообращения, возбудимости дыхательного и вазомоторного центров, стать причиной нарушения кислотно-основного состояния, а также диссоциации оксигемоглобина крови.

Таблица 10.2. – Механизмы адаптации организма к острой гипоксии

Органы и системы	Эффекты	Механизмы эффектов
Система внешнего дыхания	увеличение объема альвеолярной вентиляции	увеличение: - частоты и глубины дыхания; - числа функционирующих альвеол
Сердце	повышение сердечного выброса	увеличение: - ударного выброса; - числа сокращений
Сосудистая система	перераспределение кровотока, его централизация	- региональное изменение диаметра сосудов (увеличение в мозге и сердце)
Система крови	увеличение кислородной емкости крови	- выброс крови из депо; - элиминация эритроцитов из костного мозга; - повышение сродства НЬ к кислороду в лёгких; - увеличение диссоциации оксигемоглобина в тканях
Система биологического окисления	повышение эффективности биологического окисления	- активация тканевого дыхания; - активация гликолиза; - повышение сопряженности окисления и фосфорилирования

В результате централизации кровообращения и перераспределения крови ряд жизненно важных органов (головной мозг, сердце, лёгкие) получает больше крови и питательных веществ. Возрастает объем циркулирующей крови за счет выброса крови из депо и костного мозга. Функционирование тканей переходит на более экономные пути использования энергии.

Если гипоксия продолжается длительно, возникает длительный этап адаптации, при котором организм приобретает повышенную устойчивость к гипоксии. В системах, ответственных за транспорт кислорода и его утилизацию, развиваются явления гипертрофии и гиперплазии. Увеличивается масса дыхательных мышц, функционирующих лёгочных альвеол, костного мозга, возрастает количество эритроцитов и гемоглобина в крови, количество митохондрий в клетках.

Тканевые ферменты утилизируют кислород более эффективно, усиливается гликолиз. Организм на длительное время приобретает повышенную устойчивость к гипоксии. При длительно существующей гипоксии процессы адаптации и компенсации становятся несовершенными, в результате чего гипоксия может привести к летальному исходу.

Для заметок

Для заметок

Учебное издание

Максимович Наталия Евгеньевна
Дремза Иосиф Карлович
Троян Элина Ивановна и др.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

В двух частях

Часть 1 ОБЩАЯ ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

Ответственный за выпуск В. В. Воробьев

Компьютерная верстка М. Я. Милевской
Корректор Л. С. Засельская

Подписано в печать 23.07.2020.
Формат 60х84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Таймс. Ризография.
Усл. печ. л. 11,86. Уч.-изд. л. 7,33. Тираж 99 экз. Заказ 38.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013. Ул. Горького, 80, 230009, Гродно.