

Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии  
имени Н.Н. Петрова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

# ПАТОЛОГИЯ

Учебное пособие  
для ординаторов

Санкт-Петербург  
2019

УДК 159,9

Л 47

**Беляев А. М. Патология: учебное пособие для ординаторов /** А. М. Беляев, О. В. Леонтьев, М. В. Рогачев, А. В. Дергунов, А. С. Артемьева. – СПб.: Стратегия будущего, 2019. – 320 с.

ISBN

Авторы:

*Артемьева Анна Сергеевна* – кандидат медицинских наук заведующая патолого-анатомическим отделением ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

*Беляев Алексей Михайлович* – доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, главный внештатный онколог Северо-Западного Федерального округа, заведующий кафедрой онкологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, президент Ассоциации онкологов Северо-Запада.

*Дергунов Анатолий Владимирович* – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры патологической физиологии Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова.

*Леонтьев Олег Валентинович* – доктор медицинских наук, профессор, профессор ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

*Рогачев Михаил Васильевич* – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий отделом учебно-методической работы ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России.

Пособие предназначено для обучающихся по программе ординатуры, содержит основные положения дисциплины «Патология» в соответствии с федеральными государственными образовательными стандартами для ординаторов. В издании изложены вопросы изучения основных закономерностей функционирования, причин и механизмов развития заболеваний органов и систем, морфологических особенностей, принципов профилактики, диагностики, и патогенетической терапии типовых форм патологии органов и систем.

Утверждено в качестве учебного пособия Ученым советом ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, протокол № 11 от 4 декабря 2018 г.

© Авторы, 2019

# СОДЕРЖАНИЕ

<b>РАЗДЕЛ 1. ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ</b> .....	6
ГЛАВА 1. Актуальные аспекты патологии: предмет и методы.....	6
ГЛАВА 2. Здоровье и болезнь как состояние организма. Этиология и патогенез. Типовые патологические процессы.....	11
ГЛАВА 3. Острое неспецифическое повреждение клетки.....	33
ГЛАВА 4. Опухоли. Общая характеристика, определение понятия, патофизиологические основы лечения .....	69
ГЛАВА 5. Лимфопролиферативные заболевания. Иммунодефицитные состояния .....	88
<b>РАЗДЕЛ II. ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ</b> .....	103
ГЛАВА 6. Патология системы внешнего дыхания .....	103
ГЛАВА 7. Патология системы кровообращения.....	139
ГЛАВА 8. Патология системы крови .....	193
ГЛАВА 9. Патология пищеварения.....	213
ГЛАВА 10. Патология почек .....	231
ГЛАВА 11. Патология нервной системы .....	249
ГЛАВА 12. Эндокринопатии.....	271
Литература.....	289
Приложение.....	293

## СОКРАЩЕНИЯ

АД – артериальное давление  
АДФ – аденозиндифосфат  
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент  
АТФ – аденозинтрифосфат  
АЦСК – ацетилсалициловая кислота  
АЦЦ – ацетилцистеин  
 $\beta_2$ -АМ –  $\beta_2$ -адреномиметик  
БА – бронхиальная астма  
БАБ –  $\beta$ -адреноблокатор  
БАВ – биологически активные вещества  
БАР – блокатор рецепторов ангиотензина II  
БКК – блокаторы кальциевых каналов  
ВЭМ – велоэргометрия  
ГК – глюкокортикоид  
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер  
ДАГ – 1,2-диацилглицерол  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
КФК – креатинфосфокиназа  
ЛПВП – липопротеиды высокой плотности  
ЛПОНП – липопротеиды очень низкой плотности  
ЛПНП – липопротеиды низкой плотности  
ЛППП – липопротеиды промежуточной плотности  
ЛЦМ – легкие цепи миозина  
МРСА – медленно реагирующая субстанция анафилаксии  
НЛА – нейролептаналгезия  
ОКС – острый коронарный синдром  
ОПСС – общее периферическое сопротивление сосудов  
ОСВ – объемная скорость вдоха  
ОСН – острая сердечная недостаточность  
ОХС – общий холестерин  
ОЦК – объем циркулирующей крови  
ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты  
ПНУП – предсердный натрийуретический пептид  
ПСВ – пиковая скорость выдоха  
ПЭ – побочные эффекты  
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система  
РКИ – рандомизированное клиническое исследование  
САД – систолическое артериальное давление  
САС – симпатoadреналовая система  
СГ – сердечные гликозиды  
СЖК – свободные жирные кислоты  
СИ – сердечный индекс  
СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СПОЛ – свободнорадикальное перекисное окисление липидов  
ССС – сердечно-сосудистая система  
ССВР/SIRS – синдром системной воспалительной реакции  
ТГ – триглицериды  
ТД – тиазидный диуретик  
ТФ – теofilлин  
Тц – тромбоциты  
ФВЛЖ – фракция выброса левого желудочка  
ФДЭ – фосфодиэстераза  
ФК – функциональный класс  
ФМ – фармакокинетический мониторинг  
Фн – фосфат неорганический  
цГМФ – циклический гуанозинмонофосфат  
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких  
ХС – холестерин  
ХСН – хроническая сердечная недостаточность  
ХР – холинорецептор  
цАМФ – циклический аденозинмонофосфат  
ЦВД – центральное венозное давление  
ЦОГ – циклооксигеназа  
ЭПК – эйкозапентаеновая полиненасыщенная жирная кислота  
ЭРФ – эндотелиальный релаксирующий фактор  
ЭТ – эндотелины  
СЕТР – аполипопротеиновый комплекс  
VCAM – молекула клеточной адгезии  
ELAM – эндотелиально-лейкоцитарная молекула клеточной адгезии (endothelial-leukocyte adhesion molecule)  
ER – длительное высвобождение (extended release)  
Fab – фрагмент иммуноглобулина, связывающийся с антигеном (antigen-binding fragment)  
GINA – глобальная инициатива по бронхиальной астме (Global Initiative for Asthma)  
GITS – гастроинтестинальная терапевтическая система  
GRE – глюкокортикоид отвечающий элемент  
ICAM – молекулы межклеточной адгезии  
IL – интерлейкин (interleukin)  
L-NMMA – N-монометил-L-аргинин  
NFκB – ядерный фактор транскрипции  
NK – нормальные (естественные) клетки-киллеры  
НУНА – Нью-Йоркская кардиологическая ассоциация  
PAF – фактор активации тромбоцитов (platelet-activating factor)  
TNF – фактор некроза опухолей (tumor necrosis factor)  
ТхА<sub>2</sub> – тромбоксан А<sub>2</sub> (thromboxane А<sub>2</sub>)

# РАЗДЕЛ I. ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

## ГЛАВА 1. АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ПАТОЛОГИИ: ПРЕДМЕТ И МЕТОДЫ

### 1.1. Патология человека, как фундаментальная отрасль медицин

### 1.2. Методы исследования

#### 1.1. Патология человека, как фундаментальная отрасль медицины

Учебная дисциплина патология служит научным фундаментом медицины, анализируя расстройства функционирования и строения и их проявления на всех уровнях организации живой материи – от молекулярного до уровня целостного организма и изучает закономерности возникновения и развития отклонений от нормы, вычленяет типовые формы болезненных процессов. Учение о болезни (патология) человека является фундаментальной отраслью медицины, изучающей закономерности возникновения, развития и завершения расстройств жизнедеятельности, т.е. болезни.

Связь структуры и функции в учении о болезни – важнейшая философская категория в медицине. При любом патологическом процессе появляются структурные и функциональные изменения и всегда существует причинно-следственная взаимосвязь между этими явлениями.

В 1554 г. французский врач J. Fernel (Ж. Фернель) впервые вводит понятие «патология» для обозначения отдельного направления медицины, изучающего причины болезней и нарушения структуры и функции организма. В 1758 г. издано руководство по медицинской общей патологии И.Д. Гаубия. Дж. Гунтер является основоположником экспериментальной патологии.

В XIX веке Л. Галиот (L. Galliot) вводит термин «патологическая физиология». И. Е. Дядьковский и К.В. Лебедев читают курс общей патологии и терапии в Московском университете. Концепция «философия патологии» отражена в книге «Общая антропатология», изданного К. В. Лебедевым в 1835 г.

Ж. Крювелье в 1836 г. организует первую кафедру патологической анатомии в Парижском университете.

А. И. Полунин в 1869 организовал кафедру общей патологии в Московском университете. Ученик Р. Вирхова Ю. Конгейм издал руководство по общей патологии, в которой основное внимание уделил патологической физиологии.

Основателем современной патологической анатомии считается Рудольф Вирхов (R. Virchow, 1821-1902) – немецкий исследователь, создавший учение о клеточной (клеточной) патологии. В качестве материального субстрата

болезни были впервые признаны клетки тканей. Всё последовавшее развитие методических приемов исследования и патологии в целом углубляло и расширяло представления о болезнях, начинающихся на клеточном или субклеточном, в том числе молекулярном, уровне.

В России экспериментально-физиологическое, физико-химическое направление в медицине внедрил академик В. В. Пашутин, возглавлявший с 1874 г. кафедру общей патологии медицинского факультета Казанского университета, а с 1879 г. – Императорской Медико-хирургической академии. Большое влияние на формирование научных взглядов В. В. Пашутина оказал его учитель С. П. Боткин, который широко развивал в своей клинике экспериментально-патологическое исследование. С. П. Боткин поставил перед «Высочайшей Комиссией» состоящей из членов конференции академии и представителей Военного министра вопрос о выделении общей патологии в особую кафедру и о придании ей современного, т.е. экспериментального направления. В.В. Пашутин опубликовал «Лекции общей патологии (патологической физиологии)» и «Курс общей и экспериментальной патологии».

В XX веке развитие физико-химического направления в патологии связано с деятельностью Е. С. Лондона, Институт экспериментальной медицины Санкт-Петербурга, изучавшего влияние лучей радия на патогистологические изменения в кроветворных, половых и лимфоидных органах. Е. С. Лондон и его сотрудниками изучалась физиология и патология пищеварения. Н. Н. Аничков, С.С. Халатов изучали патологию холестерина обмена с позиций физико-химических и коллоидно-химических аспектов.

Гистофизиологическое направление в патологии связано с Н.А. Хржонцевским – автором метода прижизненного окрашивания тканей и клеток. А. А. Максимов создал экспериментально-морфогенетическое направление в патологии. Д. И. Гольдбергом с сотрудниками было проведено широкое изучение влияния эмбриональных экстрактов на заживление ран.

Патобиологическое направление и сравнительная патология в России связаны с именами С. М. Лукьянова и И. И. Мечникова (учение о фагоцитозе). А. А. Богомольцем были сформулированы положения о механизме действия переливания крови, цитотоксической стимуляции функций соединительной ткани, роли печени в регуляции обмена веществ. Н. Н. Сиротинин разработал принцип ступенчатой акклиматизации в горах и доказал, что адаптацию к высокогорному климату можно использовать для лечения болезней, сопровождающихся гипоксией.

В середине XVIII века, благодаря работам А. Галлера, У. Куллена, Е. О. Мухина, И. Е. Дядьковского, К. В. Лебедева, возникает направление нервизма. Развитие этого направления школой И. П. Павлова привело к созданию патофизиологии высшей нервной деятельности. Представитель научной школы А. Д. Сперанского Г. Н. Крыжановский разработал теорию генераторных, детерминантных и системных механизмов нервных расстройств.

Клинико-экспериментальное интеграционное направление связано с работами Московской школы профессора А.Б. Фохта, наиболее видными представителями которой были А.И. Тальянцев, В.К. Линдеман, Д.Д. Плетнев, Ф.А. Андреев, Г.П. Сахаров. Профессор и заведующий кафедрой патологической физиологии Казанского университета и 2-го Московского медицинского института А.Д. Адо внес существенный вклад в разработку проблем воспаления, реактивности, аллергии и патогенеза инфекционных болезней.

В 1991 г. было создано Международное общество патофизиологов (при активном участии академика Г.Н. Крыжановского), что позволило объединить усилия патофизиологов различных стран мира, направленных на разработку современных научных проблем.

В настоящее время в научных школах кафедр патологической физиологии России ведутся исследования по наиболее актуальным проблемам современной медицины: аллергологии и иммунологии, космической и морской медицины, воздействию экстремальных факторов, механизмов шока и реанимации, болезней сердечно-сосудистой системы, патологии дыхательной системы, патологии системы крови, нарушениям обмена веществ и функций эндокринной и нервной системы, изучаются проблемы опухолевого роста и другие вопросы.

## 1.2. Методы исследования

Для решения стоящих задач патология использует два подхода:

- **патофизиологический** – позволяет изучить расстройства в организме на разных этапах развития отдельных патологических процессов и болезней в целом;
- **патоморфологический** – позволяет с помощью разнообразных современных морфологических методов исследовать нарушения структуры органов и тканей во время болезни, при выздоровлении или гибели организма;
- **синтетический** – содержит в себе возможности прижизненного изучения морфофункциональных взаимоотношений.

Главными методами патологии (и как науки, и как учебной дисциплины) являются:

**Функциональная магнитно-резонансная томография, функциональная МРТ (фМРТ).** Регистрируются появления и затухания резонансного излучения, которые и служат измеряемыми сигналами. Особенно хорошим резонатором является ядро атома водорода в составе воды и многих других молекул организма. Разновидностью магнитно-резонансной томографии, является **функциональная магнитно-резонансная томография**, которая проводится с целью измерения гемодинамических реакций (изменений в токе крови), вызванных нейронной активностью головного или спинного мозга. Этот метод основывается на том, что мозговой кровоток и активность нейронов связаны между собой.



**Реография** основана на регистрации изменения сопротивления тканей переменному току высокой частоты в зависимости от их кровенаполнения. Реоэнцефалография позволяет косвенно судить о величине общего кровенаполнения и его асимметрии в различных сосудистых зонах, о тонусе и эластичности сосудов, состоянии венозного оттока.

**Ультразвуковое исследование** основано на свойстве ультразвука в разной степени отражаться от структур органа и его патологических образований и т. п. Кроме определения локализации некоторых структур, благодаря использованию эффекта Доплера позволяет получить сведения о скорости и направлении движения крови в сосудах, участвующих в кровоснабжении органа.

Магнитоэнцефалография – метод регистрации магнитных волн, генерируемых мозгом.

Компьютерная томография представляет собой метод, при котором через объект исследования пропускается тонкий пучок рентгеновских лучей. В результате получают высококонтрастное изображение среза органа в определенной плоскости.

**Позитронно-эмиссионная томография** – прижизненный метод функционального изотопного картирования. Основан на введении в кровоток изотопов. Чем активнее участок тканей, тем больше поглощает он меченой изотопами глюкозы, радиоактивное излучение которой регистрируется детекторами. Информация от детекторов поступает на компьютер, создающий на регистрируемом уровне «срезы» органа, отражающие неравномерность распределения изотопа в связи с метаболической активностью.

Методы молекулярной биологии направлены на изучение роли молекул ДНК, РНК и других биологически активных веществ в функционировании органов и тканей.

Для познания и объяснения сущности патологических процессов и болезней патология использует данные:

- клинического обследования больных;
- морфологического изучения прижизненно взятых участков тканей больного организма;
- результаты исследования трупов;
- моделирование болезней.

Патоморфологические объекты изучения можно разделить на три группы: трупный материал, субстраты, полученные от больных при их жизни (органы, ткани и их части, клетки и их части, продукты секреции, жидкости) и экспериментальный материал.

Патологоанатомические вскрытия проводятся врачами соответствующей специальности в целях получения данных о причине смерти человека и диагнозе заболевания.

Порядок проведения патологоанатомических вскрытий определяется уполномоченным федеральным органом исполнительной власти.

В соответствии с законодательством (ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации») по религиозным мотивам при наличии письменного заявления супруга или близкого родственника (детей, родителей, усыновленных, усыновителей, родных братьев и родных сестер, внуков, дедушки, бабушки), а при их отсутствии иных родственников либо законного представителя умершего или при волеизъявлении самого умершего, сделанном им при жизни, патологоанатомическое вскрытие не производится, за исключением случаев:

- 1) подозрения на насильственную смерть;
- 2) невозможности установления заключительного клинического диагноза заболевания, приведшего к смерти, и (или) непосредственной причины смерти;
- 3) оказания умершему пациенту медицинской организацией медицинской помощи в стационарных условиях менее одних суток;
- 4) подозрения на передозировку или непереносимость лекарственных препаратов или диагностических препаратов;
- 5) смерти:
  - а) связанной с проведением профилактических, диагностических, инструментальных, анестезиологических, реанимационных, лечебных мероприятий, в процессе или после операции переливания крови и (или) ее компонентов;
  - б) от инфекционного заболевания или при подозрении на него;
  - в) от онкологического заболевания при отсутствии гистологической верификации опухоли;
  - г) от заболевания, связанного с последствиями экологической катастрофы;
  - д) беременных, рожениц, родильниц (включая последний день послеродового периода) и детей в возрасте до двадцати восьми дней жизни включительно;
- 6) рождения мертвого ребенка;
- 7) необходимости судебно-медицинского исследования.

При проведении патологоанатомического вскрытия гистологический, биохимический, микробиологический и другие необходимые методы исследований отдельных органов, тканей умершего или их частей являются неотъемлемой частью диагностического процесса в целях выявления причин смерти человека, осложнений основного заболевания и сопутствующего заболевания, его состояния. Волеизъявление умершего, высказанное при его жизни, либо письменное заявление супруга, близкого родственника (детей, родителей, усыновленных, усыновителей, родных братьев и родных сестер, внуков, дедушки, бабушки), а при их отсутствии иных родственников либо законного представителя умершего о проведении таких исследований не требуется.

---

---

## ГЛАВА 2. ЗДОРОВЬЕ И БОЛЕЗНЬ КАК СОСТОЯНИЕ ОРГАНИЗМА. ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ. ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

### 2.1. Здоровье и болезнь как состояния организма

### 2.2. Этиология и патогенез

### 2.3. Патологическая реакция, патологический процесс

### 2.4. Типовые патологические процессы

### 2.1. Здоровье и болезнь как состояния организма

Эксперты ВОЗ предложили следующее определение здоровья:

*Здоровье* – состояние полного физического, духовного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней или физических дефектов.

Здоровье и болезнь – взаимосвязанные формы жизнедеятельности организма.

При установлении факта состояния здоровья или болезни нередко прибегают к понятию «норма».

*Норма* – состояние оптимальной жизнедеятельности организма в конкретных условиях его существования.

Понятие «норма» часто используют как синоним здоровья. Однако, понятие «норма» несколько шире понятия «здоровье». Так, можно быть здоровым человеком, но отличаться от каких-либо общепринятых эталонов нормы (например, роста, массы или габаритов тела, характера общения с другими людьми, уровня интеллекта).

Вместе с тем разработка критериев нормы жизнедеятельности и других параметров организма человека, определение их оптимального диапазона весьма важны для медицины.

Нозология – учение о болезни, разрабатывает несколько задач:

- формулирование общих положений учения о болезни;
- формулирование научно обоснованных понятий, используемых в медицине: здоровье и болезнь, патологический процесс, патологическое состояние, патологическая реакция, стадии болезни, её осложнения и других, имеющих существенное смысловое значение для медицины;
- составление номенклатуры болезней и болезненных состояний;
- разработка рациональных классификаций болезней;
- разработка теоретических концепций медицины.

**Болезнь** есть динамический комплекс взаимосвязанных патогенных и са-ногенетических реакций и процессов, развивающихся в организме.

В большинстве случаев в организме доминируют эффекты защитных, компенсаторных, репаративных и других подобных реакций и процессов.

Их обозначают еще как саногенетические. Благодаря этому организм чаще выздоравливает (или даже не заболевает), чем погибает в результате болезни.

Механизм развития любой болезни закономерно включает процессы двух категорий: повреждения и приспособления организма к меняющимся условиям его жизнедеятельности.

Наиболее значительный вклад в понимание болезни как формы жизни внес великий русский врач-патолог академик И.В. Давыдовский.

В общей патологии часто используются еще несколько ключевых понятий болезненного состояния. Это такие, как:

– *нозологическая форма заболевания* – вид болезни, отличающий ее от других заболеваний этиологией, патогенезом и совокупностью меняющихся показателей, таких, как синдромы, симптомы, исходы;

– *симптомы* – видимые (объективно определяемые) признаки болезни;

– *синдромы* – совокупность патогенетически связанных между собой симптомов;

– *выздоровление* – процесс нормализации жизнедеятельности, сопровождающийся устранением расстройств и восстановлением организма;

– *рецидив* (возврат) – возобновление той же болезни после выздоровления или периода стабилизации в результате ослабления адаптационного потенциала организма. Рецидив характеризуется повторным появлением или усилением симптомов болезни после их устранения или ослабления. Как правило, симптомы рецидива сходны с симптомами первичной болезни, хотя в некоторых случаях могут отличаться (например, при рецидиве хронического миелолейкоза могут доминировать признаки анемии).

Развитие рецидивов обычно является результатом действия причины, вызвавшей первый эпизод болезни, снижения эффективности механизмов адаптации и/или резистентности организма к определенным факторам. Например, снижение противоопухолевой резистентности организма может способствовать рецидивированию новообразований; подавление активности системы ИБН нередко сочетается с рецидивированием инфекционного заболевания.

Механизмы возникновения, развития и исходов болезни весьма динамичны. Они меняются в ходе развития заболевания. На динамику болезни влияют: характер и интенсивность причинного фактора; условия, в которых он действует на организм; состояние реактивности организма и многие другие факторы. Именно поэтому в каждый отдельный промежуток времени в организме больного регистрируются различные изменения параметров его жизнедеятельности. Важно также, что при одной и той же болезни, но у разных пациентов динамика её также различна.

Возникновению болезни нередко предшествует состояние предболезни. Оно характеризуется перенапряжением приспособительных, саногенетических механизмов организма в связи с действием на него повреждающих фак-

торов и/или проявлением (экспрессией) дефектов генетической программы.

Обычно (не всегда) в процессе болезни можно выделить несколько периодов, или стадий: доклиническую, продромальную (предвестников), стадию выраженной болезни и ее исходов.

При развитии инфекционных болезней можно наблюдать стадию *латентного развития болезни* – период скрытого развития: от момента воздействия патогенного агента на организм до первых признаков болезни. Эта стадия характеризуется нарастающим снижением эффективности адаптивных механизмов организма по предотвращению болезнетворного действия патогенного агента – причины данной болезни.

На этой стадии отсутствуют симптомы болезни. Однако при выполнении некоторых тестов могут быть выявлены признаки истощения и недостаточности адаптивных механизмов организма.

*Стадия предвестников* – ранние симптомы болезни, предшествующие ее основным проявлениям, манифестации.

*Стадия выраженных клинических проявлений болезни* – характеризуется проявлением типичных для конкретной болезни местных и общих симптомов. При неблагоприятном течении болезни могут развиваться различные осложнения, такие, как гипертонический криз при гипертонической болезни, коллапс при гипертермии, кома при сахарном диабете (СД).

Вместе с тем на стадии выраженных клинических проявлений болезни продолжают действовать саногенетические механизмы, хотя эффективность их и недостаточна для купирования заболевания.

*Стадия исходов болезни.* Возможно несколько вариантов исходов болезни: выздоровление (полное и неполное), рецидив, ремиссия, осложнение, переход в хроническую форму, смерть.

В основе выздоровления лежит потенцирование саногенетических механизмов, формирование эффективных адаптивных процессов и реакций, ликвидирующих причину болезни и/или её патогенные последствия, восстановивших гомеостаз организма. Такое *выздоровление* называют *полным*. Полное выздоровление не означает возврата организма к его состоянию до болезни. Выздоровевший после болезни организм характеризуется качественно и, нередко, количественно иными показателями жизнедеятельности: в нём формируются новые функциональные системы, изменяется активность системы иммунобиологического надзора, метаболизма, развиваются многие другие адаптивные изменения.

При сохранении в организме так называемых остаточных явлений болезни, отдельных структурных и функциональных отклонений после её завершения как таковой выздоровление называют *неполным*.

*Ремиссия* – временное ослабление (*неполная ремиссия*) или устранение (*полная ремиссия*) болезни. При некоторых заболеваниях ремиссия является их закономерным преходящим этапом (при малярии или возвратном тифе),

сменяющимся рецидивом. В этом случае ремиссия обозначается как неполная и не означает выздоровления.

*Осложнение* – патологический процесс, состояние или реакция, развивающиеся на фоне основной болезни, но не обязательные для неё. Осложнения в большинстве случаев являются результатом опосредованного действия причины болезни либо звеньев её патогенеза. Примером могут служить гипертонический криз при гипертонической болезни; перфорация стенок желудка или кишечника при язвенной болезни. Осложнения усугубляют течение основной болезни.

При неблагоприятном развитии болезни возможны и другие исходы: затяжное, хроническое течение и прекращение жизнедеятельности, смерть пациента.

*Биологическая смерть* является необратимым прекращением жизнедеятельности организма и физиологических процессов в организме. При этом оживление организма как целостной системы (включая и восстановление мышления) уже невозможно, хотя ещё и есть возможность возобновить функцию отдельных органов (сердца, почек, печени и др.).

### **Длительность болезни**

По скорости развития болезни выделяют следующие варианты заболеваний:

- молниеносные (от нескольких минут до нескольких часов);
- острейшие (от нескольких часов до 3-4 сут.),
- острые (от 5 до 14 сут.);
- подострые (от 15 до 35-40 сут.);
- хронические (несколько месяцев и лет).

Несмотря на условность указанных выше границ, их, как и определения длительности болезней, широко применяют на практике.

### **Номенклатура и классификация болезней**

Важная задача нозологии – разработка научно обоснованных, рациональных номенклатуры и классификации болезней и болезненных состояний, что, необходимо для:

- установления факта наличия болезни, её определённого вида;
- разработки эффективных методов диагностики, лечения и профилактики;
- статистического анализа показателей заболеваемости и причин смерти;
- оценки состояния здоровья населения.

Номенклатура болезней – организованный в определённом порядке перечень названий и описание отдельных болезней.

При разработке номенклатуры учитывают необходимость правильного названия болезни, отражающего её главную сущность. Известно, что ряд принятых в медицине обозначений болезней не имеет строгого научного обоснования. Примерами могут служить термины «анемия» (прямой перевод – отсутствие крови в организме, чего на самом деле нет) или «лейкоз» (термин переводится как патологический процесс, поражающий лейкоциты,

хотя под лейкозом понимают опухолевый процесс, поражающий все клетки кроветворной ткани, которые дифференцируются и в лейкоциты, и в эритроциты, и в тромбоциты).

Классификация болезней – система распределения болезней по классам на основе определённых критериев.

В Международной классификации болезней (МКБ) применены следующие критерии:

- *причина* (наследственные, инфекционные и др.);
- *главное звено патогенеза* болезни (дистрофия, артериальная гипертензия, иммунопатологическое состояние, эндокринопатия и т.д.);
- *основная локализация болезни* (болезни системы крови, органов дыхания, сердца, глаз, почек, кожи, печени и т.д.);
- *возраст пациента* (болезни новорождённых, детские болезни, болезни пожилого и старческого возраста);
- *основной принцип лечения* (хирургические, терапевтические болезни).

*Заболевание* – возникающее в связи с воздействием патогенных факторов нарушение деятельности организма, работоспособности, способности адаптироваться к изменяющимся условиям внешней и внутренней среды при одновременном изменении защитно-компенсаторных и защитно-приспособительных реакций и механизмов организма (п. 16, ст. 2 Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации»).

Таким образом, болезнь – это возникающие в ответ на действие патогенных факторов нарушение нормальной жизнедеятельности, работоспособности, социально полезной деятельности, продолжительности жизни организма и его способности оптимально адаптироваться к постоянно изменяющимся условиям внешней и внутренней сред, несмотря на одновременную активизацию защитно-приспособительных реакций и механизмов.

Принятие в Российской Федерации Федерального закона «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ изменило нормативную базу деятельности медицинских организаций. В ст. 70. Федерального закона от 21.11.2011 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» определено, что **диагноз** включает в себя сведения об *основном заболевании* или о состоянии, *сопутствующих заболеваниях* или состояниях, а также об *осложнениях*, вызванных основным заболеванием и сопутствующим заболеванием.

## 2.2. Этиология и патогенез

*Этиология* (греч. αἰτία – причина и λόγος – наука) – раздел медицины, изучающий причины и условия возникновения болезней.

Причина возникновения болезни – это результат взаимодействия организма с этиологическим фактором. Причина болезни – фактор, вызывающий данную болезнь и придающий ей специфические черты.

*Этиологический фактор* – это любой (тот или иной) потенциально патогенный фактор внешней или внутренней среды. Он может стать причиной болезни, взаимодействуя с организмом в определенных (обычно неблагоприятных для организма) условиях, вызывает в нем специфические расстройства структур, метаболизма и функций.

Причинный фактор абсолютно необходим, а иногда и достаточен для возникновения болезни (например, механический фактор, химический и др.).

*Условия болезни* – это те факторы, которые могут влиять на возникновение болезни. В отличие от причинного фактора условия не являются обязательными для развития болезни. Условие болезни – фактор или несколько факторов, способствующих, препятствующих или модифицирующих действие причинного агента и придающих болезни специфические черты. Особое значение приобретает исследование факторов риска в развитии болезни.

Условия болезни можно подразделить на благоприятные и неблагоприятные. Например, способствуют развитию болезни голодание, охлаждение, утомление и др.

По отношению к организму условия болезни подразделяют на:

- Внешние (экологические факторы, количественная и качественная неполноценность пищи, нарушение упорядоченности и оптимального соотношения труда и активного отдыха, социальные факторы, например, частые конфликтные ситуации);
- Внутренние (резистентность, особенности конституции, тип высшей нервной деятельности, пол, возраст).

Внутренние условия – это особенности состояния самого организма, обусловленные наследственными и приобретенными свойствами. Как внешние, так и внутренние условия могут способствовать либо препятствовать развитию болезни. Так, порок сердца, сформировавшийся у человека в результате заболевания ревматизмом, способствует развитию сердечной недостаточности.

Различные условия могут либо способствовать реализации причины болезни, либо препятствовать ее развитию.

Условия могут существенно модифицировать действие причинного фактора. Повторное воздействие на организм чужеродного антигена в условиях предварительной сенсibilизации им (повышения специфической чувствительности организма к нему) приводит, как правило, к развитию аллергии. В отличие от этого, повторное попадание того же антигена в иммунизированный им организм сопровождается быстрой фиксацией, инактивацией и, как правило, уничтожением и/или удалением носителя антигенной структуры.

В этиологии существовало и существует большое количество разнообразных теорий, многие из которых претендуют на то, чтобы быть всеобъемлющими, т.е. объяснить причины возникновения болезней.

Среди наиболее известных, которые ныне уже самостоятельного значения не имеют, можно отметить:



- *монокаузализм* (постулировавший, что для возникновения болезни достаточно одного причинного фактора);
- *кондиционализм*, придававший в возникновении болезней решающую роль различного рода условиям, внутренним и внешним;
- *конституционализм*, подчеркивающий значение особенностей конституции человека в возникновении тех или иных болезней;
- различные теории *идеалистического, теологического* направлений.

Создатели названных и иных теорий в своих объяснениях причин возникновения болезней преувеличивали роль господствовавших в то время взглядов, носящих вследствие ограниченности научных знаний односторонний характер.

Это в полной мере относится и к таким распространенным ныне теориям, как *теория «факторов»*, *теория «социальной дезадаптации»*.

Теория факторов базируется на признании роли совокупности различных факторов в возникновении болезней. Причем, причинный фактор особо не выделяется, а все факторы, способствующие развитию болезни, рассматриваются как равноценные, что затрудняет и специфическую лечебную и профилактическую работу.

Теория «социальной дезадаптации» базируется на том, что многие факторы современной жизни (гиподинамия, химические вредности, загрязненность атмосферы, ионизирующее излучение, многочисленные стрессоры, курение, все более распространяющиеся алкоголизм, наркомания и пр.) могут вызывать серьезные повреждения организма. К ним относят и болезни, обычно объединяемые термином «болезни цивилизации»: атеросклероз, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, сахарный диабет, аллергические болезни и др.

Причины болезней и патологических процессов – повреждающие факторы различной природы и происхождения.

### ***Свойства патогенных факторов***

1. *Необычность природы фактора* для данного организма означает, что ранее на этот организм фактор такой природы («качества») не воздействовал. По отношению к этому фактору в организме отсутствуют эффективные механизмы адаптации к нему. Например, яды животных и растений, агрессивные химические соединения.

2. *Избыточность или недостаток фактора* могут сделать его патогенным. Чрезмерно повышенная концентрация в крови и тканях катехоламинов, свободных радикалов, глюкозы, либо воздействие ряда факторов внешней среды и многих других агентов может вызвать болезнь или патологический процесс.

Дефицит поступления или образования в самом организме ряда агентов также может дать патогенный эффект. Например, недостаточное поступление в организм витаминов, субстратов обмена веществ, некоторых микроэ-

лементов или недостаточный синтез в организме гормонов, ферментов и др., необходимых для оптимального уровня жизнедеятельности.

3. *Периодичность и длительность воздействия фактора.* Нарушение оптимальной для организма периодичности и продолжительности сна и бодрствования, приема пищи, смены периодов нагрузки и покоя может привести к развитию гипертонической болезни, язвенной болезни желудка и кишечника, ИБС и др.

4. *Сочетание индифферентного и патогенного факторов.* Сочетание воздействия на организм какого-либо индифферентного фактора (звука, света, внешней обстановки) и патогенного агента при их повторном сочетанном воздействии может привести к тому, что бывший ранее индифферентным для данного организма фактор может приобрести патогенные свойства.

5. *Полиэтиологичность патогенного фактора.* Один и тот же патогенный агент может быть причиной многих болезней или патологических состояний.

**Патогенез** – комплекс взаимосвязанных процессов повреждения и адаптации организма, лежащих в основе возникновения, развития и исходов конкретных болезней и патологических процессов.

Знание патогенеза чрезвычайно важно для практической медицины, ибо оно позволяет рационально строить терапию, подавляя механизмы развития патологии и всячески поддерживая, укрепляя механизмы, способствующие выздоровлению.

К основам учения о патогенезе относят:

- ▶ наличие этиологического фактора;
- ▶ порочный круг;
- ▶ пусковой механизм;
- ▶ цепной процесс;
- ▶ первичное звено патогенеза;
- ▶ основное звено патогенеза;
- ▶ специфические и неспецифические звенья;
- ▶ местные и общие явления;
- ▶ патогенные и адаптивные реакции.

*Наличие этиологического фактора.*

Наличие или отсутствие этиологического фактора определяет особенности развития болезней и патологических процессов.

- При одних болезнях патогенный фактор запускает первичное звено патогенеза. В дальнейшем формируется цепь причинно-следственно связанных процессов, которая уже не нуждается в наличии причины болезни. Примерами таких болезней и патологических процессов могут быть опухоли, лучевая болезнь, инфаркт миокарда, ожог или отморожение ткани.
- При ряде болезней их причина постоянно присутствует в организме. Это относится к гипертиреозным состояниям, инфекционным болезням и др.

При указанных патологических состояниях механизм их развития поддерживается наличием в организме этиологического фактора.

Пусковой механизм. В патогенезе болезней и патологических процессов имеется стартовый, инициальный, пусковой механизм.

Основное звено патогенеза – то явление или процесс, который совершенно необходим для развертывания всех звеньев патогенеза, предшествует им и обычно возникает непосредственно под влиянием этиологического фактора. Основное звено, как правило, специфично для данной конкретной болезни.

Цепная реакция. Патогенез болезней и патологических процессов – динамичный процесс. Это определяется тем, что пусковой патогенетический фактор вызывает более или менее разветвленную цепь других процессов – вторичных, третичных и последующих патогенных изменений.

Ведущие звенья патогенеза – это все те изменения, которые можно наблюдать в динамике развития патологии вслед за первичным повреждением. Подчеркнем, что ведущие факторы патогенеза, как правило, не специфичны для конкретного заболевания и встречаются при разнообразной патологии. Например, гипоксия, изменения дыхания, артериального давления, нарушения функции желудочно-кишечного тракта и пр.

Специфические и неспецифические звенья. Среди звеньев патогенеза болезни или патологического процесса наряду со специфическими выявляются и неспецифические звенья. Так, для различных видов наследуемых анемий характерно наличие специфических дефектов гемоглобина (Hb): при талассемиях – несбалансированный синтез одной из цепей глобина – альфа, бета и др., при серповидно-клеточной анемии в молекуле глобина остаток глутамина в 6-м положении от N-конца бета-цепи заменен на валин; при анемиях с наличием нестабильных молекул Hb (т.е. агрегирующих в цитоплазме эритроцита) имеется замена какой-либо определенной аминокислоты на другую. Наряду с этими патогенетическими звеньями, специфическими для каждой из названных разновидностей анемий, для всех анемий характерно наличие неспецифических, но значимых для их развития механизмов, таких, как гипоксия, ацидоз, дисбаланс ионов и воды, активная реакция липопероксидации и др.

Своеобразная комбинация различной степени выраженности специфических и неспецифических патогенетических звеньев болезней в значительной мере определяет характерную клиническую манифестацию каждой из них.

Местные и общие явления. Патогенез болезней и большинства патологических процессов включает комплекс тесно взаимосвязанных местных и общих (системных) звеньев. Значимость этих двух категорий патогенетических звеньев, как правило, различна и нередко меняется по ходу формирования болезни.

Патогенные и адаптивные реакции. Патогенез всех болезней и патологических процессов закономерно включает как патогенные, так и адаптивные (компенсаторные, защитные, репаративные) реакции и процессы. Конкрет-

ная их комбинация, выраженность и значимость реакций и процессов широко варьируют у различных пациентов не только с разными формами патологии, но даже с одной и той же.

*Порочный круг* – такое развитие взаимосвязанных событий, в результате которого возникающие в ходе болезни нарушения усугубляют первичное повреждение.

Пути «местного» (очага поражения) влияния на состояние всего организма являются:

1. Раздражение нервных рецепторов в поврежденной ткани.
2. Выделение из очага поражения и распространение по всему организму:
  - а) микроорганизмов;
  - б) токсинов микрофлоры;
  - в) пирогенов, вызывающих лихорадку (повышение температуры);
  - г) разнообразных биологически активных веществ. Они могут быть различного происхождения.
3. Под влиянием повреждающего фактора, токсинов микрофлоры может происходить изменение структуры белковых молекул, ведущее к изменению их антигенного спектра, что может приводить к аутосенсibilизации организма, стать основой развития аутоиммунных процессов.
4. В ответ на проникновение в организм чужеродных антигенов происходит активация иммунной системы с развитием иммунитета.

В тоже время, организм как «единое целое» способен влиять на очаг повреждения. Это воздействие осуществляется с помощью *нервных, эндокринных и иммунных влияний*.

Большую роль в реакции организма на повреждение играет состояние иммунной системы, определяющее степень развития реакций специфического и неспецифического иммунитета. Саногенез неразрывно связан с патогенезом болезни, представляя собой комплекс защитных приспособлений больного организма, направленных на устранение болезненных изменений и восстановление состояния здоровья. Рассматривая болезнь как совокупность процессов разрушения и повреждения – с одной стороны, приспособления и компенсации – с другой, следует признать, что именно последние приводят, в конечном счете, к выздоровлению, т. е. являются механизмами саногенеза.

Идеи о способности организма противодействовать болезни были в свое время высказаны нашими соотечественниками. С.П. Боткин указывал на необходимость изучать те случаи инфекционных заболеваний, которые заканчиваются быстрым выздоровлением, чтобы «подсмотреть те приемы организма, посредством которых он освобождается от этой заразы», а затем использовать их в дальнейшем для восстановления здоровья. Исходя из этих представлений, ряд болезненных проявлений (лихорадку, понос, кашель и др.) он относил при некоторых заболеваниях к числу защитных приспособлений организма. Вместе с тем, С. П. Боткин указывал, что, выходя за опреде-

ленные пределы, защитные реакции могут стать патологическими. И. П. Павлов отмечал, что «для успеха лечения лучше идти вместе с природой», но для этого обязательно нужно различать, что в болезни есть слом, а что защита против него. И. И. Мечников рассматривал воспаление и фагоцитоз как реакции сопротивления болезни.

Выздоровление является исключительной функцией самого организма. Восстановление вызванных болезнью последствий – повреждений анатомических структур и нарушенных функций – может быть осуществлено только силами самого организма. При инфекционных заболеваниях важная роль в процессе борьбы организма с возбудителями болезни и их токсинами принадлежит координированной деятельности специальных защитных приспособлений – факторов естественной устойчивости организма к инфекции и механизмов иммунитета.

### 2.3. Патологическая реакция, патологический процесс

**Патологическая реакция** – реакция какого-либо уровня организации живой структуры, неадекватная силе, длительности действия и характеру раздражителя.

**Патологический процесс** представляет возникающий в ответ на повреждение комплекс различных сочетаний патологических, защитных и компенсаторно-приспособительных реакций при той или иной патологии.

- Защитные реакции предохраняют организм от действия повреждающих факторов.
- Компенсаторные реакции замещают сниженные или утраченные функции.
- Приспособительные реакции способствуют его привыканию к новым условиям существования.

#### **Роль наследственности, конституции и реактивности организма в патологии**

Рассмотрим взаимодействие наследственности и среды в развитии патологических процессов.

В этой связи все болезни можно разделить на четыре группы:

1) Заболевания, которые возникают независимо от свойств генотипа, исключительно под влиянием неблагоприятных факторов среды (лучевая болезнь, травма, ожог).

2) Болезни с наследственной предрасположенностью. Это большая группа. Сами они по наследству не передаются, но при определенных условиях легко возникают. Пример: гипертоническая, язвенная болезнь, сахарный диабет, злокачественные новообразования.

3) Собственно наследственные болезни. Они всецело зависят от генотипа, передаются по наследству. Этиология наследственных болезней – патологический ген. Среда же в данном случае играет роль фактора, лишь несколько изменяющего проявления болезни (фенилкетонурия, болезнь Дауна и др.).

4) Наследственные болезни, обусловленные патологической мутацией, для проявления которых необходимо специфическое воздействие среды. Например, проявление недостаточности гемоглобина (Hb) у его гетерозиготных носителей при пониженном парциальном давлении кислорода или возникновение острой гемолитической анемии при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы под влиянием сульфаниламидов.

Подчеркнем принципиальные различия в понятиях «врожденные» заболевания и «наследственные».

*Врожденные заболевания* возникают при действии наследственных или ненаследственных причин, приводящих к нарушению эмбриогенеза и проявлению патологии сразу после рождения. То есть, это все болезни, с которыми ребенок появляется на свет.

*Наследственные* же заболевания возникают исключительно из-за наследственных причин и приводят к развитию болезни в любом периоде онтогенеза. Многие из них проявляются в зрелом возрасте.

### **Конституция и ее роль в развитии в патологии**

Индивидуальные особенности организма животных, ограничивающие или усиливающие действие основного этиологического фактора, имеют немаловажное значение в развитии заболеваний. К особенностям каждого отдельного животного, во многом определяющего взаимоотношения с патогеном, относится конституция.

Конституцией (от лат. *constitutio* – сложение) называют совокупность функциональных и морфологических свойств организма, определяющих его реактивность, сложившуюся на наследственной основе и в процессе взаимодействия с окружающей средой.

Конституция определяет устойчивость организма, его адаптационные возможности, своеобразие физиологических процессов и возможной патологии, предрасположенность к болезни. Разные по конституции люди неоднозначно реагируют на стрессовые раздражения.

Формируется конституция на наследственной основе, но это не означает ее неизменности. Внешние условия являются той средой, где реализуются наследуемые качества. Однако среда обитания меняется, изменяются климатические условия – температура, влажность, инсоляция.

Конституцию невозможно рассматривать как нечто неизменное. Ее формируют наследственность и приобретаемые в процессе онтогенеза новые свойства.

Эволюционное развитие животного мира сопровождается постоянным взаимоотношением макро- и микроорганизмов. В одних случаях это взаимо-

выгодный симбиоз (микрофлора рубца у жвачных), в других – преобладают патогенные свойства микробов и возникают заболевания. Но даже в периоды эпизоотии часть особей не болеет или легко переносит заражение, что способствует сохранению вида.

Гиппократ, обратив внимание на темперамент людей, взаимоотношения в обществе, подразделил их на сангвиников, меланхоликов, флегматиков, холериков. К настоящему времени в медицине превалирует классификация людей по морфологическим признакам. По классификации Кремера выделяют атлетический, пикнический и астенический типы. М.В. Черноруцкий выделял астеников, гиперстеников, нормостеников. А.А. Богомолец по состоянию соединительной ткани предлагал выделять астенический, фиброзный, пастозный, липоматозный типы.

Классификация конституции по типу высшей нервной деятельности базируется на ее основных свойствах: силе возбуждения и торможения, их равновесии и подвижности.

И.П. Павлов выделил основные типы: слабый и сильный.

Слабый тормозной тип (меланхолик) характеризуется заторможенностью как процессов возбуждения, так и торможения. Сильный тип высшей нервной деятельности включает три подтипа:

- сильный уравновешенный подвижный (сангвиник) с сильными процессами возбуждения и торможения, высокой их подвижностью;
- сильный уравновешенный инертный (флегматик) с сильными процессами торможения и возбуждения, но плохой их подвижностью;
- сильный неуравновешенный возбудимый тип (холерик) с преобладанием процессов раздражения над тормозными.

Наиболее устойчивы к патогенным факторам люди с сильным уравновешенным типом высшей нервной деятельности – сангвиники и флегматики.

**Реактивность** – способность организма как целого, а также его органов и клеток, отвечать адекватными изменениям жизнедеятельности на воздействия окружающей среды. Сам термин состоит из корня – актив, активность – действие, приведение, запуск, и приставки ре-, означающей обратный эффект. Таким образом, дословно реактивность можно перевести как способность к обратному действию, отдаче. Иными словами, реактивность всегда предполагает способность к использованию энергии раздражителя для формирования ответной реакции, т.е. подчеркивает пассивный, реактивный характер возникающего ответа.

Существует ряд критериев для деления реактивности.

Филогенетический уровень:

1) Биологическая или видовая реактивность – наиболее общая форма реактивности, которая определяется генетическими особенностями данного индивида и определяет потенциальную способность организма к какому-либо типу реагирования.

2) На основе видовой реактивности формируется групповая и индивидуальная реактивность. Групповая реактивность предполагает различные формы реагирования на одни и те же раздражители среди разных групп особей одного вида. Например, серповидно-клеточная анемия встречается чаще у негроидной расы; лица, имеющие IV группу крови при наличии резус-фактора, имеют гораздо меньше шансов гемотрансфузионных осложнений, нежели представители другой групповой принадлежности крови. Механизмы групповой реактивности в основном наследственные.

3) Индивидуальная – эта форма реактивности характерна для каждого отдельного индивида.

Последняя бывает:

а) по механизму формирования:

- преимущественно наследственно обусловленная;
- преимущественно приобретенная.

Для наследственных механизмов реализации конституции важен тот генетический багаж, который получает данный индивид в процессе онтогенеза. Приобретенные факторы реактивности определяются условиями внешней среды – образа жизни, характера питания, экологических условий, климатического пояса и т.д.

б) по антропометрическим признакам выделяют:

- половую;
- возрастную;
- конституциональную реактивность.

**Резистентность** (от лат. *resistencia* – противодействие, сопротивление) – устойчивость организма к воздействию различных повреждающих факторов. В биологической литературе наравне с термином «устойчивость» применяется термин «резистентность» для описания одинаковых состояний, которые также называются невосприимчивостью. Так, И.И. Мечников (1903) обозначал резистентность к инфекциям как невосприимчивость при внедрении в организм инфекционных возбудителей. Понятие резистентность организма охватывает широкий круг явлений. В ряде случаев она зависит от свойств различных органов и систем, не связанных с активными реакциями на воздействие. Помимо относительно пассивных механизмов резистентности организма исключительно большое значение имеют приспособительные реакции, направленные на сохранение динамического постоянства внутренней среды и устойчивости основных физиологических функций организма (гомеостаза) при вредоносных воздействиях окружающей среды или при изменениях, наступающих в самом организме.

Резистентность организма изменяется в процессе онтогенеза. Новорожденные, получившие от матери запас антител, некоторое время оказыва-



ются высокорезистентными к ряду инфекционных болезней. Наряду с этим вследствие незрелости приспособительных механизмов они отличаются повышенной чувствительностью к охлаждению, перегреванию, водному голоданию, недоеданию и др. Для юношеского возраста характерна неустойчивость нейроэндокринной системы. В зрелом возрасте резистентность организма наиболее высокая. В пожилом и старческом возрасте в связи с развитием атеросклероза, нарушений кровообращения, понижением функции эндокринных желез, атрофией тканей и другими процессами, приводящими к ограничению функциональных и структурных резервов организма, общая резистентность понижается. Однако у лиц пожилого возраста вследствие пониженного обмена веществ может наблюдаться повышенная резистентность к пищевому и водному голоданию, а также недостатку кислорода в окружающей среде – гипоксии.

#### 2.4. Типовые патологические процессы

Типовой патологический процесс – обладающий определенной последовательностью ряд явлений, который вызывается действием этиологического фактора, индуцируется взаимодействием этиологического фактора и организма. Поэтому его во многом определяет реактивность.

Типовой патологический процесс могут вызывать различные этиологические факторы, то есть его характеризует полиэтиологичность, монопатогенность и независимость от локализации.

Рассмотрим некоторые из типовых патологических процессов.

**Местные нарушения кровообращения** могут стать причиной общих (например, кровоизлияние в головной мозг). Общие и местные нарушения крово- и лимфообращения наблюдаются при различных болезнях (травмах), могут осложнять их течение и приводить к опасным последствиям. Различают следующие виды нарушений кровообращения: полнокровие (артериальное и венозное), малокровие, тромбоз, эмболия, нарушения микроциркуляции, лимфообращения и др., причём многие из нарушений кровообращения патогенетически связаны и могут находиться в причинно-следственной взаимосвязи.

**Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови** (ДВС-синдром) – патологический процесс, характеризующийся генерализованной активацией системы гемостаза и фибринолиза, при котором происходит рассогласование систем регуляции агрегатного состояния крови.

Термином **аллергия** или гиперчувствительность обозначают большую и разнородную группу типовых иммунопатологических процессов, которые развиваются в сенсibilизированном организме. Под сенсibilизацией понима-

ют приобретение организмом специфической повышенной чувствительности к определенным антигенам – аллергенам. Суть аллергии заключается в том, что биологически безопасные антигены и патогенны в равной степени могут вызывать реакции организма, неадекватные дозе попавшего во внутреннюю среду антигена, и приводить к тяжелым заболеваниям. Причина аллергии состоит в аномальном взаимодействии иммунной системы с антигеном.

В зависимости от скорости развития и иммунных механизмов ответа сенсибилизированного организма на повторный контакт с аллергеном все аллергические реакции принято подразделять на:

- реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) с преимущественно гуморальными механизмами;
- реакции гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) с механизмами преимущественно клеточного типа.

Аллергии как типовому патологическому процессу свойственна стадийность.

В патогенезе аллергических реакций различают три стадии:

- 1) иммунологическую;
- 2) патохимическую;
- 3) патофизиологическую.

По механизму иммунологического повреждения тканей ГНТ подразделяют на основные категории: анафилактические (I типа); цитотоксические – антитела к клеточным и матриксным антигенам (II тип); иммунокомплексные (III тип).

Гиперчувствительность замедленного типа (IV тип). ГЗТ использует один из механизмов Т-лимфоцитозависимого иммунного очищения организма от антигенов. Он включается иммунной системой, если макрофаги и антитела оказываются неспособными самостоятельно, без прямого участия лимфоцитов, уничтожить инфекционные и неинфекционные антигены.

Воспаление – это развивающийся в ответ на местное действие патогенных факторов типовой патологический процесс, который характеризуется развитием как патологических, так и адаптивных реакций организма и направлен на локализацию повреждающего воздействия, уничтожение и удаление из организма флогогенного фактора, а также на ликвидацию последствий его действия.

Клинически характеризуется:

- покраснением (гиперемия);
- местным повышением температуры (гипертермия);
- тканевым отёком (следствие гиперосмии);
- местным ацидозом (следствие гипоксии в области воспаления);
- болью (гипералгия);
- нарушением функции.

### **Медиаторы и ингибиторы воспаления**

К средствам, влияющим на воспаление относят:

1. Флогогены – стимуляторы (медиаторы) воспаления.
2. Флоголитики – ингибиторы воспаления.
3. Флогомодуляторы – средства, поддерживающие некоторые компоненты воспалительного процесса при ингибировании других.

Выделяют следующие компоненты (стадии) воспаления –альтерация, изменение обмена веществ в очаге воспаления, нарушение периферического кровообращения и микроциркуляции (с выделением медиаторов воспаления и реакции микроциркуляторного русла, экссудацией, эмиграцией клеток в очаг поражения, фагоцитозом), а также пролиферация, которые тесно связаны между собой.

**Системное воспаление** – это мультисиндромный, фазоспецифичный патологический процесс, развивающийся при системном повреждении и характеризующийся тотальной воспалительной реактивностью эндотелиоцитов, плазменных и клеточных факторов крови, соединительной ткани, а на заключительных этапах и микроциркуляторными расстройствами в жизненно важных органах и тканях.

**Лихорадка** представляет собой защитно-приспособительную (патогенную) реакцию теплокровных животных и человека, которая посредством повышения температуры внутренней среды и цитозоля клеток усиливает реакцию системы иммунитета в ответ на экзо- и эндогенную антигенную стимуляцию и действия других стимулов при инфекциях, злокачественном клеточном росте и некробиотических изменениях собственных тканей организма. Кроме того, биологическое значение лихорадки состоит в интенсификации защитных сдвигов обмена веществ посредством увеличения температуры среды обитания клеток.

Нормальной считают температуру тела от 36 до 37°C.

**По этиологии** различают инфекционную и неинфекционную лихорадку. По длительности течения лихорадка может быть острой (до двух недель), подострой (до 6 недель) и хронической (свыше 6 недель).

По выраженности повышения температуры тела различают субфебрильную (до 38°C), умеренную (до 39°C), высокую (до 41°C) и гиперпиретическую (свыше 41°C) лихорадку.

По характеру температурных кривых выделяют:

- постоянную (суточные колебания не превышают 1°C);
- послабляющую (суточные колебания составляют 1–2°C, отличается правильным чередованием лихорадочных приступов с периодами апиреksии);
- возвратную (продолжительностью 2–7 дней);

- неправильную (суточные колебания различны и незакономерны);
- септическую (представляет собой сочетание послабляющей и неправильной лихорадки с суточными размахами более 2–3°C).

**Гипоксия** – это наиболее часто встречающийся типовой патологический процесс как при заболеваниях, травмах мирного времени, так и боевой патологии.

Поэтому, знание будущими врачами данного типового патологического процесса будет способствовать более качественному решению задач по своевременному оказанию медицинской помощи и лечению раненых и больных как в мирное, так и в военное время.

Эволюция живого тесно связана с появлением и накоплением в атмосфере земли кислорода.

Проблема гипоксии рассматривается в науке уже более 300 лет. Кислород научился получать ещё изобретатель подводной лодки Корнелий Дреббель (1574-1634), великий голландец, проработавший большую часть жизни придворным механиком в Англии. Однако, его работы, были засекречены (как и многие последующие, относящиеся к рассматриваемой проблеме), и принципиальное открытие кислорода произошло во второй половине 18 века шведом К.В. Шесле и англичанином Джозефом Пристли. Вернее сказать, они «описали, но не догадались, что описывают», как позднее писали классики. Более 200 лет назад А. Лавуэзе ввел термин «кислород» для обозначения «дефлогистированного воздуха» Джозефа Пристли. Определённую роль кислорода прояснили работы М.В. Ломоносова.

Понятие «гипоксия» – типовой патологический процесс, возникающий в результате недостаточного снабжения тканей кислородом или нарушения использования его тканями.

С развитием представлений о гипоксии изменилась и терминология. Вначале существовал термин «аноксия» (замененный по предложению Виггера термином «гипоксия» в 1940 году), который означал все те состояния организма, при которых по тем или иным причинам изменялись параметры доставки кислорода к тканям.

Начальник кафедры патофизиологии Медико-хирургической академии В.В. Пашутин внес значительный вклад в изучение механизмов развития гипоксии. В 1880–1890 гг., классифицируя гипоксию, он выделял 2 группы гипоксических расстройств:

- экзогенная гипоксия;
- эндогенная гипоксия.

К первой группе относились гипоксические состояния, возникающие в результате снижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе.

Эндогенная гипоксия связывалась с нарушением доставки кислорода к тканям.

Ученик В.В. Пашутина и его преемник П.М. Альбицкий расширил представления о кислородном голодании. В 1905 году он предложил различать виды кислородного голодания в зависимости от причин, которые его вызывают:

- нарушение доставки кислорода к тканям;
- нарушение процессов утилизации кислорода.

В 1922 году М. Питерс и Ван Слайк в понятие гипоксия (в тот период использовался термин «аноксия») как и П.М. Альбицкий включили «гистотоксическую аноксию», то есть состояние, при котором доставка кислорода к тканям не изменена, но нарушена его утилизация. Введение термина «тканевая гипоксия» вызвало значительные дискуссии, которые не прекращаются и до настоящего времени. Существенный вклад в изучение механизмов гипоксических расстройств внесли И.Р. Петров и его сотрудники.

Гипоксия – типовой патологический процесс, который вызывают недостаточное поступление кислорода в ткани и клетки организма или нарушения его использования при биологическом окислении. Гипоксия всегда приводит к недостатку свободной энергии, гипозергозу.

### **Классификация гипоксических состояний**

I. Гипоксия, возникающая в результате возмущающих воздействий на входе функциональной системы, ответственной за кислородное обеспечение организма:

- гипоксический тип (возникает при снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе);
- гипероксический тип (возникает при повышении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе и нарушении в системе дыхания);
- гипербарический тип (возникает при гипербарии).

II. Гипоксия, возникающая в результате изменений в отдельных звеньях функциональной системы, ответственной за кислородное обеспечение организма:

- респираторный тип (возникает при патологии органов дыхания);
- циркуляторный тип (возникает в результате нарушения сердечной деятельности, патологии сосудов, сердечно-сосудистой патологии);
- гемический тип (возникает в результате патологии системы крови, снижения кислородной емкости крови);
- тканевой тип:
  - ▶ первичная тканевая гипоксия (цитотоксическая) – возникает в результате патологических изменений в аппарате клеточного дыхания;
  - ▶ вторичная тканевая гипоксия – возникает в результате несоответствия между скоростью доставки кислорода и потребностью в нем тканей ( $pO_2$  ткани падает ниже критического уровня);

- смешанный тип (возникает в результате сочетания нескольких из перечисленных типов гипоксии).

III. Гипоксия нагрузки, возникающая в результате увеличения нагрузки на функциональную систему, ответственную за кислородное обеспечение организма. Гипоксия перегрузочного типа возникает при большом эпилептическом припадке и эректильной стадии шока.

По времени развития гипоксия классифицируется:

- молниеносная;
- острая;
- хроническая.

По характеру развития:

- скрытая;
- компенсированная;
- некомпенсированная.

Выделяют 4 степени тяжести гипоксии в зависимости от  $pO_2$  артериальной крови:

–  $pO_2$  – 60-45 мм рт. ст. Появляются первые видимые признаки нарушения функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем в виде тахикардии, тахипноэ, нарушение координации движений, развитие мышечной слабости.

–  $pO_2$  – 50-40 мм рт. ст. Прекоматозное состояние, нарушение психики и эмоциональной сферы в виде немотивированной эйфории (по причине гипоксии коры головного мозга), дальнейшее нарушение координации движений, потеря чувствительности, выраженные признаки сердечной и дыхательной недостаточности.

–  $pO_2$  – 40-20 мм рт. ст. Характеризуется потерей сознания. У пострадавшего церебральная кома, ригидность мышц, может произойти остановка сердца.

–  $pO_2$  меньше 20 мм рт. ст. Характеризуется развитием терминального состояния со всеми признаками данного процесса и гибелью пострадавшего.

Из приведенных данных видно, что летальным считается  $pO_2$ , соответствующее нескольким десяткам мм рт. ст., то есть когда содержание кислорода во вдыхаемом воздухе уменьшается на 60 % и более. При умеренной повторной гипоксии к увеличению кислородной ёмкости крови ведут увеличение образования эритропоэтина и усиление его действия на клетки костного мозга, ускорение эритропоэза в костном мозге и выброса эритроцитов в кровь и увеличение числа эритроцитов в крови.

### **Выделяют следующие уровни адаптации к гипоксии**

Если доставка кислорода тканями и клетками становится неадекватной их потребностям вследствие снижения минутного объема кровообращения, концентрации гемоглобина в крови или расстройств легочного газообмена, то растёт экстракция тканями кислорода из капиллярной крови. В результате

снижается напряжение кислорода в смешанной венозной крови. При падении напряжения кислорода в смешанной венозной крови до 30 мм рт. ст. и ниже клетки начинают улавливать свободную энергию в ходе анаэробного биологического окисления, что приводит к аккумуляции в них и во внеклеточной жидкости молочной кислоты.

Состояние сформировавшейся долговременной адаптации к гипоксии характеризуют усиление митохондриогенеза, гипертрофия миокарда, усиление эритропоэза и др.

Реакции экстренной адаптации к гипоксии характеризуются мобилизацией депонированной крови, увеличением объёма альвеолярной вентиляции, активацией эритропоэза, усилением анаэробного гликолиза, перераспределением кровотока.

При полном угнетении транспорта кислорода на уровне всего организма при условии достаточного содержания в клетках глюкозы при анаэробном гликолизе образуются 3600 ммоль лактата в час. Внеклеточная жидкость содержит всего 375 ммоль бикарбонатного аниона, это количество не может связывать протоны, высвобождаемые при диссоциации молочной кислоты, что ведет к стремительному прогрессированию лактатного метаболического ацидоза, который сам по себе обуславливает цитолиз (гибель клеток) еще до того, как причинами гибели клеток становятся другие следствия гипоксии.

При хронических циркуляторной и гемической гипоксии компенсаторный сдвиг вправо кривой диссоциации оксигемоглобина приводит к большему высвобождению кислорода на периферии при восстановлении оксигемоглобина. Сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина вправо вызывают: а) рост содержания в клетках 2,3-дифосфоглицерата; б) ацидоз.

Достижение максимального уровня транспорта кислорода клеткам и тканям возможно при значениях гематокрита от 40 до 50 %. При компенсаторном возрастании содержания в крови эритроцитов в ответ на хроническую гипоксию увеличение гематокрита до 55 % приводит к росту транспорта кислорода от легких на периферию. Дальнейшее увеличение содержания эритроцитов и гематокрита приводит к падению минутного объема кровообращения из-за роста общего периферического сопротивления сосудов и расстройств микроциркуляции в результате увеличения вязкости крови.

### **Принципы предупреждения и коррекции гипоксических состояний**

Одним из основных способов адаптации организма к гипоксии является уменьшение функциональной активности органов и систем, переход их на экономное расходование кислорода и субстратов биологического окисления.

Основные принципы профилактики гипоксии включают:

- гипоксические тренировки людей перед выходом в горы;
- ступенчатая адаптация к условиям высокогорной гипоксии;

- дыхание газовыми смесями с пониженным парциальным давлением кислорода или несколько повышенным парциальным давлением углекислого газа;
- профилактическое применение адаптогенов, антигипоксантов и других препаратов, повышающих устойчивость организма к экстремальным условиям высокогорья;
- соблюдение техники безопасности при работе в замкнутых помещениях, летательных и космических аппаратах;
- контроль за содержанием нитритов, цианидов в продуктах питания и дозировкой лекарственных препаратов (грамицидин, прогестерон, тироксин, ионы сульфида, моноиодацетат, барбитураты), которые подавляют активность дыхательных ферментов и способствуют развитию тканевого, гемического или смешанного типа гипоксии;
- для профилактики гипероксической гипоксии – дыхание газовыми смесями с нормальным парциальным давлением кислорода (159 мм рт. ст.).

Основные принципы терапии гипоксии включают:

- кислородотерапия с нормальным парциальным давлением кислорода в газовой смеси или оксигенобаротерапия;
- применение антигипоксантов, оказывающих непосредственное благоприятное воздействие на процессы биологического окисления в тканях;
- назначение антигипоксантов, подавляющих процессы свободнорадикального окисления мембранных липидов, особенно при лечении гипероксической гипоксии;
- назначение фармакологических средств, направленных на восстановление нарушенных функций (симптоматическая терапия) физиологических систем организма (сердечно-сосудистой, крови, дыхания, ЦНС и др.);
- переливание крови или эритроцитарной массы для повышения кислородной емкости крови при гемическом типе гипоксии и антидотная терапия при отравлениях цианидами и нитратами.

**Инфекционный процесс** – эволюционно сложившийся комплекс биологических реакций, возникающих при динамическом взаимодействии инфекционных патогенных агентов с макроорганизмом, характеризующийся развитием комплекса типовых патологических реакций, системных функциональных сдвигов, расстройств гормонального статуса, специфических иммунологических механизмов защиты и факторов неспецифической резистентности.



---

---

## ГЛАВА 3. ОСТРОЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ КЛЕТКИ

### 3.1. Роль клеточных повреждений в развитии патологии и их причины

### 3.2. Патогенетические механизмы повреждения клетки

### 3.3. Общие компенсаторные механизмы при повреждении клетки

### 3.4. Апоптоз и некроз клетки

### 3.1. Роль клеточных повреждений в развитии патологии и их причины

Учение о повреждении клетки в современной медицине имеет особое значение. Это обусловлено, по меньшей мере, тремя обстоятельствами:

- во-первых, оно тесно связано с разработкой вопросов возникновения, развития и исходов болезней, поскольку любой патологический процесс сопровождается повреждением клетки;
- во-вторых, все более интенсивное внедрение в клиническую практику различных способов восстановления жизнедеятельности поврежденных органов и тканей поставило задачу по исследованию механизмов устранения или уменьшения степени их альтерации, а также разработку методов активации защитных, компенсаторных и приспособительных реакций в клетках с целью оптимизации процесса выздоровления;
- в-третьих, понимание многих открытий молекулярной патологии последнего времени становится возможным лишь при условии определения их места и значения с позиций патологии клетки и межклеточного взаимодействия.

Клетка является элементарной саморегулирующейся структурно-функциональной единицей тканей и органов. В ней протекают процессы, лежащие в основе энергетического и пластического обеспечения меняющихся структур и уровня функционирования тканей и органов.

Под повреждением клетки понимают такие изменения ее структуры, метаболизма, физико-химических свойств и функций, которые ведут к нарушению жизнедеятельности.

В учении о повреждении клетки условно выделяют три раздела:

1. Патология клетки в целом.
2. Патология отдельных субклеточных структур и компонентов.
3. Патология межклеточного взаимодействия и кооперации.

При возникновении повреждений в организме формируются общие и местные реакции. К числу общих реакций организма относятся: стресс, шок, кома, боль, лихорадка, активация протеолитических систем. Местные повреждения связаны с повреждением клетки и ее структуры.

Первая научная теория о роли клеточных нарушений в патологии организма была сформулирована немецким патологом Р. Вирховым, который

главным в любой болезни человека считал повреждение клеток соответствующих органов. Действительно, клетка является элементарной частицей живых систем любого уровня, но и сама представляет собой саморегулирующую систему. Вот почему повреждение клетки или группы клеток, нарушая естественную их интеграцию и кооперацию в органе и организме, является материальной основой развивающейся патологии. Клеточные повреждения по сути являются базой любого заболевания. Мы рассматриваем болезнь, как страдание целостного организма, поскольку с закономерной неизбежностью в патологию вовлекается весь организм, как единое целое.

### **Причины повреждения клетки**

Повреждение клетки может быть результатом воздействия на нее множества агентов. Эти агенты подразделяют на различные группы в зависимости от их природы и происхождения.

По происхождению причинные факторы повреждения клетки делят на:

1. Экзогенные и эндогенные.
2. Инфекционные и неинфекционные.

### **Экзогенные факторы**

К ним относятся физические воздействия: механические, электрический ток, тепло, холод; химические агенты; биологические: вирусы, риккетсии, бактерии, паразиты и др.

### ***Виды причин повреждения клетки по их природе***

#### **Физические факторы**

К наиболее частым причинам повреждения клетки физической природы относятся следующие:

- ▶ *механические воздействия*: удары, растяжения (например, при растяжении мышечной ткани или органов), сдавление (в частности, опухолью, гематомой, рубцом, экссудатом), гравитационные перегрузки и др.;
- ▶ *колебания температуры*. Повышение температуры среды, в которой находится клетка, до 45-50°C и более может привести к денатурации белка, нуклеиновых кислот, декомпозиции липопротеидных комплексов, повышению проницаемости клеточных мембран и другим изменениям. Значительное снижение температуры может обусловить существенное замедление или необратимое прекращение метаболических процессов в клетке, кристаллизацию внутриклеточной жидкости и разрыв мембран;
- ▶ *изменения осмотического давления в клетке*, например, вследствие накопления в ней продуктов неполного окисления органических субстратов или избытка ионов. Последнее, как правило, сопровождается током жидкости в клетку по градиенту осмотического давления, ее набуханием и растяжением (вплоть до разрыва) плазмолеммы и мембран органелл. Напротив,

снижение внутриклеточного осмотического давления или повышение его во внеклеточной среде приведет к потере клеточной жидкости, ее сморщиванию (пикнозу) и нередко к гибели;

– воздействие ионизирующей радиации, обуславливающей образование свободных радикалов и активацию перекисных липопероксидных процессов, продукты которых повреждают мембраны и денатурируют ферменты клеток.

Повреждение клетки может возникать вследствие изменения генетической программы клетки при экспрессии патологических генов, транслокации и изменении структуры генов, а также репрессии нормальных генов. Патогенное действие на клетку могут также оказывать электромагнитные и другие физические факторы.

### **Химические факторы**

К числу факторов повреждения клетки химической природы относятся разнообразные вещества: органические и неорганические кислоты, щелочи, соли тяжелых металлов, продукты нарушенного метаболизма. Так, цианиды подавляют активность цитохромоксидазы. Этанол и его метаболиты ингибируют многие ферменты клетки. Вещества, содержащие соли мышьяка, угнетают пируватоксидазу. Неправильное применение лекарственных средств также может привести к повреждению клеток. Например, передозировка строфантина обуславливает значительное подавление активности  $K^+$ - $Na^+$ -АТФазы сарколеммы клеток миокарда, что ведет к дисбалансу интрацеллюлярного содержания ионов и жидкости. Передозировка инсулина может вызвать быстрое использование глюкозы, истощение ее запаса в виде гликогена и нарушение энергетического обеспечения клетки. Важно, что повреждение клетки может быть обусловлено как избытком, так и недостатком одного и того же агента. Например, избыточное содержание кислорода в тканях активирует процесс свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ), продукты которого повреждают ферменты и мембраны клеток. С другой стороны, снижение содержания кислорода обуславливает нарушение окислительных процессов, понижение образование АТФ и, как следствие, расстройство функций клетки.

### **Биологические факторы**

К этой группе причин повреждения клетки относится большое число факторов. Наибольшее значение среди них имеют вирусы, риккетсии, бактерии, паразиты, грибы. Продукты их жизнедеятельности или деградации вызывают расстройства функций клетки, нарушают течение в ней метаболических реакций, проницаемости или даже целостности мембран, подавляют активность клеточных ферментов.

Повреждение клетки нередко обуславливается факторами иммунных и аллергических процессов. Они могут быть вызваны, в частности, сходством

антигенов, например, микроорганизмов и клеток организма. Так, некоторые разновидности гемолитического стрептококка и белки базальной мембраны клубочков почек имеют близкий антигенный состав. Попадая в организм, они вызывают образование антител, повреждающих как стрептококки, так и нефроны. Эндо- и экзотоксины, а также структурные компоненты бактерий, вирусов и паразитов могут изменить антигенный состав клеток, что приводит к выработке антител или иммунных Т-лимфоцитов, повреждающих собственные клетки, в результате чего может развиваться аутоиммунный патологический процесс. Повреждение может быть также результатом образования антител или Т-лимфоцитов, действующих против неизмененных клеток организма вследствие мутаций в геноме В- или Т-лимфоцитов иммунной системы.

Важную роль в поддержании метаболических процессов в клетке играют физиологические активные вещества, а также факторы, поступающие из окончаний нейронов, в частности ферменты, белки, липиды, адениннуклеотиды, микроэлементы и др. Их дефицит или избыток может стать причиной расстройств обмена веществ в клетках, нарушения их жизнедеятельности и развития различных патологических состояний.

Повреждение клеток нередко бывает обусловлено значительно повышенной функцией органов и тканей. Например, при длительной чрезмерной физической нагрузке возможно развитие сердечной недостаточности в результате нарушения жизнедеятельности кардиомиоцитов.

Амфифильные соединения в высоких концентрациях агрегируют в мицеллы и внедряются в мембраны клеток, разрушают липидный бислой мембраны клетки и образуют неселективные высокопроницаемые каналы в мембране.

### **3.2. Патогенетические механизмы повреждения клетки**

Механизмы клеточных повреждений при действии различных этиологических факторов тесно взаимосвязаны. Любой этиологический фактор обуславливает, как правило, несколько механизмов повреждения. Вот почему изолированное выделение отдельных механизмов повреждения клетки оправдано лишь с точки зрения удобства их рассмотрения и понимания.

На уровне клетки повреждающие факторы «включают» несколько патогенетических звеньев. К числу основных относят:

#### *Нарушение энергетического обеспечения процессов, происходящих в клетке.*

Этот механизм часто является инициальным, ведущим в альтерации клетки. Энергоснабжение может рассматриваться на этапах ресинтеза АТФ, транспорта, а также утилизации энергии АТФ.

Ресинтез АТФ нарушается в результате дефицита кислорода и (или) субстратов метаболизма, снижения активности ферментов тканевого дыхания и гликолиза, повреждения и разрушения митохондрий, в которых осуществ-

вляются реакции цикла Кребса и перенос электронов к молекулярному кислороду, сопряженный с фосфорилированием АДФ.

Повреждение клетки, обусловленное нарушением её энергетического обеспечения, может возникнуть при подавлении гликолиза, нарушении окислительного фосфорилирования в митохондриях, снижении активности адениннуклеотидтрансферазы и КФК, уменьшении содержания креатина, подавлении гликогенолиза.

Заключенная в макроэргических связях АДФ энергия в норме доставляется от мест ее синтеза (из митохондрий и гиалоплазмы) к эффекторным структурам (миофибриллам, мембранным ионным «насосам» и др.) с участием ферментных систем АДФ-АТФ-транслоказы и креатининфосфокиназы (КФК).

Адениннуклеотидтрансфераза обеспечивает транспорт энергии макроэргической фосфатной связи АДФ из матрикса митохондрий через их внутреннюю мембрану, а КФК – далее на креатин с образованием креатинфосфата, который поступает в цитозоль. КФК эффекторных клеточных структур транспортирует фосфатную группу креатинфосфата на АДФ с образованием АДФ, который используется в процессах жизнедеятельности клетки. Ферментные системы транспорта энергии также могут быть повреждены различными патогенными агентами, в связи с чем даже на фоне высокого общего содержания АДФ в клетке может развиваться его дефицит (гипоэргоз клетки) в энергорасходующих структурах.

Нарушение энергообеспечения клеток и расстройство их жизнедеятельности может развиваться в условиях достаточной продукции и нормального транспорта энергии АДФ. Это может быть результатом повреждения механизмов утилизации энергии главным образом за счет снижения активности АДФаз (АДФазы актомиозина,  $K^+$ - $Na^+$ -зависимой АДФазы плазмолеммы,  $Mg^{2+}$ -зависимой АДФазы «кальциевой помпы» саркоплазматической сети и др.). Следовательно, расстройство жизнедеятельности клеток может развиваться даже в условиях нормального или повышенного содержания в клетке АДФ.

Нарушение энергообеспечения в свою очередь может стать одним из факторов расстройств функции мембранного аппарата клеток, их ферментных систем, баланса ионов и жидкости, а также механизмов регуляции клетки.

#### Механизмы повреждения клетки кальцием.

Увеличенный приток  $Ca^{2+}$  в клетку может происходить как через поврежденную, так и через неповрежденную мембрану. Причем в первом случае его концентрация в клетке значительно нарастает, что является характерным признаком погибающей клетки. При относительно небольших мембранных повреждениях возможно формирование особых каналов, ионофоров, через которые ионы  $Ca^{2+}$  могут поступать внутрь клетки, способствуя ее гибели.

Увеличение содержания  $Ca^{2+}$  в клетке сопровождается активацией фосфолипазы  $A_2$ , активацией СПОЛ, увеличением выхода  $K^+$  из клетки и гиперги-

дратацией клетки. Повышение содержания  $\text{Ca}^{2+}$  в цитозоле клетки при ишемии обусловлено снижением интенсивности окислительного фосфорилирования в митохондриях, активности Ca, Mg АТФаз эндоплазматического ретикулума и увеличением неселективной проницаемости плазматической мембраны.

Если целостность мембран не нарушена, то  $\text{Ca}^{2+}$  попадает в клетку через три вида каналов:

- хемочувствительные  $\text{Ca}^{2+}$  каналы, которые могут быть открыты специальными фармакологическими препаратами;
- быстрые потенциал-зависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, которые открываются лишь на короткий срок перезарядки мембраны;
- медленные потенциал-зависимые  $\text{Ca}^{2+}$ -каналы, которые открыты постоянно за счет подпороговой деполяризации клеточной мембраны. В условиях гиперкальциемии, а также при нарушении внутриклеточных процессов при воспалении и гипоксии поступление избыточного количества  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку связано именно с медленными каналами.

Причины нарушения удаления кальция из клетки.

В основе этих нарушений лежит повреждение энергозависимых мембранных насосов:

1. Повреждение  $\text{Ca}^{2+}$ -насосов, связанное с отсутствием фермента  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой АТФ-азы и/или недостатком АТФ. В первом случае это наблюдается при наследственной патологии, во втором случае при:

- гипоксии;
- голодании;
- нарушении активности ферментов цикла Кребса и дыхательной цепи;
- разобщении процессов окислительного фосфорилирования;
- нарушении транспорта АТФ из митохондрий креатинфосфатной транспортной системой.

2. Нарушения в работе  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -обменного механизма. Дело в том, что для нормальной функции  $\text{Ca}^{2+}$ -насосов клетки необходим определенный градиент концентрации ионов натрия по обе стороны мембраны. Работа же  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -насоса, обеспечивающего этот градиент, требует большого количества энергии (молекул АТФ). Уменьшение количества АТФ в клетке, помимо изложенных выше причин, может быть связано с действием целого ряда веществ, например, таких, как тетродотоксин, сердечные гликозиды и др.

3. Нарушение  $\text{Ca}^{2+}$ -аккумулирующей функции митохондрий. Это сопровождается ограничением транспорта  $\text{Ca}^{2+}$  цитоплазмы в митохондриальный пул, что приводит к нарастанию количества  $\text{Ca}^{2+}$  в клетке. Чаще всего к этому приводят следующие причинные факторы:

- гиперфункция клетки, сопровождающаяся повышенным расходом АТФ;
- тканевая гипоксия;
- уменьшение внутриклеточного осмотического давления, действие солей тяжелых металлов.

Все это дает картину неспецифического набухания митохондрий.

Накопление избытка кальция в клетках активирует фосфолипазы, разобщает окисление и фосфорилирование, уменьшает проницаемость мембран клеток, способствует образованию актомиозинового комплекса и способствует гипергидратации клеток.

Избыток  $Ca^{2+}$  в клетке вызывает следующие нарушения ее структуры и функции:

1. Нарушаются специализированные функции клетки, т.к. осуществление рабочих циклов (например, генерация потенциалов действия, сокращение) требует своевременного выведения  $Ca^{2+}$  из клетки. В противном случае клетка не способна ответить на очередной стимул; она будет находиться в рефрактерном состоянии.

2. Происходит активирование мембранных фосфолипаз, в частности фосфолипазы- $A_2$ . Она отщепляет от фосфолипидов мембран повышенное количество ненасыщенных жирных кислот. Оставшиеся фосфолипиды, обладающие детергентными свойствами, формируют отрицательно заряженную мицеллу, нарушающую целостность мембран.

3. Может наблюдаться разобщение процессов окислительного фосфорилирования.

4. Могут изменяться свойства важнейших белковых комплексов клетки, в состав которых входят ионы  $Ca^{2+}$  (кальмодулин, тропонин-С, кальций-связывающий белок энтероцитов и др.).

5. Накопление во внутриклеточном пространстве ионов  $Ca^{2+}$  приводит к запираанию хлорных каналов, что существенно нарушает мембранный электрогенез.

Механизмы предупреждения кальциевых повреждений клеток направлены на:

1. Ограничение поступления  $Ca^{2+}$  в клетку:

– при увеличении концентрации  $Ca^{2+}$  в клетке увеличивается количество отщепляемых ненасыщенных жирных кислот (например, арахидоновой), идущих на синтез простагландинов  $F_2$ , которые ингибируют мембранные аденилатциклазы. Это снижает содержание в клетке цАМФ, в результате чего, с одной стороны, уменьшается влияние на нее гормонов и медиаторов, что ведет к снижению  $Ca^{2+}$ -тока в клетку, а с другой – нарушается фосфорилирование белков  $Ca^{2+}$  каналов; дефосфорилированные белки  $Ca^{2+}$  не проводят;

– увеличение содержания  $Ca^{2+}$  в клетке ведет к ее гиперфункции и росту использования АТФ, в результате чего накапливается аденозин, препятствующий поступлению  $Ca^{2+}$  в клетку.

2. Усиление выведения  $Ca^{2+}$  из цитоплазмы клетки за счет активации деятельности  $Ca^{2+}$ ,  $Na^+$ - $K^+$ -зависимых мембранных АТФ-аз,  $Ca^{2+}$ -аккумулирующей функции митохондрий.

Выделяют следующие патогенетические принципы терапии кальциевых повреждений клетки:

1. Снижение поступления ионов  $\text{Ca}^{2+}$  в клетку обеспечивают:
  - устранение нервных и гормональных влияний на клетку, что ведет к уменьшению числа  $\text{Ca}^{2+}$  каналов. Чаще это достигается блокадой различных рецепторов (например, назначением бета-адреноблокаторов при патологии миокарда, блокаторов  $\text{H}_2$ -гистаминовых рецепторов при бронхиальной астме);
  - блокада медленных потенциалзависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов специфическими блокаторами (верапамил, нифедипин, дилтиазем).
2. Усиление выделения  $\text{Ca}^{2+}$  из клетки. Это может быть достигнуто:
  - функциональной тренировкой клеток;
  - улучшением оксигенации тканей (гипербарическая оксигенация, аорто-коронарное шунтирование);
  - обеспечением функционального покоя поврежденным клеткам.

#### *Повреждения мембранного аппарата и ферментных систем клетки*

Этот механизм играет существенную роль в расстройстве жизнедеятельности клетки, а также в переходе обратимых изменений в ней в необратимые. Это обусловлено тем, что основные свойства клетки в существенной мере зависят от состояния ее мембран и энзимов.

Согласно модели мембраны клеток, предложенной S. Singer и G. Nicolson (1972), она представляет собой вязкую полужидкую мозаичную структуру. Основу ее составляют молекулы фосфолипидов (липидная фаза мембраны), полярные (ионные) «головки» которых направлены к водной среде, т.е. к гидрофильным поверхностям мембран, а неполярные части («хвосты») – внутрь них (гидрофобная зона). В фосфолипидной среде взвешены белковые молекулы, часть из которых полностью погружена в мембраны и пронизывает их толщу (так называемые интегральные белки), а часть расположена на их поверхности («периферические» белки). Периферические белки не проникают в толщу мембраны и удерживаются на ее поверхности главным образом электростатическими силами. Белковые молекулы могут менять занимаемое ими положение в липидной фазе мембраны, что влияет на интенсивность и характер протекания катализируемых ими реакций. Кроме того, липиды мембран нередко обеспечивают оптимальные условия для энзиматических процессов. Например, окислительное фосфорилирование требует безводной среды, что предотвращает «спонтанный» гидролиз АТФ.

В последние годы представления о структуре мембран дополнены положением о том, что ее компоненты (белки, гликопротеиды, гликозаминогликаны, гликолипиды) взаимодействуют между собой, а также с микрофиламентами, микротрубочками, тонофибриллами цитоплазмы клеток, образуя целостную динамическую систему – твердоэластический каркас. Этот каркас «вмонтирован» в жидкую липидную фазу мембран. Наличие каркаса обеспечивает относительно стабильное расположение на (в) мембране «антигенов», рецепторов, ферментов, и других ее компонентов, а также препятствует агрегации



белков мембраны, которая была бы неизбежной при свободном движении их молекул в жидкой липидной среде.

Механизмы повреждения клеточных мембран связаны со значительной интенсификацией СПОЛ, выходом лизосомальных гидролаз в цитозоль, осмотической гипергидратацией клетки и субклеточных структур, детергентным действием высших жирных кислот и лизофосфатидов. Клеточные органеллы лизосомы и митохондрии в первую очередь и в наибольшей мере реагируют на повреждающие клетку воздействия. Одним из последствий повреждения клетки является расстройство регуляции внутриклеточных процессов в результате нарушения взаимодействия биологически активных веществ с рецепторами клеток, эффектов вторых посредников, образующихся в ответ на действие гормонов и нейромедиаторов, метаболических процессов, регулируемых циклическими нуклеотидами.

К числу основных механизмов повреждения мембран клеток относят:

1. чрезмерную интенсификацию свободнорадикальных реакций (ССР) и свободнорадикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) мембран;
2. значительную активацию гидролаз (лизосомальных, мембраносвязанных, свободных);
3. внедрение амфифильных соединений (главным образом продуктов СПОЛ и липолиза) в липидную фазу мембран и их разрушающее действие;
4. торможение процессов ресинтеза поврежденных компонентов мембран и (или) синтеза их заново (*de novo*);
5. нарушение конформации макромолекул;
6. перерастяжение и разрыв мембран набухших клеток и (или) их органелл.

Важно, что все указанные механизмы прямо или опосредованно обуславливают повреждение, изменение конформации и (или) кинетических свойств ферментов клетки, многие из которых связаны с мембранами.

Одним из важнейших механизмов повреждения мембран и ферментов является чрезмерная активация свободнорадикальных реакций, которые протекают в клетках и в норме, являясь необходимым звеном таких жизненно важных процессов, как транспорт электронов в цепи дыхательных ферментов, синтез простагландинов и лейкотриенов, пролиферация и созревание клеток, фагоцитоз, метаболизм катехоламинов и др. Реакции СПОЛ участвуют в процессах регуляции липидного состава биомембран и активности ферментов. Последнее является результатом как прямого действия продуктов липопероксидных реакций на ферменты, так и опосредованного через изменения состояния мембран, с которыми ассоциированы многие ферменты.

Интенсивность СПОЛ регулируется соотношением факторов, активирующих (прооксиданты) и подавляющих (антиоксиданты) этот процесс. К числу наиболее активных прооксидантов относятся легко окисляемые соединения,

индуцирующие сводные радикалы, в частности нафтохиноны, витамины А и D, восстановители НАДФН<sub>2</sub>, НАДН<sub>2</sub>, липоевая кислота, продукты метаболизма простагландинов и катехоламинов.

В реакции перекисидации могут вовлекаться соединения различного биохимического состава: липиды, белки, нуклеиновые кислоты. Однако ведущее значение среди них имеют фосфолипиды. Это определяется тем, что они являются основным компонентом мембран и легко вступают в окисленные реакции.

Процесс СПОЛ условно можно разделить на три этапа:

- 1) кислородной инициации («кислородный» этап);
- 2) образования свободных радикалов органических и неорганических («свободнорадикальный» этап);
- 3) образование перекисей липидов и других соединений («перекисный» этап).

Инициальным звеном свободнорадикальных перекисных реакций при повреждении клетки является, как правило, образование в процессе окисленных реакций так называемых активных форм кислорода: синглетного (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>), супероксидного радикала кислорода (O<sub>2</sub><sup>·-</sup>), перекиси водорода (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), гидроксильного радикала (ОН).

O<sub>2</sub><sup>·-</sup> генерируется лейкоцитами (особенно интенсивно при фагоцитозе), в митохондриях в процессе окислительных реакций, в тканях при метаболической трансформации катехоламинов, синтезе простагландинов и других соединений.

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> образуется при взаимодействии (дисмутации) радикалов O<sub>2</sub><sup>·-</sup> в гиалоплазме клеток и матриксе митохондрий. Этот процесс может катализироваться ферментом супероксиддисмутазой.

O<sub>2</sub><sup>·-</sup> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> обладают повреждающим действием и сами по себе. Однако под влиянием ионов железа, присутствующих как в гиалоплазме клеток, так и в биологических жидкостях (межклеточной, плазме крови, лимфе), O<sub>2</sub><sup>·-</sup> и H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> могут «трансформироваться» в весьма «агрессивный», обладающий высоким патогенным действием гидроксильный радикал ОН, который активно вступает в реакции с органическими соединениями, главным образом липидами, а также нуклеиновыми кислотами и белками. В результате образуются их активные радикалы и перекиси. При этом реакция может приобрести цепной «лавинообразный» характер. Однако, это происходит не всегда. В клетках протекают процессы и действуют факторы, которые ограничивают или даже прекращают свободнорадикальные и перекисные реакции, т.е. оказывают антиоксидантный эффект. Одним из таких процессов является, в частности, взаимодействие радикалов и гидроперекисей липидов между собой, что ведет к образованию «нерадикальных» соединений. Ведущую роль в системе антиоксидантной защиты клеток играют механизмы ферментной, а также неферментной природы, главные из которых представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Звенья антиоксидантной системы и ее некоторые факторы**

<b>Звенья антиоксидантной системы</b>	<b>Факторы</b>	<b>Механизм действия</b>
1. Антикислородное	Ретинол, каротиноиды, рибофлавин	Уменьшение содержания $O_2$ в клетке путем активации его утилизации, повышения сопряжения процессов окисления и фосфорилирования
2. Антирадикальное	Супероксиддисмутаза, токоферолы, маннитол	Перевод активных радикалов в «нерадикальные» соединения, «гашение» свободных радикалов органическими соединениями
3. Антиперекисное	Глютатионпероксидазы, каталаза, серотонин	Инактивация гидроперекисей липидов при их восстановлении

Исследования последних лет показали, что чрезмерная интенсификация свободнорадикальных и перекисных реакций является одним из главных факторов повреждения мембран и ферментов клеток.

Ведущее значение при этом имеют следующие процессы:

1. Изменение физико-химических свойств липидов мембран, уменьшение содержания в них фосфолипидов, холестерина, жирных кислот. Это обуславливает нарушение конформации их липопротеидных комплексов и в связи с этим снижение активности белков и ферментных систем, обеспечивающих рецепцию гуморальных воздействий, трансмембранный перенос ионов и молекул, структурную целостность мембран.

2. Изменение физико-химических свойств белковых мицелл, выполняющих структурную и ферментативные функции в клетке.

3. Образование структурных дефектов в мембране – так называемых простейших кластеров вследствие внедрения в них продуктов СПОЛ. В частности, накопление в мембране липидных гидроперекисей приводит к их объединению в мицеллы, создающие трансмембранные каналы проницаемости, по которым возможен неконтролируемый ток катионов и других молекул органических и неорганических соединений в клетку и из нее. Увеличение образования продуктов СПОЛ и параллельно с этим кластеров может привести к фрагментации мембран (этот процесс получил название детергентного действия продуктов СПОЛ) и к гибели клетки. Указанные процессы в свою очередь обуславливают нарушение важных для жизнедеятельности клеток процессов – возбудимости, генерации и проведения нервного импульса, обмена веществ, восприятия и реализации регулирующих воздействий, межклеточного взаимодействия и др.

Механизмы повреждения клеточных мембран связаны с интенсификацией свободнорадикальных и липопероксидных реакций, активацией мембранных и внутриклеточных фосфолипаз, выходом лизосомных гидролаз в цитозоль, детергентным действием высших жирных кислот и гидроперекисей липидов, а также осмотической гипергидратацией клетки и субклеточных структур.

В норме состав и состояние мембран модифицируются не только свободнорадикальными липопероксидными процессами, но также мембраносвязанными, свободными и лизосомальными ферментами: липазами, фосфолипазами, протеазами. Под влиянием патогенных факторов их активность или содержание в гиалоплазме клетки могут значительно повыситься (в частности, вследствие развития ацидоза, способствующего увеличению выхода ферментов из лизосом и их последующей активации). В связи с этим интенсивному гидролизу подвергаются глицерофосфолипиды и белки мембран, а также ферменты клеток. Это сопровождается значительным повышением проницаемости мембран и снижением кинетических свойств ферментов.

Чрезмерная активация свободнорадикальных и перекисных реакций вызывает конформационные изменения липопротеидных комплексов мембран клетки, инактивацию сульфгидрильных групп белков, активацию фосфолипаз, подавление процессов окислительного фосфорилирования, уменьшение активности  $\text{Na}^+$ - $\text{Ca}^{2+}$ -трансмембранного обменного механизма.

Ферментами антимутационной системы клетки являются рестриктаза, ДНК-полимераза, ДНК-лигаза.

Неспецифические повреждения клетки проявляются усилением перекисного окисления липидов, денатурацией белка, ацидозом, набуханием и накоплением плазмменных белков в клетке, лабильзацией мембран лизосом.

В результате активации липопероксидазных реакций и гидролаз (главным образом липаз и фосфолипаз) в клетке накапливаются гидроперекиси липидов, свободные жирные кислоты, лизофосфолипиды, в частности глицерофосфолипиды, фосфатидилхолины, фосфатидилэтаноламины, фосфатидилсерины. Эти соединения получили название амфифильных в связи с их способностью проникать и фиксироваться в обеих (как гидрофобной, так и гидрофильной) средах мембран клеток. При сравнительно небольшом уровне в клетке амфифильных соединений они, внедряясь в биомембраны, изменяют нормальную последовательность глицерофосфолипидов, нарушают структуру липопротеидных комплексов, увеличивают проницаемость, а также меняют конфигурацию мембран в связи с «клинообразной» формой липидных мицелл. Накопление в большом количестве амфифилов сопровождается массивным внедрением их в мембраны, что так же, как и избыток гидроперекисей липидов, ведет к формированию кластеров и микроразрывов в них.

Токоферолы, супероксиддисмутазы, пероксидазы, витамин А относятся к веществам, защищающим клетку от действия свободных радикалов. Неэ-

стерифицированные жирные кислоты, лизофосфолипиды, жёлчные кислоты оказывают детергентное действие на клеточные мембраны.

Потенцированию повреждения клеточных мембран в связи с торможением процессов обновления их компонентов и устранением дефектов в них способствует также расстройство энергетического «обеспечения» пластических процессов в клетке. Это обусловлено нарушением реакций репаративного ресинтеза поврежденных или утраченных липидных, белковых, липопротеидных, гликопротеидных и других молекул мембран, а также синтеза их заново. Значительные изменения физико-химического состояния мембран клеток могут быть обусловлены и модификацией конформации (пространственной структуры, формы) макромолекул белка, липопротеидов, гликопротеидов и других соединений. Причиной этому могут стать дефосфорилирование (деэнергизация) указанных молекул в основном в связи с нарушением процессов энергообеспечения клеток. При этом наблюдается изменение вторичной и третичной структуры белков, конформации липопротеидов, а также подавление каталитической активности ферментов.

Повреждение мембран вызывает набухание клеток (в том числе и их органелл) в связи с их гипергидратацией. Значительное увеличение объема клеток и субклеточных структур (митохондрий, эндоплазматической сети, ядра и др.) обуславливает перерастяжение и нередко разрывы их мембран. Последнее является следствием увеличения осмотического и онкотического давления в клетках. Это в свою очередь обусловлено избытком в них гидрофильных молекул органических соединений (молочной, пировиноградной кислоты, альбуминов, глюкозы и др.), а также ионов.

О повреждении клетки свидетельствуют: чрезмерная активация перекисного окисления липидов, прижизненное окрашивание трипановым синим и другими красителями, выход лактатдегидрогеназы в окружающую среду и повышение внутриклеточной концентрации  $\text{Na}^+$ .

Таким образом, видно, что повреждение мембран и ферментов клеток является одной из частых и главных причин нарушения жизнедеятельности клеток.

Дисбаланс ионов и жидкости, изменение электрофизиологических свойств клетки.

Нарушение трансмембранного распределения, а также внутриклеточного содержания и соотношения различных ионов развивается вследствие или одновременно с расстройствами энергетического обеспечения и сочетается с признаками повреждения мембран и ферментов клеток. В результате этого существенно изменяется проницаемость мембран для ионов калия, натрия, кальция, магния, хлора, которые наиболее активно принимают участие в таких жизненно важных процессах, как возбуждение, его проведение, электромеханическое сопряжение и др. Дисбаланс ионов проявляется накоплением в клетке натрия и потерей калия вследствие нарушения работы

K-Na-зависимой АТФазы плазмолеммы, увеличением содержания кальция (в частности в результате расстройства функционирования натрий-кальциевого ионообменного механизма клеточной мембраны, который обеспечивает обмен двух ионов натрия, входящих в клетку, на один ион кальция, выходящий из нее). Увеличение внутриклеточного содержания  $\text{Na}^+$ , конкурирующего с  $\text{Ca}^{2+}$  за общий переносчик, также препятствует выходу кальция из клетки. Нарушение трансмембранного распределения катионов сопровождается изменением содержания в клетке и анионов хлора,  $\text{HCO}_3^-$ ,  $\text{OH}^-$  и др.

Причинами гипергидратации клетки являются – уменьшение внеклеточной концентрации ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ), увеличение проницаемости плазматической мембраны, подавление окислительного фосфорилирования, увеличение внутриклеточной концентрации ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ).

Следствием дисбаланса ионов являются изменение мембранного потенциала покоя и действия, а также нарушение проведения импульса возбуждения. Эти изменения имеют важное значение, поскольку нередко являются одним из важных признаков наличия и характера повреждения клеток. Примером могут служить изменения электрокардиограммы при повреждении клеток миокарда, электроэнцефалограммы – при нарушении структуры и функций нейронов головного мозга, электромиограммы – при изменениях в мышечных клетках.

Нарушения внутриклеточного содержания ионов обуславливают изменение объема клеток вследствие дисбаланса жидкости, что проявляется либо гипергидратацией, либо гипогидратацией клетки. Так, например, повышение содержания ионов натрия и кальция в поврежденных клетках сопровождается увеличением в них осмотического давления. В результате этого в клетках накапливается вода. Клетки при этом набухают, объем их увеличивается, что сопровождается растяжением и нередко микроразрывами цитолеммы и мембран органелл. Напротив, дегидратация клеток (например, при некоторых инфекционных заболеваниях, сопровождающихся потерей воды) характеризуется выходом из них жидкости и растворенных в ней белков (в том числе ферментов), а также других органических и неорганических водорастворимых соединений. Внутриклеточная дегидратация нередко сочетается со сморщиванием ядра, распадом митохондрий и других органелл.

Нарушение генетической программы клетки и (или) механизмов ее реализации.

Основными процессами, ведущими к изменению генетической информации клетки, являются:

- изменение биохимической структуры генов (мутации);
- депрессия патогенных генов (например, онкогенов);
- подавление активности жизненно важных генов (например, программирующих синтез ферментов);
- внедрение в геном фрагмента чужеродной ДНК, кодирующей патоген-

ные свойства (например, ДНК онкогенного вируса, аномального участка ДНК другой клетки).

Помимо изменений в генетической программе важным механизмом расстройства жизнедеятельности клеток является нарушение реализации этой программы главным образом в процессе клеточного деления при митозе или мейозе.

Более разработаны вопросы патологии митоза. Выделяют три группы нарушения митоза:

1. Изменения в хромосомном аппарате (сопровождаются изменением структуры и числа хромосом).

2. Повреждение структур, обеспечивающих процесс митоза (формирование многополюсных или моноцентрических митозов, рассредоточение хромосом в метафазе, что является, в частности, следствием аномалии веретена.

3. Нарушение деления цитоплазмы и цитолеммы (цитотомии) характеризуется преждевременной или задержанной цитотомией, а также ее отсутствием.

Действие на генетический аппарат клетки повреждающих факторов различного характера весьма высокой интенсивности может обусловить гибель ее.

К числу наиболее значимых процессов, вызывающих гибель клеток, можно отнести следующие:

1. Разрушение структуры ДНК при прямом воздействии на нее сверхсильных патогенных агентов, чаще всего химического или физического характера (в частности, высоких доз ИИ, алкилирующих агентов, свободных радикалов, гидроперекисей липидов).

2. Расщепление ДНК гидролитическим путем при значительной активации нуклеаз (предсуществующих или синтезирующихся *de novo*).

3. Активация трансфераз, вызывающая деграцию ДНК посредством переноса остатка фосфорной кислоты от углеродного атома рибозы одного ее мононуклеотида к другому, что сопровождается разрывом межнуклеотидной связи.

4. Изменение структуры ДНК.

Существует мнение, что в клетках имеется специальная программа, реализация которой приводит к необратимой деструкции генетического материала и клеточной гибели. Считают, что программа гибели клетки связана с наличием в ее геноме специальных генов. Эти гены сформировались на ранних этапах эволюции многоклеточных организмов для элиминации необратимо поврежденных и (или) патологически функционирующих клеток, представляющих реальную или потенциальную опасность для всего организма. При этом элиминированные клетки замещались нормальными в связи с делением соседних неповрежденных клеток. Это и обеспечивало стабильность структуры и жизнедеятельности тканей, органов и в целом многоклеточного организма как системы.

Наличие генетической программы гибели клеток объясняет многие феномены:

1. Закономерную смену клеток в ходе эмбриогенеза.
2. Физиологическую гибель «состарившихся» клеток как конечный этап их дифференцировки, необходимый для смены их «молодыми» клетками.
3. Устранение поврежденных и (или) аномальных клеток, создающих угрозу существования целостного организма (например, опухолевых клеток).

### **Пути формирования патологии при нарушении в системе вторичных клеточных посредников**

Расстройство внутриклеточных механизмов регуляции функции клеток.

Это может быть результатом нарушений, развивающихся на одном или нескольких уровнях регуляторных механизмов:

1. На уровне взаимодействия БАВ (гормонов, нейромедиаторов и др.) с рецепторами клетки. Изменение чувствительности, числа и (или) конформации молекул рецептора, его биохимического состава или липидного окружения в мембране может существенно модифицировать характер клеточного ответа на регуляторный стимул. Так, накопление токсичных продуктов СПОЛ в клетках миокарда при ишемии обуславливает изменение физико-химического состава их мембран, в том числе и цитолеммы, что сопровождается нарушением реакции сердца на нейромедиаторы вегетативной нервной системы: норадреналин, и ацетилхолин, а также другие БАВ.

2. На уровне клеточных, так называемых, вторых посредников нервных влияний: циклических нуклеотидов – аденозинмонофосфата (цАМФ), гуанозинмонофосфата (цГМФ), образующихся в ответ на действие «первых посредников» – гормонов и нейромедиаторов. Примером может служить нарушение формирования мембранного потенциала в кардиомиоцитах при накоплении в них избытка цАМФ, что является, в частности, одной из возможных причин развития сердечных аритмий.

3. На уровне метаболических реакций, регулируемых циклическими нуклеотидами или другими внутриклеточными факторами. Так, нарушение процесса активации клеточных ферментов может существенно изменить интенсивность метаболических реакций и, как следствие, привести к расстройству жизнедеятельности клетки.

### **Характеристика типовых форм повреждения клеток**

Повреждение клеток характеризуется развитием разнообразных изменений в них. Однако их можно объединить в несколько групп:

- *Дистрофии*
- *Дисплазии*
- *Типовые нарушения субклеточных структур и компонентов*
- *Некроз*



*Дистрофии* (от лат. *dys* – нарушение, расстройство + греч. *trophe* – питаю) – это нарушения обмена веществ в клетках, сопровождающиеся расстройствами их функций, пластических процессов и структурными изменениями, ведущими к нарушению их жизнедеятельности.

Основными механизмами дистрофий являются:

1. Синтез аномальных веществ в клетке, например, белково-полисахаридного комплекса амилоида.
2. Избыточная трансформация одних соединений в другие, например, жиров и углеводов в белки, углеводов в жиры.
3. Декомпозиция, например, белково-липидных комплексов мембран.
4. Инфильтрация клеток (и межклеточного вещества) органическими и неорганическими соединениями, например, холестерином и его эфирами стенок артерий при атеросклерозе.

К числу основных разновидностей клеточных дистрофий в зависимости от преимущественно нарушенного вида обмена веществ относят:

- белковые (диспротеинозы);
- жировые (липидозы);
- углеводные;
- пигментные;
- минеральные.

*Диспротеинозы.* Характеризуются изменением физико-химических свойств белков клеток и, как следствие, нарушением их ферментативной и структурной функций. Наиболее часто диспротеинозы проявляются в виде зернистой, гиалиново-капельной и гидропической дистрофии. Нередко они представляют собой последовательные этапы нарушения обмена цитоплазматических белков, приводящих к некрозу клеток.

При зернистой дистрофии в цитоплазме появляются гранулы (зерна) белка. Они образуются в результате инфильтрации (проникновения) его из межклеточной жидкости, трансформации углеводов и жиров в белки, распада (декомпозиции) липопротеидов цитоплазмы и мембран. Одной из главных общих причин зернистой дистрофии является нарушение энергообеспечения клеток.

Гиалиновая дистрофия характеризуется накоплением в цитоплазме белковых гиалиноподобных ацидофильных включений («капель»). Одновременно с этим выявляются признаки деструкции клеточных органелл. Признаки гиалиновой дистрофии наблюдаются при состояниях, вызывающих повышение проницаемости клеточных мембран.

Гидропическая (водяночная, вакуольная) дистрофия является результатом такого изменения физико-химических свойств белков цитоплазмы, которое сопровождается повышением онкотического давления в клетке и избыточной гидратацией белковых мицелл. В цитоплазме клеток формируются вакуоли, наполненные жидкостью и не содержащие липидов или гликогена.

При электронной микроскопии обнаруживаются признаки внутриклеточного отека и набухания органелл. Наиболее частыми причинами гидропической дистрофии являются гипоксия, воздействие ионизирующей радиации, токсины микроорганизмов и паразитов, нарушения питания.

*Липидозы.* К липидозам относят различные по химическому составу вещества, нерастворимые в воде. Липидозы проявляются либо увеличением содержания внутриклеточных липидов, либо появлением их в клетках, где они в норме отсутствуют, либо образованием липидов аномального химического состава. Липидозы так же, как и диспротеинозы, наиболее часто наблюдаются в клетках сердца, печени, почек, мозга и носят соответствующие названия (жировая дистрофия сердца, печени, почек, мозга) (рис. 1).

*Углеводные дистрофии.* Характеризуются нарушением обмена полисахаридов (гликогена, мукополисахаридов) и гликопротеидов (муцина, мукоидов).

«Полисахаридные» дистрофии проявляются:

1. Уменьшением их содержания в клетке (например, гликогена при сахарном диабете).
2. Их отсутствием или значительным снижением (агликогенозы).
3. Накоплением их избытка (гликогенная инфильтрация клеток, гликогенозы).

Причиной углеводных дистрофий чаще всего являются эндокринопатии (например, инсулиновая недостаточность) или ферментопатии (отсутствие или низкая активность ферментов, принимающих участие в процессах синтеза и распада углеводов).

Углеводные дистрофии, связанные с нарушением метаболизма гликопротеидов, характеризуются, как правило, накоплением муцинов и мукоидов, имеющих слизистую консистенцию. В связи с этим их называют слизистыми дистрофиями. Причинами их наиболее часто служат эндокринные расстройства (например, недостаточная продукция или низкая активность гормонов щитовидной железы), а также прямое повреждающее действие на клетки патогенных факторов.

*Пигментные дистрофии (диспигментозы).* Пигменты клеток организма человека и животных принимают участие в реализации многих функций: синтез и катаболизм веществ, рецепция различных воздействий, защита от повреждающих факторов.

Клеточные пигменты являются хромопротеидами, т.е. соединениями, состоящими из белка и красящего вещества.

В зависимости от биохимического строения эндогенные клеточные пигменты разделяют следующим образом:

1. *Гемоглобиногенные* (ферритин, гемосидерин, билирубин, гематоидин, гематин, порфирин).
2. *Протеиногенные, тирозиногенные* (меланин, адренохром, пигменты охроноза и энтерохромаффинных клеток).

### 3. Липидогенные, липопротеиногенные (липофусцин, липохромы).

Все диспигментозы делятся на несколько групп в зависимости от их происхождения, механизма развития, биохимической структуры пигмента, проявлений и распространенности.

#### Виды диспигментозов

##### По происхождению:

1. Первичные (наследственные, врожденные).
2. Вторичные, приобретенные (возникающие под действием патогенных агентов в течение постнатального периода жизни организма).

##### По механизму развития:

1. Обусловленные дефектами ферментов (ферментопатиями) метаболизма пигмента и (или) изменением их активности.
2. Связанные с изменением содержания и (или) активности ферментов транспорта пигментов через мембраны клетки.
3. Вызванные повреждением мембран клеток.
4. Обусловленные накоплением избытка пигментов в клетках, обладающих свойством фагоцитоза.

##### По биохимической структуре пигмента:

1. Гемоглибиногенные, «железозависимые».
2. Протеиногенные, тирозиногенные.
3. Липидогенные, липопротеиногенные.

##### По проявлениям:

1. Появление в клетке пигмента, отсутствующего в ней в норме.
2. Накопление избытка пигмента, образующегося в клетке в норме.
3. Уменьшение количества пигмента, образующегося в клетке в норме.

##### По распространенности:

1. Местные (регионарные).
2. Общие (распространенные).

Гемоглибиногенные диспигментозы включают гемосидероз, гемохроматоз, гемомеланоз, порфирию, накопление избытка прямого билирубина в гепатоцитах.

Большинство гемоглибиногенных пигментов относятся к продуктам катаболизма гемоглобина. Некоторые из них (ферритин, гемосидерин) образуются с участием железа, всасывающегося в кишечнике.

Часть гемоглибиногенных диспигментозов является результатом ферментопатий. К ним относятся, в частности, первичный гемохроматоз и порфирия.

Первичный гемохроматоз – заболевание, обусловленное генетическим дефектом (передается аутосомно-доминантным путем) группы ферментов, участвующих в процессах транспорта железа из полости кишечника. При этом в кровь поступает избыток железа, которое накапливается в виде ферритина и гемосидерина в клетках различных тканей и органов (печени, миокарда, кожи, желез внутренней секреции, слюнных желез и др.). Сходные измене-

ния наблюдаются и при вторичном гемохроматозе. Он является результатом либо приобретенной недостаточности ферментов, обеспечивающих обмен пищевого железа (при алкоголизме, интоксикациях), либо – повышенного поступления железа в организм с продуктами питания или железосодержащими лекарственными препаратами, либо следствием избыточного гемолиза эритроцитов.

Порфирия характеризуется накоплением в клетках уропорфириногена I, порфобилина, порфириногенов. Одной из частых причин порфирии является дефицит или низкая кинетическая активность ферментов метаболизма порфиринов (в частности, уропорфириноген-III-косинтетазы) наследственного или приобретенного характера.

Большинство других разновидностей гемоглобиногенных диспигментозов (гемосидероз, гемомеланоз) являются следствием избыточного накопления пигментов в клетках в связи с повышенным гемолизом эритроцитов различного генеза (при инфекциях, интоксикациях, переливании иногруппной крови, резус-конфликте и др.).

Протеиногенные (тирозиногенные) диспигментозы проявляются усилением или ослаблением пигментации тканей (локального или общего характера) продуктами метаболизма тирозина.

Усиление пигментации нередко является следствием избытка в клетках меланина (меланоз, от греч. *melas* – темный, черный). Наблюдается при надпочечниковой недостаточности, обусловленной уменьшением их массы, например, при туберкулезном или опухолевом поражении; при аденоме гипофиза, гипертиреозидизме, опухолях яичников. Считают, что избыток меланина в клетках является результатом его повышенного синтеза из тирозина вместо адреналина. Процесс меланинообразования потенцируется АКТГ, уровень которого повышен в условиях дефицита адреналина в крови.

Накопление пигмента охроноза (от греч. *ochros* – желтый, желтоватый) в клетках наблюдается при первичной (наследственной) ферментопатии, характеризующейся недостаточностью энзимов метаболизма тирозина и фенилаланина. При этом гиперпигментация носит местный или распространенный характер. Пигмент накапливается в клетках тканей носа, ушных раковин, склер, трахеи, бронхов, сухожилий, хрящей и др.

Ослабление пигментации тканей или отсутствие пигмента в их клетках – альбинизм (от лат. *albus* – белый) также может быть первичного или вторичного происхождения. При альбинизме меланин отсутствует в клетках кожи, радужки глаз, в волосах. Причиной этого чаще всего является наследственно обусловленное отсутствие в клетках фермента тирозиназы. В случае местного уменьшения пигментации, например, кожи (лейкодерма, витилиго) существенное значение имеет вторичное нарушение обмена меланина в связи с нейроэндокринными нарушениями его регуляции (при гипоинсулинизме, снижении уровня гормонов паращитовидных желез), вследствие образования

антител к меланину либо в результате повышенного разрушения меланоцитов при воспалении или некрозе тканей.

Липидогенные диспигментозы, характеризующиеся чаще всего увеличением в клетках количества пигментов липидного или липопротеидного характера (липофусцина, гемофусцина, липохромов, цероида). Все эти пигменты весьма сходны по основным физическим и биохимическим свойствам. У человека обычно встречаются различные варианты местного липофусциноза наследственного (реже) или приобретенного (чаще) происхождения. (рис.1, цв. вкл.)

Считается, что основными причинами приобретенного липофусциноза являются гипоксия тканей, дефицит в организме витаминов, белка, отдельных видов липидов. Наиболее часто он развивается в пожилом и старческом возрасте, у людей с хроническими «обменными» заболеваниями.

Наследственные и врожденные липофусцинозы характеризуются накоплением избытка липофусцина в клетках, сочетающимся обычно с ферментопатиями, т.е. являются вариантом болезней накопления – тезаурисмозов. Примерами этих болезней могут быть нейрональные липофусцинозы (отложение избытка липофусцина в нейронах, что сочетается со снижением интеллекта, зрения, слуха, развитием судорог); печеночные липофусцинозы, сочетающиеся с нарушениями обмена билирубина, обусловленными наследственными дефектами ферментов транспорта глюкоронизации желчных пигментов.

Практически все тезаурисмозы – результат наследственной патологии ферментов, передающейся, как правило, по аутосомно-рецессивному типу. Наследуемые изменения в генетической программе обуславливают дефект ферментов (лизосомальных, мембраносвязанных, свободных). Следствием этого является нарушение метаболизма в клетке, обуславливающее накопление в ней продуктов неполного или аномального расщепления субстратов.

В зависимости от биохимической структуры накапливающихся в клетках веществ тезаурисмозы разделяют на липидные (липидозы), гликогеновые (гликогенозы) аминокислотные, нуклеопротеидные, мукополисахаридные, муколипидные. Наиболее распространенными разновидностями тезаурисмозов являются липидные и гликогеновые.

*Минеральные дистрофии.* Проявляются значительным уменьшением или увеличением содержания минеральных веществ в клетках. Наибольшее значение имеют нарушения обмена соединений кальция, калия, железа, цинка, меди. Их ионизированные и молекулярные фракции участвуют в процессах регуляции проницаемости мембран клеток, активности ферментов, формирования потенциала покоя и действия, реализации действия гормонов и нейромедиаторов, электромеханического сопряжения в миоцитах и многих других.

*Минеральные дистрофии* характеризуются накоплением избыточного содержания в клетках молекулярных или ионизированных фракций катионов

(например, кальцинозы, сидерозы, отложения меди при гепатоцеребральной дистрофии) или уменьшением их содержания.

Одной из наиболее распространенных у человека разновидностей клеточных минеральных дистрофий является кальциноз – накопление («отложение») избытка солей кальция в клетках. Кальциноз может носить общий или местный характер. На «территории» клетки в наибольшей мере соли кальция накапливаются в митохондриях, лизосомах (фаголизосомах), в канальцах саркоплазматической сети. Основной причиной клеточного кальциноза является изменение физико-химических свойств гиалоплазмы клетки (например, внутриклеточный алкалоз), сочетающееся с абсорбцией кальция. Наиболее часто отмечается кальциноз клеток миокарда, эпителия почечных канальцев, легких, слизистой оболочки желудка, стенок артерий.

*Дисплазии* (от *dys* – нарушение, расстройство + греч. *plasis* –образую) – общее название нарушений процесса развития (дифференцировки, специализации) клеток, проявляющихся стойким изменением их структуры и функции, что ведет к расстройству их жизнедеятельности.

Причинами дисплазий являются факторы физического, химического или биологического характера, повреждающие геном клетки. При этом нарушается генетическая программа клеток или механизмы ее реализации. Именно это обуславливает стойкие и, как правило, наследуемые от клетки к клетке изменения в отличие от дистрофий, которые нередко носят временный, обратимый характер и могут устраняться при прекращении действия причинного фактора.

Основным механизмом дисплазий является расстройство процесса дифференцировки, которое заключается в формировании структурной и функциональной специализации клетки. Клеточная дифференцировка определяется в основном генетической программой. Однако реализация этой программы в существенной мере зависит от сложных взаимодействий ядра и цитоплазмы, микроокружения клетки, влияния на нее БАВ и многих других факторов. Именно поэтому даже при одном и том же изменении в геноме различных клеток проявления дисплазий могут носить «разноликий характер».

Дисплазии проявляются изменением величины и формы клеток, их ядер и других органелл, числа и строения хромосом. Как правило, клетки увеличены в размерах, имеют неправильную, причудливую форму («клетки-монстры»), соотношение различных органелл в них диспропорционально. Нередко в таких клетках обнаруживаются различные включения, признаки дистрофических процессов.

В качестве примеров клеточных дисплазий можно назвать образование мегалобластов в костном мозге при пернициозной анемии, серповидных эритроцитов при наличии патологического гемоглобина, крупных нейронов – «монстров» при поражении коры большого мозга (туберкулезный склероз), многоядерных гигантских клеток с причудливым расположением хроматина при нейрофиброматозе (болезнь Реклингхаузена). Клеточные дисплазии являются одним из проявлений атипизма опухолевых клеток.

### 3.3. Общие компенсаторные механизмы при повреждении клетки

Любое повреждение клетки вызывает в ней комплекс специфических и неспецифических изменений, выявляемых различными методами: биохимическими, физико-химическими, морфологическими и др.

Под специфическими понимают изменения свойств клеток, характерные для данного фактора при действии его на различные клетки, либо свойственные лишь данному виду клеток при воздействии на них повреждающих агентов различного характера. Так, повышение в любой клетке осмотического давления, сопровождается ее гипергидратацией, растяжением мембран, нарушением их целостности. Под влиянием разобщителей процесса окисления и фосфорилирования снижается или блокируется сопряжение этих процессов и уменьшается эффективность биологического окисления. Высокая концентрация в крови альдостерона (одного из гормонов коры надпочечников) обуславливает накопление в различных клетках избытка ионов натрия. С другой стороны, действие повреждающих агентов на определенные виды клеток вызывает специфические для них изменения. Например, влияние различных (химических, биологических, физических) патогенных факторов на мышечные клетки сопровождается развитием контрактуры их миофибрилл, на нейроны – формированием ими так называемого потенциала повреждения, на эритроциты – гемолизом и выходом из них гемоглобина.

Повреждение клетки всегда сопровождается комплексом и неспецифических, стереотипных, стандартных изменений в них. Они выявляются при действии разнообразных агентов. К числу часто встречающихся неспецифических проявлений альтерации клеток относятся ацидоз, чрезмерная активация свободнорадикальных и перекисных реакций, денатурация молекул белка, повышение проницаемости клеточных мембран, дисбаланс ионов и жидкости, изменение параметров мембранного потенциала, повышение сорбционных свойств клеток.

Выявление комплекса специфических и неспецифических изменений в клетках органов и тканей дает возможность судить о характере и силе действия патогенного фактора, о степени повреждения, в также об эффективности применяемых с целью лечения медикаментозных и немедикаментозных средств. Например, по изменению активности в плазме крови специфического для клеток миокарда МВ-изофермента креатинфосфокиназы и содержания миоглобина в сопоставлении с динамикой уровня ионов калия (выходящего из поврежденных кардиоцитов), изменений на ЭКГ, показателей сократительной функции различных участков миокарда можно судить о степени и масштабе повреждения сердца при его инфаркте.

Действие на клетку патогенных факторов закономерно сопровождается активацией (или включением) реакций, направленных на устранение либо уменьшение степени повреждения и его последствий. Комплекс этих реак-

ций обеспечивает приспособление (адаптацию) клетки к изменившимся условиям ее жизнедеятельности. К числу основных адаптивных механизмов относят реакции компенсации, восстановления, замещения утраченных или поврежденных структур и нарушений функций, защиты клеток от действия патогенных агентов, а также регуляторное снижение их функциональной активности. Весь комплекс адаптивных реакций условно можно разделить на две группы: внутриклеточные и межклеточные.

### **Внутриклеточные адаптивные механизмы при повреждении:**

#### **1. Компенсация нарушений энергетического обеспечения клеток:**

- 1) интенсификация ресинтеза АТФ в процессе гликолиза, а также тканевого дыхания в неповрежденных митохондриях;
- 2) активация механизмов транспорта энергии АТФ;
- 3) активация механизмов утилизации энергии АТФ.

Определенный вклад в компенсацию нарушений энергообеспечения внутриклеточных процессов при повреждении вносит активация ферментов транспорта и утилизации энергии АТФ (адениннуклеотидтрансферазы, креатинфосфокиназы, АТФазы), а также ограничение функциональной активности клетки. Последнее способствует существенному уменьшению расхода энергии АТФ.

#### **2. Защита мембран и ферментов клетки:**

- 1) повышение активности факторов системы антиоксидантной защиты;
- 2) активация буферных систем;
- 3) повышение активности ферментов детоксикации микросом;
- 4) активация механизмов репарации компонентов мембран и ферментов.

Одним из значимых механизмов повреждения мембранного аппарата и энзимов клетки является интенсификация свободнорадикальных и перекисных реакций. Интенсивность этих реакций ограничивается главным образом ферментами антиоксидантной защиты – супероксиддисмутазой (инактивирующей радикалы кислорода), каталазой и глутатионпероксидазами, расщепляющими соответственно перекиси водорода и липидов.

Другим механизмом защиты мембран и энзимов от повреждающего действия, в частности ферментов лизосом, может быть активация буферных систем клетки. Это обуславливает уменьшение степени внутриклеточного ацидоза и как следствие, избыточной гидролитической активности лизосомальных энзимов.

Важную роль в защите мембран и ферментов клеток от повреждения играют ферменты микросом (прежде всего эндоплазматической сети), обеспечивающие физико-химическую трансформацию патогенных агентов путем их окисления, восстановления, деметилирования и т.д. Альтерация клеток может сопровождаться дерепрессией генов и, как следствие, активацией про-



цессов синтеза и репарации компонентов мембран (белков, липидов, углеводов) взамен поврежденных или утраченных.

Адаптивные изменения при повреждении клетки проявляются активацией гликолиза и переносчиков глюкозы,  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазы при увеличении внутриклеточного  $\text{Na}^+$ , факторов антиоксидантной системы, активацией ДНК-полимераз и лигаз, а также снижением функциональной активности клетки. Обеспечивают антиоксидантную защиту клеток такие ферменты, как супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза II, каталаза и глутатионредуктаза.

Супероксиддисмутаза нейтрализует свободные радикалы и предотвращает формирование перекиси липидов.

Глутатионпероксидазы катализируют восстановление перекисей липидов в соответствующие спирты и восстановление пероксида водорода до воды. Гепатоциты, покровный эпителий, клетки рыхлой волокнистой соединительной ткани способны к наибольшей интенсивной пролиферации при репарации повреждённых тканей.

К неферментным факторам антиоксидантной защиты клеток относят витамины А, С, Е и глутатион.

### 3. Уменьшение степени или устранение дисбаланса ионов и жидкости в клетках:

- 1) снижение степени нарушения энергообеспечения;
- 2) снижение степени повреждения мембран и ферментов;
- 3) активация буферных систем.

При повреждении клеток устранение дисбаланса ионов и жидкости может быть достигнуто путем активации механизмов энергетического обеспечения ионных насосов, а также защиты мембран и ферментов, принимающих участие в транспорте ионов. Определенную роль в снижении степени ионного дисбаланса играет изменение интенсивности и характера метаболизма, а также действие внутриклеточных буферных систем. Так, усиление гликолиза, сочетающегося с распадом гликогена, сопровождается высвобождением из его молекул ионов калия, содержание которого в поврежденных клетках понижено в связи с повышением проницаемости их мембран. Активация внутриклеточных буферных систем (карбонатной, фосфатной, белковой) может способствовать восстановлению оптимального соотношения в гиалоплазме и трансмембранного распределения ионов калия, натрия, кальция и др., в частности, путем уменьшения содержания в клетке ионов водорода. Снижение степени дисбаланса ионов в свою очередь может сопровождаться нормализацией содержания и циркуляции внутриклеточной жидкости, объема клеток и их органелл, а также электрофизиологических параметров.

### 4. Устранение нарушений генетической программы клеток:

- 1) устранение разрывов в нитях ДНК;
- 2) ликвидация (блокада) измененных участков ДНК;

3) синтез нормального фрагмента ДНК вместо поврежденного или утраченного.

Изменения структуры ДНК, ведущие к повреждению клеток, могут быть обнаружены и устранены с участием ферментов репаративного синтеза ДНК. Эти ферменты обеспечивают обнаружение и удаление измененного участка ДНК (они получили название эндонуклеаз или рестриктаз), синтез нормального фрагмента нуклеиновой кислоты взамен удаленного (с помощью ДНК-полимераз) и встраивание вновь синтезированного фрагмента на место удаленного (с участием лигаз). Помимо этих сложных ферментных систем репарации ДНК в клетке имеются энзимы, устраняющие биохимические изменения в геноме. К их числу относятся деметилазы, удаляющие метильные группы; лигазы, устраняющие разрывы в цепях ДНК, возникающие под действием ионизирующего излучения или свободных радикалов, и др.

5. Компенсация расстройств механизмов регуляции внутриклеточных процессов:

- 1) изменение числа «функционирующих» рецепторов клетки;
- 2) изменение сродства рецепторов клетки к регулирующим факторам;
- 3) изменение активности аденилат- и (или) гуанилатциклазной систем, других «посреднических» систем;
- 4) изменение активности и (или) содержания внутриклеточных регуляторов метаболизма (ферментов, катионов и др.).

К числу реакций, эффективно компенсирующих нарушения механизмов восприятия клеткой регулирующих влияний, относится изменение числа рецепторов гормонов, нейромедиаторов и других физиологически активных веществ на поверхности клетки и ее органелл, а также чувствительности (сродства) рецепторов к этим веществам. Количество рецепторов может меняться, в частности, благодаря тому, что молекулы их способны погружаться в мембрану или цитоплазму клетки и подниматься на ее поверхность. От числа и чувствительности рецепторов, воспринимающих регулирующие стимулы, в значительной мере зависят характер и выраженность ответа на них.

Избыток или недостаток гормонов и нейромедиаторов, а также существенные колебания их активности могут быть «сдемпфированы» на уровне так называемых вторых посредников реализации нервного стимула, в частности циклических нуклеотидов. Известно, например, что соотношение цАМФ и цГМФ изменяется не только в результате действия внутриклеточных регуляторных стимулов, но и внутриклеточных факторов, в частности, фосфодиэстераз и ионов кальция. Нарушение реализации регулирующих влияний на клетку может в определенной мере компенсироваться и на уровне внутриклеточных метаболических процессов, поскольку многие из них протекают на основе регуляции интенсивности обмена веществ количеством продукта ферментной реакции (принцип положительной или отрицательной обратной связи).

#### 6. Снижение функциональной активности клеток.

Важное значение среди адаптивных механизмов поврежденных клеток имеет управляемое, регулируемое снижение их функциональной активности. Это обуславливает уменьшение расхода энергии АТФ, субстратов метаболизма и кислорода, необходимых для осуществления функции и обеспечения пластических процессов. В результате этого степень и масштаб повреждения клеток при действии патогенного фактора существенно снижаются, а после прекращения его действия отмечается более интенсивное и полное восстановление клеточных структур и их функции. К числу главных механизмов, обуславливающих временное понижение функции клеток, можно отнести уменьшение эффективных центров, снижение числа или чувствительности рецепторов на поверхности клетки, внутриклеточное регуляторное подавление метаболических реакций, репрессию активности отдельных генов.

Адаптация клеток в условиях повреждения происходит не только на метаболическом и функциональном уровнях. Длительное повторное или значительное повреждение обуславливает существенные структурные перестройки в клетке, имеющие адаптивное значение. Они достигаются за счет процессов регенерации, гипертрофии, гиперплазии.

#### 7. Регенерация.

Означает возмещение клеток и (или) отдельных структурных элементов взамен погибших, поврежденных или закончивших свой жизненный цикл. Регенерация структур сопровождается восстановлением их функций. Выделяют так называемую клеточную и внутриклеточную (субклеточную) формы регенерации. Первая характеризуется размножением клеток путем митоза или амитоза. Внутриклеточная регенерация проявляется восстановлением органелл: митохондрий, ядра, эндоплазматической сети и других вместо поврежденных или погибших.

#### 8. Гиперплазия.

Характеризуется увеличением числа структурных элементов, в частности органелл в клетке. Нередко в одной и той же клетке наблюдаются признаки и гиперплазии и гипертрофии. Оба процесса обеспечивают не только компенсацию структурного дефекта, но и возможность повышенного функционирования клетки.

### **Межклеточные (системные) механизмы адаптации клеток при их повреждении**

В пределах тканей и органов клетки не разобщены. Они взаимодействуют друг с другом путем обмена метаболитами, ФАВ, ионами. В свою очередь взаимодействие клеток и органов в организме в целом обеспечивается функционированием систем кровообращения, иммунобиологического надзора, эндокринными и нервными влияниями.

Так, уменьшение содержания кислорода в крови (что обуславливает или

может обусловить повреждение клеток, прежде всего, мозга) рефлекторно через раздражение хеморецепторов стимулирует нейроны дыхательного центра. Это приводит к увеличению объема альвеолярной вентиляции и ликвидирует или уменьшает степень недостатка кислорода в крови и тканях. Повреждение в результате увеличения выработки гормонов, способствующих повышению в крови уровня глюкозы и транспорта ее в клетки: адреналина, глюкокортикоидов, соматотропного гормона и др.

Примером адаптивной реакции циркуляторного типа может быть увеличение притока крови по коллатеральным (обходным) сосудам при закрытии просвета магистральной артерии какого-либо органа или ткани.

Иммунные механизмы надзора и защиты включаются при действии патогенного фактора антигенной природы. Имунокомпетентная система с участием фагоцитов, антител и (или) Т-лимфоцитов инактивирует эндо- и экзогенные антигены, способные повредить клетки организма. В норме указанные выше и другие системы обеспечивают адекватное реагирование организма в целом на различные воздействия эндо- и экзогенного происхождения. В патологии они участвуют в регуляции и реализации механизмов защиты, компенсации и восстановления поврежденных структур и нарушенных функций клеток и тканей.

Характерной чертой межклеточных механизмов адаптации является то, что они реализуются в основном при участии клеток, которые не подвергались непосредственному воздействию патогенного фактора (например, гиперфункция кардиомиоцитов за пределами зоны некроза при инфаркте миокарда).

По уровню реализации реакции межклеточной адаптации при повреждении клеток можно разделить на органно-тканевые, внутрисистемные, межсистемные.

Примером реакции органно-тканевого уровня может служить активация функции поврежденных клеток печени или почки при повреждении клеток части органа. Это снижает нагрузку на клетки, подвергшиеся патогенному воздействию, способствует уменьшению степени их альтерации и реализации репаративных процессов.

К числу внутрисистемных реакций относится сужение артериол при снижении работы сердца (например, при инфаркте миокарда), что обеспечивает поддержание высокого уровня перфузионного давления в тканях и предотвращает (или уменьшает степень) повреждения их клеток.

Вовлечение в адаптивные реакции нескольких физиологических систем наблюдается, например, при общей гипоксии. При этом активируется работа систем дыхания, кровообращения, крови и тканевого метаболизма, что снижает недостаток кислорода и субстратов метаболизма в тканях, повышает их утилизацию и уменьшает благодаря этому степень повреждения их клеток.

Активация внутриклеточных и межклеточных механизмов адаптации

при повреждении, как правило, предотвращает гибель клеток, обеспечивая выполнение ими функций и способствует ликвидации последствий действия патогенного фактора. В этом случае говорят об обратимых изменениях в клетках. Если сила патогенного агента велика и (или) защитно-приспособительные механизмы недостаточны, развивается необратимое повреждение клеток и они погибают.

### **Принципы и методы повышения устойчивости интактных клеток к действию патогенных факторов и стимуляции адаптивных механизмов в них при повреждении**

Воздействия, направленные на защиту интактных клеток от повреждения (профилактические) или на стимуляцию адаптивных механизмов при повреждении (лечебные), условно делят на две группы: медикаментозные и немедикаментозные – для активации адаптивных механизмов при повреждении клеток. Наибольший эффект достигается при комбинации воздействий обеих групп.

И медикаментозные, и немедикаментозные воздействия могут быть направлены на:

- 1) устранение, прекращение, уменьшение силы и (или) длительности действия патогенных факторов на клетки, а также устранение условий, способствующих реализации этого действия. Такие воздействия называют этиотропными;
- 2) активацию механизмов компенсации, защиты, восстановления и приспособления клеток к изменившимся условиям. Эти воздействия обозначают как саногенетические (от лат. *sanus* – здоровый);
- 3) разрыв звеньев механизма развития (патогенеза) патологического процесса. Указанные воздействия обозначают как патогенетические.

Как свидетельствуют экспериментальные исследования на животных и апробация их результатов на человеке, тренировка организма по определенной схеме, например, прерывистым действием умеренной гипоксии, стрессорных факторов, физическими нагрузками, охлаждением, повышает устойчивость клеток органов и тканей, а также организма в целом к ряду патогенных факторов: к значительной гипоксии, ишемии, холоду, ионизирующей радиации и другим агентам. В связи с этим тренировка указанными и другими воздействиями используется для профилактики повреждений клеток тканей и органов при различных болезнях и патологических процессах, а также как один из методов стимуляции репаративных процессов в клетках.

В основе увеличения резистентности клеток тканей и органов к патогенным влияниям названными выше при тренировке, а также к иными воздействиями, лежит повышение надежности и мощности регулирующих систем, механизмов энергетического и пластического обеспечения клеток, их компенсаторных, восстановительных и защитных реакций. Это, в свою очередь,

является результатом активации генетического аппарата и, как следствие, синтеза необходимых белков, образования субклеточных структур и формирования других изменений, обеспечивающих повышение резистентности клеток к повреждающим агентам.

Большинство фармакологических средств, назначаемых при различных болезнях и патологических процессах, применяется с целью этиотропной или патогенетической терапии. К числу основных принципов воздействий, преследующих цель уменьшить силу патогенного действия на клетки и (или) заблокировать механизм развития патологического процесса, относят:

- 1) снижение степени или устранение нарушений процессов энергетического обеспечения клеток;
- 2) защиту мембран и ферментов клеток;
- 3) коррекцию и защиту механизмов трансмембранного переноса и внутриклеточного распределения ионов, контроля объема и электрофизиологических параметров клеток;
- 4) предотвращение действия факторов, вызывающих изменения в генетическом аппарате клеток;
- 5) коррекцию механизмов регуляции и интеграции внутриклеточных процессов.

С целью снижения степени или устранения нарушений процессов энергетического обеспечения клеток применяют препараты, регулирующие или влияющие на активность процессов синтеза, транспорта или усвоения энергии АТФ. К ним относятся средства, которые обеспечивают следующие эффекты:

- 1) увеличение транспорта в клетки и усвоения ими кислорода и субстратов метаболизма (например, вещества, вызывающие расширение артериол, антигипоксанты, препараты, облегчающие трансмембранный перенос субстратов);
- 2) защита и коррекция механизмов ресинтеза, внутриклеточного транспорта и усвоения энергии АТФ (например, антиоксиданты, стабилизаторы мембран, средства, стимулирующие метаболические процессы);
- 3) снижение расхода энергии в клетках (например, средства, понижающие функциональную активность клеток или нагрузку на них, препараты нейромедиаторов или блокаторы их действия, пептиды, ингибиторы активности кальциевых каналов мембран клетки).

Защита мембран и ферментов клеток от действия повреждающих факторов достигается применением средств, обуславливающих:

- ▶ снижение интенсивности свободнорадикальных и перекисных реакций (антиоксиданты);
- ▶ стабилизацию мембран лизосом и предотвращение выхода из них гидролитических ферментов (мембран-стабилизирующие препараты);
- ▶ торможение активности гидролаз, разрушающих фосфолипиды и белки мембран (антиадренергические средства, ингибиторы активности кальци-

евых каналов и другие препараты, прямо или опосредованно препятствующие активации гидролаз).

Коррекция и защита механизмов трансмембранного переноса и внутриклеточного распределения ионов, контроля объема и электрофизиологических параметров клеток осуществляются с помощью препаратов, регулирующих транспорт ионов через клеточные мембраны, например ингибиторов кальциевых каналов мембран; средств, меняющих активность К-Na-АТФазы и др. Учитывая, что трансмембранный перенос и внутриклеточное распределение ионов в большей мере зависят от физико-химического состояния мембран и энергетического снабжения клеток, коррекция ионного дисбаланса может быть в значительной мере обеспечена благодаря нормализации процессов синтеза, транспорта и утилизации энергии АТФ, а также путем защиты мембранного аппарата и ферментов клеток. Устранение дисбаланса ионов в клетке, как правило, сопровождается нормализацией процессов синтеза, транспорта и утилизации энергии АТФ, а также путем защиты мембранного аппарата и ферментов клеток. Устранение дисбаланса ионов в клетке, как правило, сопровождается нормализацией содержания в ней жидкости и электрофизиологических параметров (величины потенциала покоя, действия, амплитуды и др.). Однако при ряде заболеваний применяются препараты, уменьшающие общее содержание жидкости в организме, в том числе внутриклеточной, например, мочегонные средства.

В последние годы интенсивно разрабатываются мероприятия, направленные на предотвращение действия факторов, вызывающих изменения в генетическом аппарате клеток. С этой целью, помимо проведения специальных организационных и гигиенических мероприятий (спецодежда, экранирование источников радиоактивного излучения), используют также лекарственные средства, повышающие устойчивость клеток организма к действию мутагенных факторов (главным образом ионизирующего излучения) путем защиты или уменьшения степени повреждения нуклеиновых кислот и других макромолекул.

Эти вещества получили название радиопротекторов (радиозащитных или противолучевых препаратов).

Радиопротекторы условно разделяют на две группы в зависимости от их происхождения и механизма действия:

- 1) биологические;
- 2) фармакохимические.

Первые повышают радиорезистентность клеток организма за счет активации неспецифических механизмов и снижения чувствительности клеток к ионизирующим факторам. В связи с этим они применяются в основном с профилактической целью. В качестве биологических радиопротекторов используются витамины С и Р, гормоны, коферменты, адаптогены (экстракты и настойки элеутерококка, женьшеня, китайского лимонника и др.).

Фармакохимические радиопротекторы оказывают защитное действие благодаря стимуляции ферментных механизмов репарации ДНК, торможения процесса ее репликации (когда структура ДНК максимально уязвима), а также инактивации продуктов свободнорадикальных и перекисных реакций. К числу широко применяемых фармакохимических радиопротекторов относятся аминотиолы (например, цистамин, батилол, диэтон), индолилалкиламины (мексамин, серотонин), биогенные амины (ацетилхолин, гистамин, адреналин, норадреналин), полисахариды.

Обнаружению и устранению мутаций способствуют также воздействия, направленные на защиту мембран и ферментов клеток, в том числе энзимов репаративного синтеза белка ДНК.

Применение лекарственных средств при различных болезнях и патологических процессах может сопровождаться существенными изменениями фармакокинетики и фармакодинамики препаратов. Это требует текущего контроля за характером и выраженностью действия лекарственных средств и, при необходимости, коррекции или изменения схем их применения.

Некоторые лекарственные препараты оказывают действие на изменённые или повреждённые клетки. Например, сердечные гликозиды наиболее эффективны при сердечной недостаточности. Жаропонижающие средства оказывают более выраженное влияние при лихорадке. Это обусловлено тем, что действие указанных и некоторых других средств связано в основном с подавлением механизмов патогенеза, либо реакций, формирующихся при данном заболевании или патологическом процессе. Например, ацетилсалициловая кислота (аспирин) тормозит или блокирует развитие лихорадки, снижая или подавляя активность циклооксигеназы, (повышенную при лихорадке) и, благодаря этому, уменьшает образование простагландинов группы E, являющихся одним из медиаторов развития лихорадочной реакции.

### **Типовые нарушения субклеточных структур и компонентов**

Клетка представляет собой многокомпонентную систему. Повреждение клетки характеризуется большим или меньшим нарушением структуры и функции всех ее компонентов. Однако при действии различных патогенных факторов могут преобладать признаки повреждения отдельных из них.

*Ядро* является «носителем» генетической программы клетки. Повреждение ядра сочетается с изменением его величины и формы, числа ядрышек в нем, конденсацией хроматина по периферии ядра (маргинация хроматина), нарушением двухконтурности или разрывами ядерной оболочки, слиянием ее с полоской маргинации хроматина, появлением включений, спутников ядра и др.

*Митохондрии.* При действии патогенных факторов отмечается изменение общего числа митохондрий, а также структуры отдельных органелл. Уменьшение числа митохондрий по отношению к общей массе клетки, в частности,



в печени, наблюдается при длительном голодании, после облучения организма, при сахарном диабете.

Стереотипными для действия большинства повреждающих факторов изменениями отдельных митохондрий являются уменьшение или увеличение их размеров и изменение формы. Многие патогенные воздействия на клетку (гипоксия, эндо- и экзогенные токсические агенты, в том числе лекарственные препараты при их передозировке, ионизирующая радиация, изменение осмотического давления) сопровождаются набуханием и вакуолизацией митохондрий, что может привести к разрыву их мембран, фрагментации и гомогенизации крист. Нередко отмечаются утрата гранулярной структуры и гомогенизация матрикса органелл, потеря двухконтурности их наружной мембраны, отложения в матриксе органических (миелин, липиды, гликоген) и неорганических (чаще всего соли кальция) соединений. Нарушение структуры митохондрий приводит к существенному подавлению процесса дыхания в них и образования АТФ, а также к дисбалансу ионов ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{H}^+$ ) внутри клетки.

*Лизосомы.* При патогенных воздействиях высвобождение и активация ферментов лизосом может привести к «самоперевариванию» (аутолизу) клетки. Повышенный выход лизосомальных гидролаз в цитоплазму может быть обусловлен механическим разрывом их мембраны или значительным повышением проницаемости (лабилизацией) последних. Это является следствием накопления в клетках ионов водорода (внутриклеточный ацидоз), воздействия продуктов СПОЛ, токсинов и других агентов.

У человека и животных нередко выявляются также первичные, наследственные нарушения функций лизосом (так называемые лизосомные болезни). Они характеризуются дефицитом и (или) снижением активности лизосомальных ферментов. Это, как правило, сопровождается накоплением в клетке избытка веществ, которые в норме метаболизируются с участием энзимов лизосом. Указанные формы лизосомальных ферментопатий являются разновидностью тезауризмозов – болезней накопления, к которым относятся как уже указывалось, гликогенозы, ганглиозидозы, некоторые гепатозы (сопровождающиеся накоплением в гепатоцитах липофусцина и, как правило, прямого билирубина) и др.

*Рибосомы.* При действии повреждающих факторов наблюдается разрушение группировок субъединиц рибосом (полисом), состоящих обычно из нескольких рибосом – «мономеров»; уменьшение числа рибосом, отрыв органелл от внутриклеточных мембран. Эти изменения сопровождаются снижением интенсивности синтеза белка в клетке.

*Эндоплазматическая сеть.* При повреждении отмечается расширение канальцев сети, вплоть до образования крупных вакуолей и цистерн вследствие накопления в них жидкости; очаговая деструкция мембран канальцев сети, их фрагментация. Изменение структуры эндоплазматической сети может

сопровождаться развитием клеточных дистрофий, нарушением распространения импульса возбуждения, сократительной функции мышечных клеток, процессов обезвреживания цитотоксических факторов (ядов, метаболитов, свободных радикалов и др.).

*Пероксисомы* (микротельца). Топографически тесно связаны с эндоплазматической сетью. В микротельцах содержатся различные оксидазы, участвующие в процессах окисления высших жирных кислот, углеводов, аминокислот и других (в том числе цитотоксических) субстратов расщепления перекиси водорода, различных восстановительных компонентов дыхательной цепи. При повреждении клетки различного генеза может наблюдаться увеличение (в условиях алкогольной интоксикации, вирусной агрессии) или уменьшение (при гипоксии, действии ионизирующей радиации) числа пероксисом. Известны также первичные нарушения функций пероксисом наследственного происхождения («пероксисомные болезни»). Они характеризуются нарушением обмена веществ в результате либо дефицита и (или) дефекта отдельных ферментов, чаще всего каталазы, либо отсутствия микротельца в клетке.

*Комплекс Гольджи*. Играет существенную роль в процессах транспорта веществ в клетках с высокой метаболической и секреторной активностью, особенно в железах внутренней секреции и клетках, продуцирующих слизь. В этом комплексе также синтезируется ряд веществ (полисахариды, белки), активируются ферменты, депонируются различные соединения. С его участием «генерируются» лизосомы. Повреждение комплекса Гольджи сопровождается структурными изменениями, сходными с таковыми в эндоплазматической сети. При этом нарушаются выведение из клетки продуктов жизнедеятельности, инактивация в ней токсичных соединений, что может обусловить расстройство ее функции в целом.

*Микротрубочки, микрофиламенты, промежуточные филаменты* (цитокератины, нейрофиламенты, глиальные нити). Составляют «скелет» клетки, обеспечивают выполнение ее опорной, транспортной, контрактильной, двигательной функций. Повреждение цитоскелета может обусловить нарушение тока секреторных гранул или жидкостей, реализации фагоцитоза, митотического деления клеток, упорядоченного движения ресничек (например, эпителия дыхательных путей или «хвоста» сперматозоида, являющегося эквивалентом реснички).

*Гиалоплазма* (цитоплазматический матрикс). Основными компонентами гиалоплазмы являются внутриклеточная жидкость, различные структуры: органеллы, метаплазматические образования и включения.

Действие на клетку повреждающих факторов может обуславливать уменьшение или увеличение содержания в гиалоплазме жидкости, протеолиз или коагуляцию белка, образование включений, не встречающихся в норме.

Изменение состояния гиалоплазмы в свою очередь существенно влияет на процессы метаболизма, протекающие в ней, в связи с тем, что многие фер-

менты (например, гликолиза) находятся в клеточном матриксе; на функцию органелл; на процессы восприятия регулирующих и других влияний на клетку.

Прижизненное изучение клеток показало, что в гиалоплазме наблюдаются упорядоченная циркуляция внутриклеточной жидкости, а также ритмические движения органелл. Высказываются допущения, что в различных регионах клетки и ее органеллах может циркулировать разная по составу жидкость. При повреждениях клеток возможно нарушение упорядоченного характера циркуляции цитоплазматической жидкости. Примером дисциркуляторных расстройств могут быть изменения скорости транспорта нейромедиаторов по аксонам нейронов, замедление миграции фагоцитов (вследствие медленного перемещения гиалоплазмы в псевдоподии), развитие так называемого парциального отека в клетках (например, отек ядра, митохондрий, миофибрилл и т.д.).

*Плазмолемма.* При повреждении клетки указанные функции плазмолеммы страдают в большей или меньшей мере. Это обусловлено значительными изменениями ее проницаемости (чаще повышением), целостности, числа и чувствительности рецепторных структур, трансмембранных «каналов» и другими отклонениями.

Повреждение отдельной клетки (включая и отдельные ее компоненты) может нарушить межклеточные взаимодействия и «кооперацию». В основе этого лежит изменение свойств и (или) структуры плазмолеммы, а также находящихся в ней и на ней рецепторных образований, поверхностных антигенов, межклеточных стыков; отклонение от нормы набора и свойств метаболитов, в том числе биологически активных (медиаторов и модуляторов «общения»).

Это может потенцировать степень и масштаб расстройств в уже поврежденной клетке, а также обусловить альтерацию других, интактных клеток.

### 3.4. Апоптоз и некроз клетки

Повреждение отдельных компонентов клетки влияет на состояние всех ее структур и процессов, поскольку они объединены в одну сбалансированную систему, включенную, в свою очередь, в тканевую ансамбль клеток. Такая интеграция позволяет ликвидировать последствия повреждения в отдельной клетке, если сила и выраженность его сравнительно малы (обратимое повреждение). Если взаимодействие субклеточных структур и координация внутриклеточных процессов под влиянием патогенного фактора нарушены, то нарушается и гомеостаз клетки, она погибает – некротизируется или подвергается апоптозу (необратимое повреждение).

*Апоптоз* – генетически программируемый процесс прекращения жизнедеятельности и смерти клетки или группы клеток в живом организме. При этом погибшая клетка не подвергается аутолизу, а обычно поглощается и раз-

рушается фагоцитом. Апоптоз в отличие от некроза обеспечивает удаление «лишних» клеток в физиологических условиях, сопровождается «сморщиванием» клеток (рис. 2, цв. вкл.). В реализации механизмов апоптоза играют роль каспазы цитозоля. Процесс апоптоза наблюдается при патологической гипертрофии тканей, воспалении, опухолевом росте; частота его нарастает по мере старения организма.

Некроз (от греч. *nekros* – мертвый) – гибель клеток, сопровождающаяся необратимым прекращением их жизнедеятельности.

Некроз нередко является завершающим этапом дистрофий, дисплазий, а также следствием прямого действия повреждающих факторов значительной силы (рис. 3, цв. вкл.).

Изменения, предшествующие некрозу, называют некробиозом или патобиозом. Большинство погибших клеток подвергаются аутолизу, т.е. саморазрушению структур. Основным механизмом аутолиза является гидролиз компонентов клеток и межклеточного вещества под влиянием ферментов лизосом. Этому способствует развитие ацидоза в поврежденных клетках. В процессе аутолиза принимают участие также свободные радикалы. Одним из аргументов является факт интенсификации свободнорадикальных и липопероксидных реакций в поврежденных тканях, на определенных этапах инфаркта, опухолевого роста при воспалении и при других патологических процессах.

---

---

## ГЛАВА 4. ОПУХОЛИ. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА, ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПОНЯТИЯ, ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ЛЕЧЕНИЯ

### 4.1. Опухолевый рост

### 4.2. Классификация опухолей

### 4.3. Этиология и патогенез опухолевого роста

### 4.4. Патофизиологические основы профилактики и лечения онкологической патологии

#### 4.1. Опухолевый рост

Опухолевый рост (канцерогенез) является совокупностью целого ряда трудноразрешимых и разноплановых проблем: социальных, экономических, биологических, медицинских, психологических, этических.

Социальная проблематика опухолевого роста состоит, прежде всего, в том, что злокачественные опухоли являются одной из главных причин смерти современного человека, уступая по этому показателю лишь болезням системы кровообращения. Ежегодная смертность онкологических больных составляет 2–2,5 млн. человек. Наиболее высокий уровень онкологической заболеваемости начинает регистрироваться с возраста 45–55 лет, то есть в наиболее высококвалифицированной и креативной возрастной группе населения, а вероятность возникновения опухолей возрастает по мере старения человека. С экономической точки зрения лечение онкологических больных – одна из наиболее затратных составляющих бюджета здравоохранения.

Канцерогенез представляет собой и биологическую проблему: исследование опухолей позволяет познать законы роста, дифференцировки, процессов деления и интеграционных взаимодействий клеток.

Психологические проблемы канцерогенеза связаны с устоявшимися у большей части населения представлениями о фатальности онкологического заболевания, неизбежности скорой смерти. Это формирует у больных психологический статус, зачастую негативно влияющий как на результаты лечения больного, так и на здоровье близких.

Все это позволяет считать канцерогенез одной из серьезнейших и сложнейших проблем мировой медицины и всего человечества.

#### 4.2. Классификация опухолей

Чрезвычайное многообразие клинико-морфологических вариантов опухолей, отличающихся по тканевому происхождению, гистологической структуре, клиническому течению, прогнозу, чувствительности к противоопухолевой терапии, привело к необходимости их систематизировать и создать унифицированную номенклатуру опухолей и общепринятые рабочие класси-

фикации. Международные группы экспертов Всемирной организации здравоохранения создали классификационные схемы опухолей различных органов и систем, в основу которых был положен гистопатологический принцип. В каждой классификации имеются рубрики: доброкачественные опухоли, злокачественные опухоли, опухоли с неопределенным потенциалом злокачественности и опухолеподобные процессы.

Обычно опухоль возникает в тканях с наиболее активной пролиферацией, где встречаются наименее дифференцированные клетки (клетки-предшественники): в периваскулярной ткани, в базальной зоне многослойного плоского эпителия, в криптах слизистых оболочек. Источником возникновения опухоли могут быть участки метаплазии эпителия; появляющиеся при этом недифференцированные клетки подвергаются катаплазии (рис. 4, цв. вкл.). В зависимости от происхождения из дериватов различных зародышевых листков опухоли разделяются на эндо-, экто- и мезодермальные. Опухоли, состоящие из дериватов двух или трех зародышевых листков, называются смешанными и относятся к группе тератом и тератобластом.

По тканевому происхождению среди злокачественных опухолей выделяют:

1. Карциномы – злокачественные опухоли, происходящие из эпителия. В зависимости от типа эпителия, из которого развивается злокачественная опухоль [простой (однорядный), многорядный или многослойный] карциномы можно подразделить на аденокарциномы (железистые раки, развивающиеся, как правило, из простых эпителиев), переходноклеточный рак (развивается из многорядного переходного эпителия) и плоскоклеточный рак (развивается из многослойного плоского эпителия).

2. Саркомы – злокачественные опухоли, происходящие из тканей мезенхимного происхождения (соединительные, костные, мышечные, хрящевые) (рис. 5, цв. вкл.).

3. Нейроэндокринные или нейроэктодермальные опухоли – развиваются из нейроэндокринных клеток и клеток нервного гребня.

Несколько особняком стоят опухоли гематолимфоидной природы, по своему происхождению более близкие саркомам, так как развиваются из элементов соединительной ткани, к которым относятся предшественники гемопоэза и лимфопоэза. Но эти опухоли ведут себя иначе, как правило представляют из себя системное заболевание, нежели локальное, что связано с широким распространением элементов гематолимфоидной ткани по всему организму и их потенциальностью к миграции.

Клеточные элементы и тканевая структура опухолей чрезвычайно разнообразны – от клеточной мономорфности (например, мелкоклеточный рак легкого) до необычайного разнообразия тканевого состава и клеточного полиморфизма (например, тератобластомы, мезенхимомы). Это послужило основанием для обозначения опухолей различного строения определенными

терминами (например, доброкачественные: фиброма, липома, миома, ангиома, невринома, хондрома, остеома, папиллома, аденома; злокачественные: фибросаркома, липосаркома, лейомиосаркома, аденокарцинома, плоскоклеточный рак, хорионкарцинома) (рис. 4, цв. вкл.).

К злокачественным образованиям относят:

1) рак на месте (*in situ*) – это форма рака без инвазивного (инфильтрирующего) роста, но с выраженным атипизмом и пролиферацией эпителиальных клеток, в ряде случаев с атипичными митозами (рис. 15, 16);

2) плоскоклеточный (эпидермальный) рак развивается в коже и в слизистых оболочках, покрытых плоским или переходным эпителием (полость рта, пищевод, шейка матки, влагалище). Опухоль состоит из гнезд и тяжей атипичных клеток эпителия, врастающих в подлежащую ткань, разрушающих ее и образующих в ней скопления и поля. Он может быть ороговевающим (образуются раковые жемчужины – проявление созревания в виде заверченной кератинизации) и неороговевающим (рис. 12);

3) аденокарцинома (железистый рак) развивается из призматического эпителия слизистых оболочек и эпителия желез. Клетки атипичны, различной формы, ядра гиперхромны. Клетки опухоли образуют железистые структуры различной формы и величины (тубулярные, ацинарные, крибровые, солидные и др.), которые врастают в окружающую ткань, разрушают ее, при этом базальная мембрана их утрачивается (рис. 7, 9, 11, 13);

4) слизистый (коллоидный) рак – аденогенная карцинома, клетки которой обладают признаками как морфологического, так и функционального атипизма. Раковые клетки продуцируют большое количество как внутри- так и внеклеточной слизи, в которой могут и погибать;

5) солидный рак – это низкодифференцированные или недифференцированный рак со структурной и цитологической атипией, выраженной в разной степени. Подобное определение является сугубо описательным и не характеризует гистогенез опухоли (может быть, как аденогенным, так и плоскоклеточным или нейроэндокринным). Клетки рака располагаются в виде гнезд, альвеолярных структур и полей, разделенных прослойками соединительной ткани;

6) фиброзный рак или скирр – это форма рака, как правило, аденогенного, представленного атипичными опухолевыми клетками, формирующими разной степени зрелости структуры, расположенные среди пластов и тяжей грубоволокнистой соединительной ткани. Так же описательное определение, использовавшееся ранее, для обозначения группы опухолей с выраженным стромальным компонентом, характеризующихся макроскопически лучистыми контурами, высокой плотностью узла;

7) мелкоклеточный рак – это рак, состоящий из мономорфных лимфоцитоподобных клеток с округлыми или овальными гиперхромными ядрами,

скудной цитоплазмой, не образующих каких-либо структур, строма скудная. Данный термин может использоваться в качестве описательного, чтобы охарактеризовать клеточный состав и морфологию образования, либо как нозологическая единица. В качестве нозологической единицы мелкоклеточный рак – низкодифференцированная нейроэндокринная опухоль с высоким потенциалом злокачественности, клинически характеризующаяся стремительной прогрессией (без лечения) и хорошим ответом на соответствующую терапию (например, мелкоклеточный рак легкого);

8) медуллярный (аденогенный) рак. Ранее этот термин использовался в качестве описательного. Основная черта этих опухолей – преобладание паренхимы над стромой, которой очень мало, за счет чего опухоль мягкая, бело-розового цвета. Представлена пластами и солидными полями атипичных клеток, содержит много митозов, быстро растет и рано подвергается некрозу. В настоящее время медуллярными карциномами соответствующей локализации называют низкодифференцированные карциномы солидного строения (лишенные структурообразования) с выраженной лимфоцитарной инфильтрацией стромы или лимфоидной стромой;

9) смешанные формы рака (диморфные раки) состоят из зачатков двух видов эпителия (плоского и цилиндрического) – железисто-плоскоклеточный рак (аденосквамозный).

Сегодня в клинической практике используется классификация Всемирной организации здравоохранения, разделенная на руководства в соответствии с локализацией, включающая данные по эпидемиологии, клинических, лучевых, макроскопических и микроскопических проявлениях конкретной нозологической единицы, а также информацию о ее фенотипе и генотипе (рис. 6, 8, 10, цв. вкл.).

Международная система клинической классификации злокачественных опухолей (TNM) характеризует опухолевый процесс по трем основным критериям: величина и степень локального распространения первичной опухоли, метастазы в регионарных лимфатических узлах и отдаленные метастазы.

Символом T (*Tumor*) обозначают распространенность первичной опухоли, N (*Nodus*) – метастазы в лимфоузлы, M (*Metastasis*) – наличие или отсутствие отдаленных метастазов.

Цифровые обозначения отражают распространенность процесса: T0 указывает на то, что первичная опухоль не определяется, T1 обозначает опухоль небольших размеров, занимающую часть пораженного органа, T2 и T3 – опухоли больших размеров, не выходящие за пределы органа, T4 – инвазию опухоли в соседние органы и ткани. Стадия Tis обозначает преинвазивную карциному или рак *in situ*.

Обозначение N0 используют при отсутствии метастазов в регионарных (относительно пораженного органа) лимфатических узлах, N1-N3 указывает на наличие таких метастазов. Символ M0 обозначает отсутствие метастазов



в отдаленных органах и тканях, а M1 – их наличие.

В зависимости от распространенности опухолевого процесса выделяют 4 клинические стадии заболевания:

1 стадия – опухоль небольших размеров, без метастазов в регионарных лимфатических узлах;

2 стадия – опухоль большего размера, но в пределах пораженного органа, либо такая же, как при первой стадии, но с единичными метастазами в регионарных лимфатических узлах;

3 стадия – опухоль распространяется на соседние органы и ткани, имеются множественные метастазы в регионарных лимфатических узлах;

4 стадия – опухоль распространяется на соседние органы, имеются метастазы в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах.

Установление у каждого больного морфологического типа опухоли и клинической стадии заболевания составляет основу диагностики, что определяет характер и объем лечебных мероприятий, а также прогноз заболевания.

### 4.3. Этиология и патогенез опухолевого роста

#### *Характеристика основных понятий*

Канцерогенез – типовой патологический процесс, характеризующийся избыточным, продолжающимся после прекращения действия вызвавших его причин, нерегулируемым со стороны организма ростом клеток, атипичных в отношении дифференцировки и размножения и передающих эти свойства своим производным.

Различают два основных типа опухолей – доброкачественные и злокачественные.

Это разделение основывается на следующих признаках, характеризующих новообразование:

- степени зрелости клеток;
- характере и темпах роста опухоли;
- способности к метастазированию – образованию отдаленных от первичного очага вторичных очагов (метастазов);
- способности к рецидивированию после удаления.

В основе развития **доброкачественных опухолей** лежит утрата контроля клеточного деления при сохранении способности к дифференцировке. Доброкачественные опухоли характеризуются высокой степенью дифференцировки и отсутствием атипизма клеток, медленным ростом без повреждения окружающих тканей, отсутствием метастазирования и рецидивов после удаления. Клетки доброкачественной опухоли морфологически идентичны или похожи на нормальные клетки-предшественники и формируют характерные для данной ткани структуры. Доброкачественные опухоли могут достигать

больших размеров и массы, существенно не влияя при этом на общее состояние больного. В некоторых ситуациях доброкачественные опухоли представляют серьезную опасность для здоровья и жизни пациента. Происходит это в случаях сдавления и нарушения функций жизненно важных органов. Примером могут служить доброкачественные опухоли головного мозга (злокачественные по локализации).

**Злокачественные опухоли** характеризуются различной степенью дифференцировки клеток, не достигающей морфологического и функционального соответствия зрелой клетке, клеточным атипизмом, сравнительно быстрым инфильтративным и инвазивным ростом, склонностью к метастазированию, а также рецидивированием после удаления.

Злокачественный клеточный рост возникает в результате нарушения механизмов, контролирующих клеточный цикл, пролиферацию клеток и межклеточные взаимодействия. Для начала процесса малигнизации достаточно единственной клетки, потерявшей механизмы контроля своего «поведения» в многоклеточном организме и интенсивно продуцирующей себе подобных. Таким образом, все клетки опухоли составляют клон и имеют одного предшественника.

Развитие опухолей подразделяется на 2 этапа: этап предопухолевых изменений и этап формирования и роста опухоли.

Такие процессы, как дистрофия, атрофия, метаплазия приводят к функциональной и структурной перестройке органов и тканей и являются основой развития гиперплазии (увеличение размеров органа или ткани вследствие увеличения числа его клеток). При гиперплазии дифференцировка клеток и тканевая структура органа остаются нормальными. Дисплазия (аномалия как дифференцировки, так и созревания) сопровождается нарастанием атипизма клеток в связи с нарушением координации между их пролиферацией и дифференцировкой, потерей контроля дифференцировки, нарушением тканевой организации клеток. В клетках при дисплазии уже имеются цитологические аномалии. И гиперплазия, и дисплазия рассматриваются как собственно предопухолевые состояния. Продолжительность латентного периода рака (периода существования предрака до развития рака) для опухолей разной локализации различна и исчисляется годами, а иногда десятилетиями.

Выход клеток из-под контроля механизмов нормальной нейрогуморальной регуляции их пролиферации сопровождается их малигнизацией, то есть превращением нормальных клеток в опухолевые. Такой процесс обозначается как опухолевая трансформация.

Установлено, что опухоли возникают при необратимом повреждении клеточной ДНК. Данное повреждение клетки является первичным звеном патогенеза малигнизации. Наиболее подвержены опухолевой трансформации активно пролиферирующие ткани с высоким митотическим индексом.

### Этиология опухолевой трансформации

Этиологические факторы, приводящие к развитию злокачественных новообразований, называют канцерогенами. По происхождению канцерогены подразделяют на физические, химические и биологические.

К **физическим канцерогенам** в первую очередь относят различного рода излучения. Ионизирующие излучения вызывают рак легких у работников урановых производств, лейкозы – у переживших атомную бомбардировку и катастрофы на атомных электростанциях. Длительное действие ультрафиолетового излучения может привести к различным формам рака кожи. При лучевой терапии с захватом области шеи нередко развивается папиллярный рак щитовидной железы. Значительно реже приводят к развитию опухолей хронические влияния других физических факторов: механического раздражения, тепловых воздействий (ожогов).

По данным ВОЗ, более 75% случаев злокачественных опухолей человека вызвано воздействием **химических канцерогенов**. К возникновению опухолей приводят преимущественно факторы сгорания табака (примерно 40%); химические агенты, входящие в состав пищи (25–30 %) и соединения, используемые в различных сферах производства (около 10%). Среди химических канцерогенов с наибольшей достоверностью доказана канцерогенная роль компонентов табачного дыма в развитии плоскоклеточной карциномы легких.

В настоящее время выделен целый ряд веществ, обладающих выраженным канцерогенным действием. В основном это производные циклических углеводов. В частности, лейкозы могут развиваться при контакте с бензолом, а причиной опухолей мочевого пузыря является воздействие бензолных и нафталиновых аминов. Кроме циклических углеводов к химическим канцерогенам относят соединения никеля, хрома, мышьяка, различные смолы, асбест, пыль, содержащую углеводороды, вызывающие опухоли органов дыхания.

**Биологические канцерогены** представлены рядом онкогенных вирусов. Так, установлена роль в развитии злокачественных новообразований вируса Эпштейна-Барр (приводит к развитию лимфомы Беркитта и носоглоточной карциномы), вируса папилломы человека – папилломавируса (16, 18, 31 типа) (вызывает рак шейки матки), вируса Т-клеточного лейкоза типа 1; вируса гепатита В (причина гепатоцеллюлярного рака) и других вирусов.

Не смотря на отличия канцерогенов по происхождению, химическому строению, тем не менее, возможно выделить ряд их общих свойств:

1. От момента действия канцерогена и до начала развития опухоли проходит латентный период. При этом прекращение действия канцерогена не прекращает начавшийся процесс развития опухоли.

2. Для канцерогенов не существует субпороговых доз, любая очень малая доза канцерогена способна вызвать опухолевую трансформацию. При действии очень малых доз канцерогена увеличивается латентный

период развития опухоли, чем, в частности, может быть объяснен рост онкологической заболеваемости в старших возрастных группах.

3. Для действия физических и химических канцерогенов характерны эффекты суммации и синергии.

4. Большинство химических канцерогенов токсичны. При высоких дозах действие токсичного канцерогена на здоровую клетку приводит к ее гибели. Наряду с этим, опухолевые клетки приобретают резистентность по отношению к токсическому эффекту канцерогена.

5. Действие канцерогенов на клетку необратимо.

Для неопластических образований характерен **клеточный атипизм**: изменение формы и размеров клетки, увеличение ядерно-цитоплазматического соотношения, анеуплоидия и полиплоидия, присутствие хромосомных аберраций, увеличение числа митозов и появление атипичных (патологических) фигур митоза. Число делящихся клеток в опухоли составляет 40–60% (в нормальной эпителии не превышает 5%). **Атипизм дифференцировки** проявляется как частичное или полное подавление процесса дифференцировки опухолевых клеток. Возможны изменения по типу анаплазии (снижение дифференцировки) или катаплазии (отклонение дифференцировки без указания направленности). Для них характерны крупные ядра с более структурированным хроматином и четко сформированными ядрышками. Определяются гигантские опухолевые клетки, содержащие несколько ядер, что свидетельствует об анеуплоидии и/или нарушениях кариокинеза. Иногда атипизм так значителен, что клетки опухоли совершенно не похожи на клетки исходной ткани.

**Атипизм обмена веществ (метаболический, биохимический)** заключается в усилении синтеза ДНК и РНК, активации транспорта и утилизации глюкозы, активации синтеза липидных структур клеток, интенсификации процессов липопероксидации, преобладании анаэробного гликолиза над аэробными процессами, снижении антиоксидантного потенциала.

**Антигенный атипизм опухоли** выражается антигенным упрощением и появлением эмбриональных антигенов, которые являются отражением катаплазии опухолевой клетки, а также появлением опухолевых антигенов, не свойственных нормальным клеткам. Иммуногистохимическое выявление в опухоли типичных и атипичных антигенов является методом дифференциальной диагностики и установления гистогенеза опухоли.

Более дифференцированные опухоли сохраняют функциональные особенности клеток исходной ткани. Опухоли из клеток островков поджелудочной железы выделяют инсулин; опухоли надпочечников, передней доли гипофиза – большое количество соответствующих гормонов, печеночноклеточные (гепатоцеллюлярные) карциномы – билирубин, карциномы привратника желудка – слизь и т. д. Чем меньше дифференцирована опухоль, тем больше утрачивается ее способность выполнять функцию исходной ткани.

Опухолевые клетки отличаются от своих нормальных аналогов также

наличием генетических аномалий. Кроме хромосомных aberrаций анализ генома на уровне генов и нуклеотидов выявляет тысячи мутаций в каждой опухолевой клетке. Опухолевая прогрессия напоминает эволюцию, в которой имеет место последовательность генетических изменений, каждое из которых придает клеточному клону тот или иной пролиферативный вид.

Для всех типов опухолей человека характерно наличие общих молекулярных и клеточных особенностей: самодостаточность в отношении ростовых сигналов, нечувствительность к ингибиторным сигналам, уклонение от апоптоза, неограниченность репликативного потенциала, неоангиогенез, тканевая инвазия и метастазирование.

### **Условия развития опухолей**

1. Важным в развитии злокачественных опухолей является фактор наследственной предрасположенности. Известно более 200 наследственных синдромов и состояний, при которых повышена вероятность возникновения опухолей той или иной локализации. Предрасположенность реализуется в опухоль при действии дополнительных факторов, например, рак кожи при наследственной пигментной ксеродерме развивается под влиянием ультрафиолетового излучения. Рак молочной железы встречается в 3 раза чаще у дочерей женщин с предклимактерическим раком молочной железы. Генетическую предрасположенность имеют ретинобластомы, полипоз толстой кишки, опухоли эндокринных желез.

2. Низкая активность механизмов противоопухолевой защиты.

3. Географические факторы.

### **Патогенез опухолевого роста**

Неопластическое перерождение ткани происходит в результате генетических изменений в одной клетке, которая дает начало клону клеток, имеющих трансформированный фенотип. Эти клетки претерпевают множественные изменения, прежде чем стать опухолевыми, и каждая из стадий онкогенеза характеризуется определенными генотипическими и фенотипическими особенностями.

На первой стадии онкогенеза химические, физические и биологические агенты изменяют определенные элементы генома клетки-мишени. Активация протоонкогенов и инактивация генов-супрессоров опухолевого роста вызывают усиление пролиферации клеток и резистентность к апоптозу, способствуют повышенной выживаемости клеток. Протоонкогенами считаются гены, кодирующие позитивные регуляторы клеточного цикла (рецепторы ростовых факторов, циклины и циклинзависимые киназы, белки митогенных сигнальных каскадов, транскрипционные факторы) и ингибиторы апоптоза. Супрессорами опухолевого роста являются гены, кодирующие белки-сенсоры повреждения ДНК, ключевые элементы системы контроля стабильности генома, ингибиторы циклинзависимых киназ, индукторы и позитивные регуляторы апопто-

за. Мутации протоонкогенов, усиливающие их действие, и мутации, которые нарушают структуру и функцию генов-супрессоров опухолей, превращают эти гены в онкогены. Необходимо несколько повреждений, чтобы нарушить множественные независимые механизмы, регулирующие рост и дифференцировку клетки и индуцировать процесс опухолевой трансформации.

Рост опухолей зависит от степени развитости в них сосудистой сети. В новообразованиях диаметром менее 1–2 мм питательные вещества и кислород поступают из тканевой жидкости окружающих тканей. Для питания более крупных новообразований необходима их васкуляризация – неоангиогенез в опухоли обеспечивается усилением действия ангиогенных факторов роста. Формирование сосудов в опухолях происходит на фоне извращенной митогенной стимуляции и измененного межклеточного матрикса. Это приводит к развитию неполноценных сосудов преимущественно капиллярного типа, имеющих нередко прерывистую базальную мембрану и измененный эндотелий. Эндотелий может замещаться опухолевыми клетками или вовсе отсутствовать. Прогрессирующее с течением времени накопление генетических нарушений в опухолевых клетках приводит к появлению субклонов со значительно измененным фенотипом, клиническим эквивалентом которых является развитие резистентности к ранее эффективным лечебным воздействиям и метастатический процесс.

#### **Физический канцерогенез**

Мишенью канцерогенных агентов физической природы является ДНК. Допускается либо их прямое действие на ДНК, либо через посредников – своеобразных медиаторов канцерогенеза. К последним относят свободные радикалы кислорода, липидов и других органических и неорганических веществ.

Первый этап физического канцерогенеза – *инициация* опухолевого роста. Он заключается в прямом или опосредованном воздействии агентов физической природы на ДНК. Это вызывает либо повреждение ее структуры (генные мутации, хромосомные aberrации), либо эпигеномные изменения, что может привести к активации протоонкогенов и последующей опухолевой трансформации клетки.

Второй этап – *промоция*. На этом этапе осуществляется экспрессия онкогена и модификация нормальной клетки в раковую. В результате последовательных циклов пролиферации формируется опухоль.

**Химические канцерогены** сами по себе не вызывают опухолевого роста и называются проканцерогенами. В организме проканцерогены подвергаются физико-химическим превращениям, в результате которых становятся истинными, конечными канцерогенами. Известны следующие конечные канцерогены: алкилирующие соединения; эпоксидные соединения; свободнорадикальные формы ряда веществ. По-видимому, они вызывают такие изменения в геноме нормальной клетки, которые ведут к ее трансформации в опухолевую.

Выделяют 2 взаимосвязанных этапа химического канцерогенеза: *инициация и промоция*.

На этапе *инициации* происходит взаимодействие конечного канцерогена с локусами ДНК, содержащими гены, контролирующие деление и созревание клетки (такие локусы называют протоонкогенами). Возможны два механизма взаимодействия конечного канцерогена и локуса ДНК:

1. Геномный заключается в точковой мутации протоонкогена.
2. Эпигеномный механизм характеризуется дерепрессией неактивного протоонкогена.

Под действием химических канцерогенов протоонкоген превращается в онкоген, который и обеспечивает в последующем процесс опухолевой трансформации клетки. И хотя такая клетка еще не имеет опухолевого фенотипа (ее называют латентной опухолевой клеткой), процесс инициации уже необратим. Иницированная клетка становится иммортализованной (бессмертной). Она лишается так называемого лимита Хейфлика: строго ограниченного числа делений (в культуре клеток млекопитающих обычно около 50).

*Этап промоции* индуцируется различными канцерогенными агентами, а также клеточными факторами роста. На этапе промоции осуществляется экспрессия онкогена, происходит неограниченная пролиферация клетки, ставшей генотипически и фенотипически опухолевой, формируется новообразование.

### **Вирусный канцерогенез**

Роль вирусов в канцерогенезе привлекает внимание, с одной стороны, как самостоятельная проблема, а с другой стороны тем, что большое число клеточных протоонкогенов сходны с онкогенами ретровирусов.

Виды онкогенных вирусов:

#### 1. ДНК-вирусы:

- 1) гены ДНК-онковирусов способны непосредственно внедряться в геном клетки-мишени. Участок ДНК-онковируса (собственно онкоген), интегрированный с клеточным геномом, может осуществить опухолевую трансформацию клетки. Не исключено, что один из генов может играть роль промотора клеточного протоонкогена;
- 2) к ДНК-содержащим онковирусам относят некоторые аденовирусы и герпесвирусы.

Примеры:

- вирус Эпштейна-Барр (вызывающий лимфомы);
- вирусы гепатита В и С, способные вызвать рак печени.

#### 2. РНК-содержащие вирусы:

РНК-содержащие вирусы – ретровирусы. Интеграция вирусных РНК-генов в клеточный геном происходит не непосредственно, а после образова-

ния ДНК-копий. Такая ДНК-копия может интегрироваться в геном клетки, экспрессироваться и обусловить ее трансформацию в опухолевую.

Этапы вирусного канцерогенеза:

- ▶ проникновение онкогена в клетку;
- ▶ включение вирусного онкогена в геном клетки;
- ▶ экспрессия онкогена;
- ▶ превращение клетки в опухолевую;
- ▶ образование опухолевого клона.

**Опухолевая прогрессия** – это активная стадия опухолевого процесса, для которой характерны геномная нестабильность, клональная эволюция опухоли (возникновение субклонов с различными свойствами лекарственной резистентности, инвазивности и метастазирования). В основе опухолевой прогрессии лежит естественный отбор случайных мутационных изменений, придающих клеткам опухолевого клона пролиферативное преимущество при взаимодействии с организмом и лекарственными средствами, возможность избегать иммунного надзора и более агрессивный фенотип.

### Стадии опухолевого роста

Стадия **инвазивной опухоли** характеризуется возникновением инфильтрирующего роста, при котором клетки опухоли врастают в окружающие ткани и разрушают их. Инвазия обычно происходит в направлении наименьшего сопротивления по межтканевым щелям, по ходу нервных волокон, кровеносных и лимфатических сосудов. Клетки опухоли разрушают их, проникают в ток крови и лимфы, врастают в рыхлую соединительную ткань. Если по пути инвазии опухолевых клеток встречаются капсула органа и другие плотные ткани, то клетки опухоли вначале распространяются по их поверхности, а затем, прорастая капсулу и мембраны, проникают в глубину органа. Границы опухоли при инвазивном росте нечеткие, стертые. В опухоли появляются развитая сосудистая сеть и строма. Стромальные элементы опухоли представлены клетками и межклеточным матриксом соединительной ткани, сосудами и нервными окончаниями. Стромальные клетки продуцируют разнообразные факторы роста, стимулирующие пролиферацию клеток мезенхимального происхождения, экспрессируют их рецепторы, что позволяет стимулировать их пролиферацию как по аутокринному, так и по паракринному пути.

Процесс **метастазирования** начинается с возникновения субклона опухолевых клеток, утративших межклеточные контакты и приобретших способность к передвижению. Только 0,05% опухолевых клеток обладают метастатическим потенциалом. Процесс метастазирования регулируется множеством генных продуктов. Среди них рецепторы межклеточных взаимодействий,



протеолитические ферменты, которые облегчают разрушение и инвазию базальной мембраны сосудов и органов, факторы подвижности, которые позволяют опухолевым клеткам мигрировать сквозь ткани, рецепторы органоспецифичной инвазии; ростовые и ангиогенные факторы, способствующие гематогенному распространению метастатических клеток, неоангиогенезу метастатических опухолей. Изменения их экспрессии позволяют опухолевым клеткам инвазировать базальную мембрану сосуда, прикрепляться к его эндотелию, а затем, изменяя свои адгезивные свойства, отделяться и от опухоли, и от эндотелия сосуда и мигрировать по кровотоку. На заключительном этапе происходит инвазия в периваскулярную ткань и рост вторичной опухоли (метастаза) в лимфатических узлах и различных органах.

Различают гематогенные, лимфогенные, имплантационные и смешанные метастазы. Гематогенные метастазы возникают при метастазировании по току крови, лимфогенные – по току лимфы, имплантационные (контактные) метастазы – при распространении клеток по серозным оболочкам, прилежащим к первичной опухоли. Обычно вторичная опухоль мало отличается по строению от первичной. Если клетки метастаза утрачивают признаки дифференцировки первичной опухоли, установить природу и локализацию первичной опухоли очень трудно.

Первичная опухоль в течение долгого времени может оставаться незамеченной и не оказывать существенного влияния на нормальные функции организма. Наличие метастазов также не всегда ведет к появлению выраженных признаков заболевания. Действие на организм злокачественных опухолей связано с их инфильтрирующим ростом, разрушением прилежащих тканей и органов, некрозом и распадом ткани самой опухоли, приводящими к перфорации стенок полых органов, кровотечению, нагноению.

В большинстве случаев причиной клинических проявлений болезни становится местное распространение опухоли с повреждением и замещением нормальных тканей.

При компрессии полого органа, кровеносных и лимфатических сосудов рак толстой кишки может вызвать непроходимость, злокачественные новообразования печени и желчных путей вызывают обтурационную желтуху, прорастание опухоли в кровеносные сосуды может привести к кровотечению. Следствием местного распространения опухоли является боль, связанная со сдавлением нервных волокон или их растяжением.

Клинические симптомы, развивающиеся в результате действия биологически активных веществ опухолевого происхождения, и некоторые системные нарушения, вызываемые опухолью, называют **паранеопластическими синдромами**. Наряду с локальными изменениями (разрушением окружающих тканей), злокачественные опухоли вызывают и общие (системные) расстройства, связанные с глубокими нарушениями обмена веществ, эндокринно-биохимическими сдвигами, которые являются у онкологических больных

причиной расстройств кровообращения (изменение активности ферментов в крови, уменьшение содержания белков и липидов, увеличение СОЭ, уменьшение числа эритроцитов, склонность к тромбозам, сердечная недостаточность и др.), нарушений углеводного обмена, сопровождающихся глубокой *гипогликемией* (особенно при большой массе опухоли), артропатий и других поражений. Часто с самого начала заболевания отмечается *угнетение иммунитета*, что приводит к развитию различных инфекционных процессов (например, абсцессов, пневмонии). В далеко зашедших стадиях опухолевого процесса развивается истощение, характеризующееся глубокими метаболическими расстройствами и угнетением всех физиологических систем организма. Гипогликемия провоцирует снижение уровня инсулина, гиперпродукцию глюкокортикоидов, усиление глюконеогенеза и липолиза. Все эти особенности лежат в основе раковой кахексии, обычно сочетающейся с анорексией, которая является одним из основных и наиболее характерных для опухолевой болезни метаболических расстройств. Биохимические нарушения энергетического метаболизма (анаэробный метаболизм глюкозы, снижение окислительного фосфорилирования) ведут к неэффективному расходованию аденозинтрифосфата и дефициту энергии.

Ослабленность организма, уменьшение числа циркулирующих гранулоцитов и мононуклеаров, связанное с применением агрессивных методов терапии онкологических больных, часто сопровождается *лихорадкой*. При анализе *лихорадки неясной этиологии* у больного со злокачественным новообразованием должна приниматься во внимание возможность инфицирования эндогенными бактериями, грибами, вирусами и простейшими. Лихорадка, не связанная с инфекцией, объясняется действием пирогенных цитокинов, присущим неопластическому процессу, или опухолевой интоксикацией.

По мере прогрессирования злокачественного процесса у больных обнаруживается *анемия*. Усиленное разрушение эритроцитов может быть результатом гиперсплении, микроангиопатического гемолиза и циркуляции антител, особенно при лимфопролиферативных злокачественных новообразованиях, скрытого кровотечения в ЖКТ, истощения эритрона в результате замещения костного мозга опухолевыми клетками, вторичной интоксикации, связанной с химио- или лучевой терапией, и хронического воспалительного процесса. Гранулоцитопения чаще всего бывает связана с опухолевой инфильтрацией костного мозга, а также химиотерапией.

*Повышенная свертываемость крови (коагулопатия)* у больных может проявляться в виде мигрирующего тромбоза неясной этиологии, приводящего к тромбозу вен и тромбозу легочной артерии. Гиперкоагуляция может проявляться небактериальным эндокардитом с последующим развитием тромботических осложнений. Антикоагулянтная терапия имеет лишь кратковременный эффект.

Иммунная система ведет мониторинг для обнаружения и элиминации злокачественно трансформированных клеток организма. В распознавании и деструкции опухолевых клеток участвуют Т- и В-лимфоциты, макрофаги, естественные киллеры, полиморфноядерные лейкоциты. Но сформировавшийся в процессе трансформации опухолевый фенотип позволяет клеткам избегать иммунного надзора. Многие злокачественные опухоли оказывают локальное супрессорное воздействие на иммунную систему организма, вызывая апоптоз иммунокомпетентных клеток. Подавление иммунной реактивности организма повышает вероятность возникновения опухоли и появления метастазов. У людей с врожденным или приобретенным иммунодефицитом встречаемость опухолей значительно повышена. Роль иммунного надзора особенно отчетливо проявляется при подавлении иммунитета у больных с трансплантированными органами, когда с целью предупреждения реакции отторжения длительно используют иммуносупрессивную терапию. У этой категории пациентов различные опухоли возникают в десятки раз чаще, чем у других людей.

#### **4.4. Патофизиологические основы профилактики и лечения онкологической патологии**

##### **Профилактика**

Основными принципами профилактики заболеваемости онкологической патологией являются предотвращение или максимальное снижение действия канцерогенов на человека. В предупреждении онкологических заболеваний выделяют первичную и вторичную профилактику.

Мероприятия первичной профилактики включают: охрану окружающей среды (воздуха, воды, почвы), защиту продуктов питания и лекарственных средств от попадания или образования в них канцерогенных веществ, запрещение производства или использования канцерогенных агентов; технологическое совершенствование производства с применением канцерогенов, улучшение условий труда с максимальной защитой работников от воздействия канцерогенов (средства индивидуальной и коллективной защиты, вентиляция, санитарная обработка, дозиметрия и др.). Индивидуальные меры заключаются в соблюдении здорового образа жизни, устранении вредных привычек.

Целью вторичной профилактики является диагностика и лечение предопухолевых состояний, на основе которых могут развиваться опухоли (дисплазий, ряда хронических заболеваний, некоторых наследственных заболеваний). Выявление предопухолевой патологии позволяет выделять пациентов с повышенным риском развития опухоли у определенных профессиональных групп и категорий населения, предупреждать возникновение опухоли и диагностировать ее на самой ранней стадии.

Наряду с устранением вредных факторов важную профилактическую роль играет витаминотерапия. Так, витамин А (ретинол) и каротин предупрежда-

ют и задерживают развитие опухолей кожи, мочевого пузыря, молочной железы, полости рта, пищевода и других органов. Установлено профилактическое действие витаминов С, Е, группы В, некоторых микроэлементов (селен).

### **Принципы диагностики**

Основными принципами диагностики злокачественных новообразований являются:

1) *Выявление нарушений функции органов.*

2) *Выявление изменений формы, структуры и контрастности органа.* Для достижения этой цели используются рентгенологические, эндоскопические и ультразвуковые (УЗ) исследования.

Из рентгенологических методов помимо обычных рентгеноскопии и рентгенографии достаточно давно и успешно применяется введение контрастных веществ в полости органов (пищевод, желудок, кишечник, мочевыводящие пути и др.) и сосудистые сети (ангиография, лимфография) с последующей рентгенографией контрастированных областей. В последние десятилетия разработаны новые, более эффективные методы рентгенодиагностики: компьютерная томография, радионуклидная диагностика и метод магнитно-ядерного резонанса.

Эндоскопическое исследование позволяет выявить опухоли полостных органов. Преимуществами этого метода являются визуализация оценки новообразования, а также возможность забора биопсийного материала и внутриполостное УЗ-исследование органов.

3) *Обнаружение признаков клеточного атипизма* при цитологическом исследовании материалов биопсии. Большое диагностическое и клиническое значение имеет установление степени дифференцировки и, соответственно, степени злокачественности опухоли.

В опухолях высокой степени злокачественности преобладают недифференцированные клетки типа стволовых и клеток-предшественников.

4) *Определение концентраций циркулирующих онкомаркёров* в биологических жидкостях организма. Опухолевые маркёры представляют собой преимущественно нормальные дифференцировочные антигены (Аг) гликопротеиновой или гликолипидной природы. Специфических опухолевых антигенов в строгом смысле слова не существует. Однако число дифференцировочных Аг многократно увеличивается при росте опухоли. Эти маркёры используются как дополнение к гистологической оценке новообразования, для выделения лиц с высоким риском возникновения злокачественных опухолей, контроля эффективности терапии и прогнозирования их рецидивирования. При цитологической диагностике, особенно в случае опухолей из кроветворных клеток, широко используется выявление на поверхности опухолевых клеток дифференцировочных Аг (CD-маркёры), число которых более ста, при помощи проточной цитофлуориметрии.

Выделяют следующие группы онкомаркёров:

*Клеточно-специфичные маркёры.* Многие опухолевые клетки сохраняют способность к экспрессии веществ, специфичных для их нормальных предшественников. Примером может служить аденокарцинома предстательной железы, для которой характерна высокая активность кислой фосфатазы простатического типа, а также избыточная продукция простатспецифического Аг.

*Эмбриональные и плодные Аг.* Некоторые опухоли продуцируют вещества, в норме синтезирующиеся только в эмбриогенезе. Так, гепатоцеллюлярная карцинома секретирует альфа-фетопротеин (АФП), опухоли желудка – карциноэмбриональный Аг.

*Цитоплазматические промежуточные филаменты.* Выявление маркёров цитоскелета, особенно при помощи моноклональных АТ к разным типам промежуточных филаментов – один из наиболее ценных и точных методов диагностики. Например, разные эпителиальные клетки, а также карциномы экспрессируют различные кератины. Саркомы экспрессируют виментин – маркёр клеток мезенхимного генеза. Антитела к виментину обнаруживаются в соединительнотканых клетках и в стенке кровеносных сосудов, в клетках низко- и недифференцированных карцином.

*Дифференцировочные антигены.* У 2–10% больных имеются метастазы рака при необнаруженном первичном опухолевом очаге, более того, в 15–20% случаев даже на аутопсии не находят первичный опухолевый очаг. В таких случаях важное значение для диагностики первичного очага и последующей направленной терапии приобретает типирование (чаще иммунотипирование) клеток метастазов. Имеются некоторые иммунные и сывороточные маркёры, присущие ряду клеточных типов.

5) *Определение тканевого происхождения (гистогенеза) опухолей.* С высокой степенью точности определить гистогенез опухолей позволяют радиоиммунологические методы и методы с использованием высокоспецифичных моноклональных и поликлональных антител. Выяснение гистогенеза опухоли является основой для правильной морфологической диагностики и обоснованного выбора лечения, так как опухоли разного тканевого происхождения проявляют неодинаковую чувствительность к имеющимся в арсенале современной онкологии методам терапевтического воздействия.

В настоящее время, благодаря достижениям современной науки, помимо антител, полученных при иммунизации животных, имеется большое количество рекомбинантных антител.

По специфичности к различным антигенам антитела можно подразделить на:

- эпителиальные маркёры: цитокератины (высокомолекулярные и низкомолекулярные), эпителиальный мембранный антиген (ЕМА), BerEP4 и др.;
- лимфоидные маркёры: в основном представлены кластерами дифференцировки (CD);

– нейрональные маркёры: synaptophysin, chromogranin A, другие маркёры секреторных гранул, GFAP (глиальный фибриллярный кислый белок), NSE, SOX.10 и др.;

– органо- /тканеспецифичные маркёры: гладкомышечные (SMA – гладкомышечный актин, desmin, caldesmon и др.), маркёры скелетной мышечной дифференцировки (миогенин, myo D1, myf4, desmin и др.), меланоцитарные (S-100, HMB-45, melan A, thyrosinase, KBA.62 и др.), маркёры фолликулярного эпителия щитовидной железы (TTF1, thyroglobulin) и т.п.

По функциональной активности и локализации мишени антитела в клетке можно подразделить на:

– транскрипционные факторы – локализуются в ядре: TTF1 (аденокарциномы легкого, опухоли щитовидной железы), PAX-5 (В-клеточные лимфомы), PAX-8 (производные эпителия Мюллера типа, опухоли щитовидной железы и тимического эпителия), GATA3 (рак молочной железы, потовых желез, уротелиальный рак) и т.п.;

– онкогены, рецепторы ростовых факторов, гормонов и онкопротеины: p53, HER2/neu, ER, PR, AR, bcl2, EGFR, VEGFR и др.;

– пролиферативные маркёры и маркёры митозов: Ki67 (MIB1), PNH3 и др.;

– суррогатные маркёры генетических перестроек: BRAF V600E, ALK, VAP, потеря INI1 (SMARCB2), IDH1, CD117 (c-kit), c-мус и др.

### **Принципы лечения злокачественных опухолей**

В настоящее время в лечении больных злокачественными опухолями существует три основных метода лечения:

- оперативное,
- лучевое,
- лекарственное.

Лечение опухолей может быть радикальным и паллиативным.

Радикальное лечение опухолей направлено на ликвидацию опухоли и предполагает возможность полного выздоровления либо длительной ремиссии.

Паллиативное лечение опухолей применяют при невозможности проведения радикальной терапии. Лечение приводит к удлинению жизни и уменьшению страданий. Риск рецидива достаточно велик, хотя первоначально больной может чувствовать себя полностью здоровым.

Комбинированный метод лечения – вид терапии, в который входят, кроме радикального хирургического, и другие виды воздействия на опухолевый процесс.

Сочетанный метод предусматривает два или более однотипных воздействия (различные источники излучения при лучевой терапии) на опухоль и метастазы.

Комплексное лечение – включает два или несколько разнородных воздействия на опухолевый процесс, но при этом обязательным является хотя бы

один метод, направленный на уничтожение опухолевых клеток, циркулирующих в сосудистом русле или осевших в тканях за пределами местнорегионарной зоны поражения.

В настоящее время арсенал системных видов лечения включает:

- химиотерапию,
- гормонотерапию,
- таргетную терапию (антитела, малые молекулы),
- иммуноконъюгаты,
- ингибиторы контрольных точек иммунного ответа (check-point inhibitors: антитела к CTLA4, PD1, PD-L1),
- цитокины,
- вакцинотерапию,
- виротерапию,
- адоптивную клеточную терапию,
- сопроводительную и поддерживающую терапию.

## ГЛАВА 5. ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ. ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

### 5.1. Лимфопролиферативные заболевания

### 5.2. Иммунодефицитные состояния.

#### 5.1. Лимфопролиферативные заболевания

Группа этих заболеваний объединяет патологические лимфопролиферативные процессы, которые исходят из клеток иммунной системы. Патология включает широкий спектр состояний, от доброкачественных инфекций (инфекционный мононуклеоз) до нарушений злокачественного характера. Среди лимфопролиферативных состояний можно выделить ситуации с выраженным клеточным полиморфизмом или преобладанием однотипных клеточных форм.

#### *Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз)*

Характеризуется поражением лимфоидной ткани. Клинически проявляется общей слабостью, субфебрилитетом, потливостью, кожным зудом, потерей массы тела. Иногда первым симптомом является увеличение лимфатических узлов (нижнечелюстных, подмышечных, средостения, паховых). Позднее гипертрофируются печень и селезенка. Как правило, дальнейшее течение заболевания отягощается инфекционными осложнениями. У больных, не получивших лечения, продолжительность заболевания составляет 1–2 года с последующим летальным исходом, хотя иногда возможны длительные спонтанные ремиссии.

Отмечено 2 возрастных пика лимфомы Ходжкина (ЛХ): ранний взрослый и старше 50 лет. Среди вирусных поражений первое место занимают herpes simplex с хроническим или генерализованным течением, часто заболевание осложняется туберкулезом, бруцеллезом, грибковыми инфекциями. Среди протозойных следует отметить Pn. carinii, токсоплазмоз. В терминальных стадиях – инфекции, вызванные стафилококками, кишечной палочкой, псевдомонадами.

Диагностика включает в первую очередь биопсию и гистологическое исследование периферических лимфатических узлов.

Кроме этого, у больных снижается выраженность клеточного иммунитета – кожные пробы, например, на динитрохлорбензол бывают отрицательными коррелятивно со стадией заболевания.

Продукция АТ, кроме терминальной стадии, обычно не страдает. Однако исчезает качественная и количественная разница между первичным и повторным иммунным ответом (эффективность второго резко падает). Иногда в терминальной стадии несколько возрастает концентрация  $\gamma$ -глобулинов в крови. В то же время уровень IgM всегда снижен, даже в начале заболевания. Резко тормозится функциональная активность лимфоцитов, что оцени-



вается РТБЛ. В основном подавляется ответ на Т-митогены (Кон-А и ФГА), реакция на В-митоген (лаконоса) более сохранена.

В периферической крови, как правило, обнаруживается умеренная лимфопения, в терминальной стадии она существенно увеличена. Падает также содержание лимфоцитов в лимфатических узлах (этот критерий диагностически значим).

Значительно уменьшается число Е-РОК CD3-лимфоцитов. Уровень В-клеток может быть нормальным, но впоследствии он снижается.

Возрастает содержание недифференцированных нулевых лимфоцитов.

Активность К-клеток блокируется, особенно при прогрессировании заболевания.

В 30–60% случаев обнаруживаются антилимфоцитарные АТ.

Образуются неспецифические ингибиторы, например, β-липопротеиды, к ним более чувствительны CD3(Т)-клетки больных ЛХ, чем здоровых лиц.

Возрастает активность супрессорных клеток.

Нарушается хемотаксис фагоцитарных клеток, снижается их метаболическая активность.

В 50–80% случаев увеличивается концентрация ЦИК, но четкой их корреляции с заболеванием нет.

Этиология заболевания в части случаев вирусная (ассоциировано с вирусом Эпштейна-Барр), возможно, существует генетическая предрасположенность.

Выделены четыре стадии лимфомы Ходжкина. Первая характеризуется поражением одной группы лимфоузлов. Вторая – поражением двух и более групп лимфоузлов, расположенных по одну сторону диафрагмы. Третья – поражением двух групп лимфоузлов по обе стороны диафрагмы, возможно, и селезенки. Четвертая – диффузным или диссеминированным вовлечением одного или более экстранодальных органов (чаще костного мозга) или печени с наличием или отсутствием поражения лимфоузлов.

Характерным морфологическим проявлением заболевания является наличие специфических крупных клеток Березовского-Рид-Штернберга, содержащих два ядра с крупным ядрышком, напоминающих паттерн «совиных глаз». Когда эти клетки содержат одно ядро, они, как правило, определяются как клетки Ходжкина. Для лимфомы Ходжкина нехарактерна экспрессия пан-В-клеточных маркеров, однако характерна экспрессия CD30 и CD15 (рис. 17, 18, цв. вкл.).

Лечение включает лучевую и химиотерапию, экстирпацию пораженных узлов (в редких случаях).

#### *Неходжкинские лимфомы*

Лимфомы могут возникать при иммунодефицитных состояниях (атаксии-телеангиэктазии, синдром Вискотта-Олдрича); при приеме иммуносупрессорных средств, у пациентов после трансплантаций вероятность формиро-

вания лимфом возрастает в 200 раз; при сопутствующих заболеваниях: СКВ, дерматомиозите, болезни Шегрена. Не исключена и вирусная этиология заболевания.

Неходжкинские лимфомы составляют около 2% всех случаев злокачественных опухолей человека с частотой 2,6–5,8 на 100000 населения. Клиника лимфом различна. На первом месте стоит поражение лимфоидных тканей, возможны экстранодальные поражения: костного мозга, желудочно-кишечного тракта, печени, лёгких, кожи. Заболевание может иметь как крайне злокачественный характер с продолжительностью жизни в несколько месяцев, так и индолентное течение, также встречаются случаи выживания без лечения до 10 лет.

Обычно для лечения используют лучевую и химиотерапию. Также существуют различные иммунотерапевтические подходы:

- неспецифическая стимуляция, например, вакциной БЦЖ или бактериальными Аг;
- антилимфоцитарная гетерологичная сыворотка;
- иммунотерапия моноклональными АТ против опухолевых клеток.

Классификация неходжкинских лимфом изначально была основана на морфологии и иммунофенотипе опухолевых клеток. Маркёры, определяемые иммуногистохимически, условно можно разделить на гистогенетические (подтверждающие происхождение опухоли из лимфоцитарного ростка определённого типа и из определённой популяции этого ростка) и патогенетические (связанные с механизмом возникновения заболевания, и наличие которых говорит о сущности конкретной нозологии, часто отражая прогноз). В настоящий момент имеется тенденция классифицировать лимфомы по типу генетических поломок, индуцировавших данную патологию (например, химерный ген *bcr-abl*).

Глобально можно выделить лимфомы, происходящие из предшественников или из зрелых В- или Т-лимфоцитов, и лимфомы, не имеющие черт ни той, ни другой клеточной линии.

При преимущественном поражении лимфоузлов из незрелых лимфоцитов заболевание характеризуют, как лимфому, при преимущественном поражении костного мозга (более 25% опухолевых клеток), как лейкоз.

Далее приведены основные виды неходжкинских лимфом, имеющие специфические клинические и морфологические черты.

*Острый лимфолейкоз* – заболевание преимущественно детского возраста. У взрослых ОЛЛ развивается, как правило, в рамках ХЛЛ (бластный криз). Известны несколько вариантов ОЛЛ:

- из предшественников Т-клеток, который преобладает у лиц мужского пола. Клиническими проявлениями являются: гепатоспленомегалия, поражение лимфоузлов средостения, выраженный лейкоцитоз;

– из предшественников В-клеток, встречается очень редко (3–5%). На мембранах лимфоцитов обнаруживаются иммуноглобулины, рецепторы к Fc-фрагменту IgG и C3-компоненту комплемента;

– ни Т-, ни В-тип – характеризуется отсутствием экспрессии как маркёров Т-, так и В-клеточной линии. Прогноз зависит от генетических перестроек, влияние которых подробно рассматривается в руководствах соответствующего профиля.

*Высокий риск* вторичных инфекций при ОЛЛ связан с дефицитом уровня гранулоцитов (концентрация IgG может быть нормальной), уменьшением количества циркулирующих CD3-клеток, снижением их функциональной активности. Обнаружен сывороточный фактор, угнетающий ответ лимфоцитов на ФГА.

Хронический лимфолейкоз чаще поражает пациентов в возрасте 40-70 лет. Это наиболее частый вариант лейкемических форм лимфом (25%). Соотношение заболеваемости у мужчин и женщин составляет 2-3:1. Доказана его связь с иммунными дефицитами. У большинства пациентов имеется спленомегалия, увеличение (генерализованное) лимфоузлов (рис. 19, 20, цв. вкл.). Из экстранодальных локализаций следует отметить кожу (эритродермии, инфильтрации), печень, желудочно-кишечный тракт и урогенитальный тракт. Содержание лейкоцитов составляет от 20000 до 100000/мкл.

У больных обычно подавлен клеточный иммунитет:

- снижен ответ (CD3-лимфоцитов) на ФГА, но сохранен на PWM;
- кожная реакция на динитрохлорбензол снижена;
- подавлена способность к антителообразованию;
- снижен уровень иммуноглобулинов, особенно уменьшен уровень IgM;
- угнетена функция CD4-лимфоцитов;
- угнетены реакции фагоцитоза.

Иммунные расстройства вызывают инфекционные осложнения, обусловленные в первую очередь стафилококками и пневмококками, реже вирусным и грибковым агентами (ветряная оспа, герпес). Чаще всего наблюдаются пневмонии. Второе место занимают бактериальные инфекции кожи.

*Пролимфоцитарный лейкоз* является особой формой хронического лимфолейкоза. Болезнь обычно поражает лиц преклонного возраста. При выраженной гепатоспленомегалии лимфатические узлы обычно не увеличены. Уровень лейкоцитов повышен. В биоптатах поражённых органов обнаруживаются клетки преимущественно лимфоидного типа, с крупным в форме пузырька ядрышком, относительно грубой сетью хроматина и широким ободком цитоплазмы. В более чем 90% случаев пролиферирующие клетки являются CD19(B)-, значительно реже CD3(T)-предшественниками лимфоцитов.

*Волосатоклеточный лейкоз*

Клинические симптомы проявляются постепенно, начиная со спленомегалии; в лимфатических узлах, напротив, отмечается снижение клеточной массы. В селезенке происходит выраженная инфильтрация красной пульпы, возможна цитопения. Течение заболевания хроническое, с продолжительностью от нескольких месяцев до 6–8 лет. Характерными признаками заболевания являются особый вид клеток с многочисленными выростами цитоплазмы различной длины, определяемые в периферической крови и костном мозге. Эти клетки являются атипичными CD19(B) – лимфоцитами.

Синдром Сезари – клинически проявляется сочетанием кожного зуда с экфолиативной эритродермией, что обусловлено процессом инфильтрации кожи лимфоидными клетками и лейкоемизацией аналогичными клетками периферической крови. До 90% лейкоцитов могут быть представлены клетками Сезари. Их размер 14–20 мкм и они обладают крупным дольчатым ядром. Данные клетки, в большей или меньшей степени экспрессируют Т-клеточные маркёры.

*Диффузная В-клеточная крупноклеточная лимфома*

Среди В-клеточных новообразований высокой степени злокачественности наиболее часто встречаются различные варианты диффузных В-клеточных крупноклеточных лимфом, субстратом которых являются атипичными лимфоидные клетки, имеющие признаки активированных В-лимфоцитов или В-клеток зародышевого центра. Для них характерна экспрессия общих антигенов В-лимфоцитов (CD20 и CD79a) и антигенов, активированных В-лимфоцитов или герминальноклеточных маркёров. Морфологически этот вид лимфом характеризуется резким нарушением зональности лимфоузла и наличием крупных опухолевых клеток, которые по размеру минимум в три раза превосходят малый лимфоцит. Существуют варианты с экспрессией маркёров клеток герминативного центра (bcl-6, CD10) и без неё, с экспрессией активационных маркёров (tun1). Также существуют промежуточные варианты между ДБКЛ и другими лимфомами: крупноклеточные лимфомы с промежуточными признаками ДБКЛ и лимфомы Беркитта; крупноклеточные лимфомы с промежуточными признаками ДБКЛ и лимфомы Ходжкина. Отдельно выделяется вид – экспрессирующие киназу анапластической лимфомы Alk.

Для лечения используется химиотерапия цитостатиками, таргетная терапия с учётом иммунофенотипа, лучевая терапия и, при резистентном течении, высокодозная химиотерапия с последующей трансплантацией костного мозга.

*Фолликулярная лимфома.*

Относительно редкое заболевание, составляющее 5–10% от всех случаев злокачественных лимфом, однако является вторым по распространённости видом неходжкинских лимфом после диффузной В-клеточной крупноклеточной лимфомы. Главным клиническим симптомом является генерализо-

ванное или локальное увеличение лимфатических узлов с постепенным развитием патологического процесса (рис. 21, 22, цв. вкл.). У 20–60% больных регистрируется увеличение селезенки, часто поражается слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, реже – половых органов и дыхательных путей. Летальный исход обычно наступает спустя несколько лет. Фолликулярная лимфома характеризуется хромосомной транслокацией t (14;18), приводящей к тому, что ген антиапоптотического белка bcl-2 попадает под воздействие promotora генов тяжёлых цепей иммуноглобулинов, что влечёт за собой гиперэкспрессию данного белка.

#### *Мантйноклеточная лимфома*

В соответствии с имеющимися у конкретного пациента факторами риска, данная лимфома может иметь как медленное, однако неуклонно прогрессирующее, так и, наоборот, крайне агрессивное течение.

Опухолевые клетки экспрессируют поверхностные иммуноглобулины классов IgM и IgD. Проявляется положительное иммуногистохимическое окрашивание на CD20 и CD79a, и, как правило, также положительное окрашивание на CD5, CD43 и FMC7; окрашивание на CD10 и, как правило, на CD23 – негативное. Окрашивание на bcl-2 может быть, как положительным, так и отрицательным. Окрашивание на MUM1/IRF4 – отрицательное. Как правило, имеется положительное окрашивание на ядерный циклин D1, что отражает патогенез данной лимфомы, основанный на транслокации t (11;14) (q13;q32).

*Лимфома маргинальной зоны* – это группа индолентных В-клеточных лимфом, которые происходят из В-лимфоцитов маргинальной зоны лимфатических узлов, селезенки или MALT-ткани. Как правило, большинство лимфом маргинальной зоны экспрессируют пан-В-клеточные маркёры CD20, CD79a и маркёры, характерные для клеток маргинальной зоны – CD35 и CD21. Относительно иммуноглобулинов: характерна экспрессия IgM, реже IgA и IgG. Иммуногистохимическое окрашивание к CD5, CD43, CD23 и CD10, циклин D1 обычно бывает отрицательным, что позволяет проводить дифференциальную диагностику с лимфомами из мантйных клеток и с фолликулярными лимфомами. При возникновении данной лимфомы в слизистой оболочке ЖКТ необходимо проводить тщательную дифференциальную диагностику с реактивными воспалительными изменениями.

#### *Ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома*

Характерны следующие признаки: иммунобластная пролиферация с плазматоидными иммунобластами и плазматическими клетками: пролиферация сети малых разветвленных сосудов, прежде всего посткапиллярных венул с ШИК-позитивными клетками, отложением аморфной, ацидофильной субстанции в интерстициальной ткани (рис. 23, 24, цв. вкл.). Заболевание

развивается обычно в зрелом возрасте и характеризуется генерализованным увеличением лимфатических узлов (100% случаев), нередко с гепато- и спленомегалией (60%), повышением температуры тела (70%), потливостью, потерей массы тела (45%), кожным зудом (65%), макулопапулезными поражениями кожи (40%). Эозинофилию периферической крови регистрируют в 20%. Обычно содержание CD3-клеток уменьшено, а CD19-лимфоцитов увеличено. Часто наблюдается образование аутоантител против эритроцитов, лимфоцитов, Аг гладкой мускулатуры, резус-фактора. Средняя продолжительность жизни от момента диагностирования составляет 15 мес, но могут быть спонтанные ремиссии. В состав опухолевой ткани входят как клетки с иммунофенотипом, характерным для Т-, так и В-лимфоцитов, предполагается, что последние возникают в результате формирования иммунодефицитного состояния. Для лечения применяются глюкокортикостероиды и цитостатики.

*Заболевания, обусловленные пролиферацией плазматических клеток*

Общим критерием заболевания является продукция М-протеина (моноклональный белок). В основе патологии лежит пролиферация плазматических клеток в результате реактивного процесса при хронических инфекциях и опухолях или лейкемизации.

Доброкачественные моноклональные гаммапатии. В основе лежат хронические инфекции (холецистит, туберкулез, сифилис, гепатит, остеомиелит, пиелонефрит, малярия и др.) или процессы, связанные с опухолями в толстой кишке, полости рта, предстательной железе. М-протеин может быть обнаружен при болезнях лимфоретикулярной системы (лимфома Ходжкина, лимфосаркома), что несколько размывает понятие доброкачественности. Иногда патология сопровождается индукцией аутоиммунных реакций.

При реактивном процессе, как правило, в лечении нет необходимости, желателен длительный врачебный контроль. У части больных в последующий период (иногда через 10 лет) развивается картина плазмоцитомы, что объясняется либо переходом от реактивной пролиферации к автономной опухоли (возникновение клонального процесса), либо скрытой формой опухоли.

*Плазмоцитома (миеломная болезнь).* В основе заболевания лежит образование большого количества однородных по структуре моноклональных иммуноглобулинов. Поражает чаще мужчин. Обычно регистрируется у лиц старше 25 лет, пик приходится на возраст после 60 лет. Заболевают обычно 1–3 человека на 100000 населения.

Клиническая картина характеризуется тем, что после латентного периода, иногда более 10 лет, обнаруживается протеинурия, увеличенная СОЭ. Симптомы определяются двумя факторами: процессом непосредственного заселения ткани быстрорастущими плазматическими клетками и свойствами вырабатываемых ими веществ белковой природы (рис. 25–30, цв. вкл.).

Происходит замещение клеточного состава в костном мозге, что вызывает анемию (нормохромную). В периферической крови обнаруживается большое количество плазматических клеток.

Возникают проявления остеопороза – гиперкальциемия, патологические переломы костей. В 40–90% случаев обнаруживаются внекостные очаги в органах, богатых лимфоидной тканью, – в респираторном и кишечном трактах, печени, почках, надпочечниках, селезенке, поджелудочной железе. В некоторых случаях заболевание принимает генерализованный характер.

При плазмцитоме, как правило, синтезируется единственный тип иммуноглобулина с идентичной первичной, вторичной, третичной структурами белка (М-протеин). Наряду с ним в сыворотке содержатся нормальные иммуноглобулины в сниженном или нормальном количестве. Однако суммарная концентрация общего белка за счет М-протеина существенно увеличена до 100 г/л. В моче определяется так называемый белок Бенс-Джонса (парапротеин, состоящий из L-цепей), что происходит в результате их гиперпродукции. Протеинурия за счет белка Бенс-Джонса может быть и при других лимфопролиферативных процессах.

Парапротеины (М-белки) могут нарушить функцию почек, откладываясь в просвете почечных канальцев и вызывая почечную недостаточность. В 8–10% парапротеин откладывается в тканях, что клинически проявляется амилоидозом.

При плазмцитоме отмечается снижение уровня CD19 (В)-клеток за счет увеличения количества плазматических клеток. При прогрессировании заболевания клеточный иммунитет может быть сохранен или снижен. Образование АТ нарушается, и это сопровождается вторичными инфекциями (пневмонии, пиелонефриты, абсцессы, сепсис).

Часто данная патология сопровождается формированием других злокачественных новообразований, особенно в желудочно-кишечном тракте, включая желчные пути, а также в грудной полости (15–19% случаев).

Кроме этого, М-протеины обнаруживаются при первичных иммунодефицитах (атаксии-телеангиэктазии, синдроме Вискотта-Олдрича), а также при тимоме.

Способы лечения переменны, зависят от степени зрелости клеток и индивидуальной чувствительности. Используются цитостатики (сарколизин, мелфалан, циклофосфан), а также преднизолон. Ремиссии наступают в 60–70% случаев, могут продолжаться десятки лет. Возможна трансформация в лейкоз. Признаком ответа на лечение является снижение уровня М-белков.

#### *Лимфопролиферативные заболевания, обусловленные вирусом Эпштейна-Барр (ЭБ)*

Данный вирус распространен широко. У 90% новорождённых в крови обнаруживаются материнские АТ против ЭБ-вируса. К 5 годам дети приоб-

ретают собственный иммунитет против вируса. В целом, вирусом ЭБ инфицировано 70–90% всего населения, в большинстве случаев – это латентное вирусоносительство, а реактивация вируса сдерживается нормально работающей иммунной системой, и инфекция течет субклинически, характеризуясь только положительными серологическими реакциями. При возникновении дефектов иммунной системы развивается инфекционный процесс.

Чаще инфицирование происходит в возрасте 4–20 лет, передача вируса осуществляется воздушно-капельным и бытовым путем. Возможен половой и трансплацентарный путь передачи.

Вирус является В-лимфотропным и инфицирует долгоживущие CD19-клетки памяти IgD-субтипа, трансформирует зрелые и незрелые CD19-лимфоциты. Также доказано инфицирование им эпителиальных клеток носо- и ротоглотки, канальцев слюнных желез и тимуса, моноцитов и макрофагов, нейтрофилов, фолликулярных дендритных клеток, Т-лимфоцитов и НК. Вирус ЭБ вызывает различные лимфопролиферативные заболевания.

### *Лимфома Беркитта*

Данная опухоль имеет тенденцию к быстрому росту. Преимущественно поражается верхняя челюсть в области моляров и премоляров. Другие локализации – брюшная полость, забрюшинный отдел, яичники, печень, позвоночник, череп. В основном болеют дети в возрасте 4–7 (3–12 лет), мальчики в 3 раза чаще, чем девочки. Эндемическая форма лимфомы распространена в определенных районах Африки, в странах с отсутствием тропического климата встречается редко. Лечение включает хирургическое удаление опухоли, лучевую и химиотерапию.

Возможно 2 формы рецидивов: ранние – в первые 3 мес, связаны с первичной локализацией, как правило, не купируются. При поздних рецидивах обнаруживаются новые локализации, более благоприятные к терапии. Доказана прямая связь данной лимфомы с наличием вируса ЭБ.

*Инфекционный мононуклеоз* – острое доброкачественное пролиферативное заболевание лимфатической системы. Поражаются в основном лица молодого возраста. Классическая форма начинается с острой фазы, наступающей после 20-50-дневного инкубационного периода. Основные симптомы: повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов (преимущественно шейных), фарингит, ангина. Лимфаденит может быть генерализованным. Более 60% из них – мононуклеары (лимфо- и моноциты), снижается содержание сегментоядерных лейкоцитов. Диагностически значимым является определение в крови вируса Эпштейна-Барр.

Несмотря на то, что инфекционный мононуклеоз является вирусным заболеванием, он одновременно имеет признаки лимфопролиферативного процесса. Прямой связи с хроническими или острыми лейкозами, или лимфомой Ходжкина не обнаружено.



К лимфопролиферативным заболеваниям также относятся заболевания, происходящие из клеток гистиоцитарного ряда.

*Гистиоцитоз X* объединяет редкие заболевания: болезнь Леттера-Сиве, Ханд-Шулера-Христиана, гистиоцитоз лёгких из клеток Лангерганса и эозинофильную гранулёму. Разные клинические проявления характеризуются общими признаками – образование гранулемы с гистиоцитарной инфильтрацией и пролиферацией дендритных клеток. Предположительно, данное заболевание имеет в своей основе комбинированный иммунодефицит. Подтверждение диагноза происходит иммуногистохимическим методом на маркёры клеток Лангерганса.

### **Трансплантация костного мозга**

Аллогенная трансплантация костного мозга с успехом используется при лечении острых лейкозов, апластической анемии, тяжелой формы талассемии, пароксизмальной ночной гемоглобинурии, иммунодефицитов. В США ежегодно делается до 2000 алломиелотрансплантаций. Кроме этого, разработаны методы поддерживающей терапии больных, лишенных иммунной защиты и собственного кроветворения – содержание в асептических палатах, применение массивной терапии компонентами крови, кондиционирование больных, применение химиопрепаратов в качестве противоопухолевых и супрессорных средств.

Методически в начале осуществляется супрессия собственных иммунных механизмов. Для этого используется циклофосфамид по 120 мг/кг с последующим гиперфракционным тотальным облучением тела по 2 г 2 раза в день, 3 дня. Иногда за 4 дня до трансплантации назначается комбинация миелосана 16 мг/кг с циклофосфамидом в указанной дозе.

Проводится титрование Ag HLA и типирование Ag пар эритроцитов «донор-реципиент» для прогнозирования приживления алломиелотрансплантата.

Трансплантация аллогенного костного мозга сопровождается серьезными изменениями иммунных показателей реципиентов. Со 2-3 недели у реципиентов появляются эритроциты донорского фенотипа. Позднее этот химеризм переходит в почти полное замещение эритроцитов реципиента на донорские. Есть факты смены группы крови с A(II) до 0(I) на протяжении 7 лет и с B(III) на 0(I). Необходимо отметить, что индукция не свойственных реципиенту изогемагглютининов не достигает обычной их активности (1:16-1:64), а составляет разведение 1:2. Однако, несмотря на жесткую цитостатическую и иммуносупрессорную терапию, реципиент все же сохраняет способность продуцировать собственные изогемагглютинирующие АТ.

Аутологичная трансплантация проводится в качестве перекрытия панцитопении, полученной в результате высокодозной химиотерапии. Такую тактику выбирают при резистентных к химиотерапии гемобластозах в целях

спасения. Сначала проводится индукция выхода CD34+ клеток из костного мозга, затем их сбор, отделение от остальных клеточных элементов и заморозка. После проводится высокодозная химиотерапия и затем трансплантация, в результате которой трансплантат должен заселить межбалочные пространства, где ранее находились убитые клетки костного мозга.

## 5.2. Иммунодефицитные состояния

Иммунодефицитами называется разнородная группа заболеваний, проявляющихся нарушением иммунитета вследствие первичных или вторичных дефектов иммунной системы. Дефекты иммунитета могут затрагивать отдельные компоненты иммунных взаимодействий или быть комбинированными, а также развиваться избирательно в отношении специфических звеньев (гуморальные и клеточные) или неспецифических механизмов (фагоцитоз и система комплемента).

В современной классификации иммунодефицитов ключевая роль отводится нарушениям специфического иммунного ответа, а все иммунодефициты подразделяют на первичные и вторичные. Хотя расстройства фагоцитоза и дефекты системы комплемента также приводят к значительному снижению устойчивости организма к инфекциям и опухолевой патологии, однако формально иммунодефицитами они не считаются.

### *Первичные В-клеточные иммунодефициты*

Плазматические клетки, специализированные на синтезе одного из классов иммуноглобулинов, образуются из В-лимфоцитов, а последние развиваются из своих предшественников в костном мозге. При нарушениях костномозгового созревания и дифференцировки лимфоцитов возникают иммунодефициты, проявляющиеся нехваткой или грубыми нарушениями спектра синтезируемых иммуноглобулинов. Иммунитет, опосредуемый Т-лимфоцитами, при этом может быть относительно сохранен. Однако, из-за неполноценности регуляторных механизмов, реализуемых через иммуноглобулины, возникают дизрегуляторные заболевания. Больные, имеющие аномалии антителогенеза, имеют повышенную уязвимость при инфекциях, вызванных капсульными бактериями (стафилококки, стрептококки, пневмококки; менингококки и гонококки, и др.). Для В-клеточного иммунодефицита характерны рецидивирующие инфекции ЛОР-органов и дыхательной системы, а также заболевания кожи и желудочно-кишечного тракта.

Самым частым вариантом первичной недостаточности иммунного ответа у представителей европеоидной расы является дефицит IgA, выявляемый в 20% случаях у длительно и часто болеющих детей. Монголоиды подвержены этому заболеванию в 300 раз реже, а среди негроидов первичный дефицит IgA, практически не выявляется. Дефект синтеза IgA приводит к нарушению

ям нормальных соотношений других изотипов антител в крови, в частности, увеличивается содержание IgE и IgM. Избыток реагиновых иммуноглобулинов предрасполагает пациентов, в том числе детей, к анафилактическим реакциям, а также повышает риск развития бронхиальной астмы. Сочетание низкой концентрации антител с резко увеличенной фракцией IgM встречается только при наследственной патологии. Больные страдают бактериальными инфекциями и аутоиммунными нарушениями (гемолитическая анемия, нейтропения, тромбоцитопения), вследствие появления аутореактивных макроглобулинов. Изолированный дефицит IgM проявляется в виде тяжелых бактериальных поражений бронхолегочного аппарата, глаз, мозговых оболочек и ЛОР-органов, часто встречается сепсис.

Разнородная группа нарушений гуморального иммунитета, проявляющихся замедлением перехода зрелых В-лимфоцитов в плазматические клетки, получила название простого переменного иммунодефицита. Этот вид иммунопатологии обнаруживается в зрелом возрасте (старшие подростки или молодые взрослые) снижением концентрации антител всех классов. У больных часто возникают бактериальные инфекции и хронический лямблиоз кишечника, аутоиммунные заболевания, а также повышается риск возникновения опухолей лимфоидной ткани (лимфом).

#### *Первичные Т-клеточные иммунодефициты*

Т-клеточные иммунодефициты характеризуются снижением или отсутствием Т-клеточного иммунитета при сохранной функции В-лимфоцитов. Для этих иммунодефицитов характерна склонность к хронически прогрессирующему течению тяжелых инфекций, вызванных условно патогенными микроорганизмами и внутриклеточными паразитами (микобактерии, грибки, вирусы, простейшие), а также повышенный риск развития онкологических заболеваний и задержка физического развития.

Классическим изолированным нарушением тимусзависимого иммунитета является синдром Ди Джорджи – врожденная гипоплазия вилочковой железы. В результате эмбриопатии, возникшей в результате хромосомной аберрации, развиваются тяжелые нарушения органогенеза (двойная дуга аорты и декстрапозиция сердца) и нарушения обмена кальция. Пациенты страдают грибковыми заболеваниями внутренних органов (кандидозом и другие), туберкулезом и вирусными инфекциями.

#### *Смешанные первичные иммунодефициты*

Для полноценного иммунного ответа требуется кооперация Т-хелперов с В-клетками, поэтому любой тяжелый дефицит Т-клеток влечет за собой нарушения и гуморального иммунитета. Однако к смешанной группе принято относить лишь иммунодефицитные расстройства, при которых имеется выраженный сочетанный первичный дефицит и Т-лимфоцитов, и антител.

При тяжелом комбинированном иммунодефиците наблюдается полное отсутствие всех специфических иммунологических функций. Это самая тяжелая из всех форм врожденных первичных иммунодефицитов. Смешанная иммунологическая недостаточность менее тяжёлая, чем при ТКИД, встречается при таких первичных генетических расстройствах, как синдромы Вискотта-Олдрича, Иова и др. Иммунодефициты смешанного генеза наблюдаются у пациентов, страдающих болезнью Дауна, альбинизмом, миотонической дистрофией и другими редкими врождёнными аномалиями развития.

*Вторичные иммунодефициты* встречаются гораздо чаще, чем первичные. Основными причинами вторичной иммунологической недостаточности являются патогенные воздействия на систему иммунитета инфекционных (герпес, гепатит, корь, мононуклеоз, микобактериозы, сифилис) и неинфекционных факторов (ионизирующее излучение, химические соединения, лекарства – цитостатики), а также аутоиммунные процессы и злокачественные заболевания (миеломная болезнь, лимфолейкоз и др.). Вторичный иммунодефицит возникает вследствие избыточного выведения из организма иммуноглобулинов при заболеваниях почек (нефротический синдром), печёночной недостаточности, а также при массивной потере лимфы или плазмы (обширные ожоги, тяжелая травма) или угнетении синтеза иммунных белков в костном мозге при эндогенной интоксикации (почечная недостаточность и другие). Иммунодефицит может возникнуть при голодании или диете, неполноценной по белку, незаменимым аминокислотам, витаминам и микроэлементам (железо, цинк).

Особую актуальность среди вторичных иммунодефицитов представляет широко распространенный и чрезвычайно опасный синдром приобретённого иммунодефицита, вызываемый вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ).

### **ВИЧ-инфекция и СПИД**

Первые сообщения о новой болезни, обнаруженной всего у нескольких пациентов, появились в США в июне 1981 г. В течение последующих 10 лет инфекция уже распространилась по всей планете. К началу 2009 г. по официальной статистике в мире зарегистрировано около 50 миллионов ВИЧ-инфицированных пациентов и больных СПИД. В ближайшие годы от начала эпидемии свыше 90% больных были мужчины, а в настоящее время соотношение случаев заболеваний между мужчинами и женщинами выровнялось до 1:1.

Наибольшее распространение болезнь имеет в странах тропической Африки. Быстрый прогресс эпидемии ВИЧ наблюдается в Индии и странах Юго-Восточной Азии. В странах европейского сообщества вирусом заражено более полумиллиона человек, но наибольшее число случаев СПИД приходится на Францию. Одним из последних регионов, куда распространился ВИЧ, явилась Россия. В Российской Федерации в 2010 г. официально зарегистри-

ровано более 500000 случаев заражения ВИЧ-инфекцией, но полагают, что фактическое число заболевших намного больше. Темпы роста СПИД в России превышают аналогичные показатели в африканских странах. К настоящему времени всего в мире от СПИДа умерло свыше 30 миллионов ВИЧ-инфицированных человек.

СПИД – это иммунодефицит, болезнь, окончательный этап развития ВИЧ-инфекции. Именно на этой стадии у больных появляются тяжелые заболевания, которые в итоге заканчиваются смертельным исходом.

Причиной ВИЧ-инфекции являются РНК-вирусы (ВИЧ-1, ВИЧ-2) из семейства ретровирусов, подсемейства лентивирусов. Благодаря специфическому белку вирус соединяется с мембранной молекулой CD4 и проникает в Т-лимфоциты хелперы и в макрофаги. Обратная транскриптаза копирует в виде ДНК геном вируса, а интегразы позволяют копии вирусной программы встроиться в геном хозяйских клеток. Активация зараженных лимфоцитов и макрофагов способствует синтезу и сборке компонентов новых вирусов.

Источником инфекции является больной человек на всех стадиях инфекционного процесса ВИЧ. Вирус находится в крови, сперме, влагалищном секрете, материнском молоке и в слюне. Однако инфекция передаётся только половым путём, парентерально, трансплацентарно и через материнское молоко. К компонентам крови, которые не являются переносчиками вируса, относятся иммуноглобулины, альбумин и антитромбин. Группу риска составляют гомо- и бисексуальные мужчины, наркоманы, реципиенты крови, трансплантируемых органов и больные гемофилией.

В течении ВИЧ-инфекции выделяют острый период развития инфекции, бессимптомный период заболевания, а также стадию развития симптомокомплекса приобретенного иммунодефицита (СПИД).

В ближайший период после заражения ВИЧ наблюдается выраженная вирусемия, характеризующаяся появлением вирионов в крови и ростом содержания лимфокинов, а также активацией клеток иммунной системы. На протяжении первых 6 месяцев в организме формируются антитела к вирусу. В абсолютном большинстве случаев заражения они не способны остановить инфекцию, но благодаря их наличию возможна иммунологическая диагностика ВИЧ. Типичной клинической картиной острой ВИЧ-инфекции в 50–70% случаев является гриппоподобный синдром: общее недомогание, увеличение лимфатических узлов, лихорадка, боли в мышцах.

ВИЧ эффективно инфицирует макрофаги, в них он развивается и разносится по организму, но клинические проявления острой инфекции исчезают. В зависимости от дозы полученного при заражении вируса, исходного здоровья и образа жизни пациента скрытый бессимптомный период болезни продолжается от 2 до 12 лет.

В этом периоде заболевания прогрессивно снижаются число и функциональная активность CD4-положительных лимфоцитов. Однако только

20% лимфоцитов погибает вследствие инфицирования клеток вирусом, а остальные лимфоциты гибнут, не будучи инфицированными, по механизму апоптоза, вызванного белком вируса. При Т-хелперной недостаточности эффективность воздействия В-лимфоцитов по отношению антигенов вирусов снижается, но клетки продолжают усиленно продуцировать антитела и цитокины. В результате появляется избыток IgM низкой аффинности и провоспалительный ИЛ-6, а также ФНО- $\alpha$ . Макрофагальные функции, включая представление антигена и продукцию монокинов, также подавляются. Однако под влиянием ФНО- $\alpha$ , в избытке продуцируемого макрофагами и тучными клетками, репликация ВИЧ резко усиливается, а эффективность натуральных киллеров, лишенных Т-хелперной поддержки, снижается.

Когда число CD4-лимфоцитов становится меньше, чем 200 клеток на микролитр плазмы, развивается симптомокомплекс СПИД. У больных СПИД резко усиливаются процессы катаболизма, наблюдается кахексия, повышается восприимчивость организма к инфекции, возникают тяжелые грибковые поражения, сначала кожи, а затем и внутренних органов. Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями являются пневмония, кандидамикоз пищевода, бронхов, легочный туберкулез, атипичные микобактериозы и герпетическая инфекция. СПИД может продолжаться от 2 до 4 лет.

В 7% случаев СПИД выявляется образование, схожее с саркомой Капоши. На самом деле это образование представляет собой реактивную гиперплазию сосудистых эндотелиальных и гладкомышечных клеток. Патогенез клеточной пролиферации этого образования связан с действием вирусного ростового фактора Tat и паракринных цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1- $\alpha$ , основного фактора роста фибробластов и онкостатина М) на сосудистые клетки. Вместе с тем, СПИД сопровождается увеличением частоты возникновения истинных злокачественных опухолей (неоплазм) – у мужчин наблюдается необычно высокая встречаемость В-лимфом в головном мозге, а у женщин – рака шейки матки.

Общие принципы коррекции иммунодефицитов:

1. Химиотерапия и профилактика.
2. Заместительная терапия.
3. Трансплантация вилочковой железы и применение препаратов, полученных из нее (тимозин).
4. Введение препаратов, получаемых из лимфоидной ткани.

---

---

## РАЗДЕЛ II. ЧАСТНАЯ ПАТОЛОГИЯ

### ГЛАВА 6. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

#### 6.1. Факторы, влияющие на диффузионную способность легких.

**Этиология и патогенез основных заболеваний органов дыхания.**

#### 6.2. Патология системы внешнего дыхания

#### 6.3. Типы нарушения дыхания

#### 6.1. Факторы, влияющие на диффузионную способность легких. Этиология и патогенез основных заболеваний органов дыхания

*Диффузионная способность легких возрастает в следующих случаях:*

- при увеличении размеров тела (веса, роста, площади поверхности);
- при увеличении объема легких;
- во время физической нагрузки;
- при увеличении альвеолярного  $p\text{CO}_2$ ;
- по мере взросления организма (до 20-летнего возраста);
- в положении лежа на спине.

*Диффузионная способность легких снижается в следующих ситуациях:*

- при повышении альвеолярного  $p\text{O}_2$ ;
- при увеличении возраста (после 20 лет);
- при увеличении толщины альвеолярно-капиллярной мембраны и молекулярной массы газа;
- при большинстве заболеваний легких.

Так, диффузионная способность легких снижается *при хронических obstructивных заболеваниях легких*. Ее снижение связано с уменьшением как площади поверхности альвеолярно-капиллярного контакта, так и объема капиллярной крови.

Диффузионная способность легких также снижается *при заболеваниях, сопровождающихся повреждением паренхимы легких* и характеризующихся рестриктивными расстройствами дыхания. Ее снижение обусловлено интерстициальным отеком, фиброзом легких и деструкцией их капилляров. В результате увеличивается диффузионное расстояние, утрачиваются капилляры, и снижается объем капиллярной крови, т.е. нарушается баланс между процессами альвеолярно-капиллярной диффузии и капиллярной перфузии.

#### **Этиология основных заболеваний органов дыхания**

Возбудителями заболеваний системы внешнего дыхания являются бактерии (пневмококки, стрептококки, стафилококки), вирусы (аденовирусы, ви-

русы гриппа, кори, ветряной оспы), риккетсии, простейшие, грибы. Тяжелое течение вызывают внутриклеточные возбудители (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* и др.). Кроме того, причиной могут стать травмы, попавшие в воздухоносные пути инородные тела, аллергены, опухолевые клетки, курение. Нарушения внешнего дыхания могут быть связаны с подавлением механизмов защиты и повреждением носоглотки, воздухоносных путей и альвеолярных структур.

Принципы классификации бронхолегочных заболеваний учитывают клиническое течение, этиологию, патогенез, морфологические и функциональные изменения, преимущественную локализацию процесса.

**По клиническому течению выделяют** острые и хронические заболевания легких.

**По преимущественному поражению отделов системы дыхания** различают расстройства воздухопроводящих путей (бронхит, бронхиальная астма, ХОБЛ) и респираторных структур легких (альвеолиты, пневмония, пневмосклероз).

**По этиологии** в зависимости от патогенных факторов эндогенного и экзогенного происхождения.

**По преимущественному нарушению процессов, протекающих в легких:**

- нарушение вентиляции (гипо- или гипервентиляция);
- нарушение легочного кровотока (ишемия или переполнение застойной кровью сосудов легких);
- нарушение альвеолокапиллярной диффузии газов;
- нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения;
- смешанные формы.

**По происхождению:**

- наследственно обусловленные (муковисцидоз);
- врожденные (атрезия бронхов);
- приобретенные (пневмония).

**По патогенезу** нарушения функций дыхания:

- легочные (связанными с поражением самих легких);
- внелегочные (подвижности грудной клетки, кровообращения и др.).

**По нарушению газового состава крови и тканей** заболевания разделяются на протекающие:

- с гипоксемией и гиперкапнией;
- гипоксемией и нормо- или гипокапнией;
- с гиперкапнией и без гипоксии.

**Изменения основных функциональных показателей дыхания при обструктивных и рестриктивных расстройствах**

Для оценки вентиляционной способности легких, а также решения вопроса, по какому типу (обструктивному или рестриктивному) развивается



дыхательная недостаточность, в клинической практике исследуют различные функциональные показатели, измеряемые при помощи спирометрии (статические показатели) или пневмотахометрии (динамические показатели).

*Основные показатели спирометрии:*

- дыхательный объем (ДО) – инспираторный объем во время спокойного дыхания;
- резервный объем вдоха – (РО вд.) максимальный объем воздуха, который способен вдохнуть испытуемый после спокойного вдоха;
- жизненная емкость легких (ЖЕЛ) – максимальный объем воздуха, который можно вдохнуть или выдохнуть;
- остаточный объем (ОО) – количество воздуха, которое остается в легких даже после максимального выдоха;
- общая емкость легких (ОЕЛ) – сумма ЖЕЛ и ОО;
- функциональная остаточная емкость (ФОЕ) – объем воздуха в легких в состоянии покоя по окончании обычного выдоха.

*Динамические показатели системы дыхания:*

- частота дыхания в минуту (ЧД);
- дыхательный ритм (ДР);
- минутный объем дыхания (МОД) – произведение ДО и ЧД;
- максимальная вентиляция легких (МВЛ) – произведение ЖЕЛ и форсированной частоты дыхания;
- объем форсированного выдоха за секунду (ОФВ<sub>1</sub>), выражаемый в процентах по отношению к форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ);
- форсированный экспираторный поток воздуха между 25% и 75% форсированной жизненной емкости легких (ФЭП 25-75%), позволяющий оценивать среднюю объемную скорость воздушного потока.

Для гиповентиляции обструктивного типа характерно снижение динамических объемов легких – ОФВ<sub>1</sub> и МВЛ. Эти изменения могут быть использованы в качестве простейших функциональных тестов для установления нарушений бронхиальной проходимости в случае сохранения существенно неизменных статических объемов легких: ДО, ООЛ, ЖЕЛ.

Основное место в клинической практике в целях определения нарушений бронхиальной проходимости занимает форсированная спирометрия. Для ее осуществления необходимо определить два показателя: объем односекундного форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>) и ЖЕЛ.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования свидетельствуют о том, что в наибольшей зависимости от прилагаемого усилия для осуществления выдоха находится скорость воздушного потока в начале форсированного выдоха. Именно поэтому принято определять объем воздуха, выдыхаемого за первую секунду форсированного выдоха (ОФВ<sub>1</sub>). Этот показатель часто выражают в процентах по отношению к ЖЕЛ (т.е. ОФВ<sub>1</sub>/

ЖЕЛ) – так называемый индекс Тиффно. Снижение этого отношения до величины 70% и менее однозначно свидетельствует о нарушении проходимости дыхательных путей.

Для гиповентиляции рестриктивного типа характерно уменьшение ООЛ, ЖЕЛ, а также других легочных объемов и емкостей. Наибольшую диагностическую ценность для выявления рестриктивных расстройств имеет измерение ЖЕЛ. По уменьшению ЖЕЛ определяют степень выраженности рестриктивных нарушений, так как этот показатель непосредственно характеризует пределы возможного расправления легких.

### **Нарушение вентиляционно-перфузионных отношений**

В норме величина вентиляционно-перфузионного отношения (ВПО) равна 0,8-1,0. У здоровых людей этот показатель отражает адекватность минутного объема альвеолярной вентиляции ( $V$ ) минутному объему кровотока ( $Q$ ) в легких, т.е.  $V/Q = 0,8-1,0$ .

В условиях патологии легочная вентиляция может не соответствовать легочной гемодинамике, как на уровне целого легкого, так и на уровне долей, сегментов, долек или групп альвеол.

Это различие усиливается при изменении сил гравитации, анатомических и биохимических особенностей отдельных функциональных легочных единиц – ацинусов (одна единица, состоящая примерно из 100 альвеолярных ходов и 2000 альвеол, включает объем легких, равный около 20 мкл), а также при изменении транспульмонального давления.

В гиповентилируемых участках легких кровотоки обычно уменьшаются вследствие возникающей в них гипоксической и гиперкапнической вазоконстрикции. В участках со сниженным (по отношению к вентиляции) кровотоком гипоксическая бронхоконстрикция вызывает уменьшение вентиляции.

Уменьшение ВПО  $< 0,8$  обнаруживают при локальной альвеолярной гиповентиляции, вызванной:

- 1) расстройствами обструктивного типа (закупорка дыхательных путей);
- 2) нарушениями эластичности легочной ткани;
- 3) деформацией грудной клетки;
- 4) легочно-плевральными сращениями;
- 5) односторонним параличом диафрагмальной мышцы;
- 6) парадоксальным или маятникообразным дыханием и т.д.

Увеличение ВПО  $> 1,0$  отмечают при усиленном выведении из организма  $CO_2$ , завершающимся развитием гипоксии. Это происходит при:

- 1) сужении, закупорке тромбами, эмболами, облитерации и/или спазме сосудов системы легочной артерии;
- 2) уменьшении кровотока через метаболические (обменные) капилляры;
- 3) увеличении кровотока через внутрилегочные шунтовые (артериоло-венульные) сосуды.

Шунтирование может возникать и усиливаться при формировании альвеоловаскулярных и бронхо-васкулярных рефлексов. Регионарные нарушения альвеолярной вентиляции и кровотока в обменных капиллярах можно выявить с помощью радиоизотопных методов исследования.

### **Нарушение диффузии газов через альвеолярно-капиллярные мембраны**

Наряду с механическими свойствами воздухоносных путей и легочной паренхимы, определяющими движение газа в альвеолы и обратно, решающий процесс для обеспечения тканевого метаболизма – газообмен через альвеолярно-капиллярную мембрану, т.е. *диффузионная способность легких* (скорость, с которой газ проходит через эту мембрану).

Движение газа через альвеолярно-капиллярную мембрану происходит путем диффузии.

Согласно закону Фика, представленного следующим уравнением:

$$V = (\Delta P \times S \times D) / L,$$

где скорость диффузии через мембрану ( $V$ ) зависит от разницы содержания газа по обе стороны диффузионной мембраны ( $\Delta P$ , равной  $P_1 - P_2$ ), площади поверхности мембраны ( $S$ ), ее толщины ( $L$ ) и константы диффузии ( $D$ ). Величина  $D$  определяется растворимостью газа в диффузионной мембране ( $a$ ), толщиной этой мембраны ( $L$ ) и молекулярным весом диффундируемого газа ( $M$ ).

Таким образом, согласно закону Фика, скорость диффузии газа возрастает с увеличением:

- 1) площади поверхности диффундируемой альвеолярно-капиллярной мембраны;
- 2) растворимости газа в мембране;
- 3) градиента давления газа по обе стороны мембраны;

с уменьшением:

- 1) толщины диффундируемой альвеолярно-капиллярной мембраны;
- 2) молекулярного веса диффундируемого газа.

## **6.2. Патология системы внешнего дыхания**

### **Расстройства регуляции вентиляции легких**

#### **Патология дыхательного центра**

Дыхательный центр представляет собой совокупность нескольких групп нервных клеток (нейронов), расположенных в разных отделах центральной нервной системы, преимущественно в ретикулярной формации продолговатого мозга. Постоянная координированная ритмическая активность этих нейронов обеспечивает возникновение дыхательных движений и их регуляцию в соответствии с возникающими в организме изменениями.

Согласно «трансформаторной теории» (Ойлер К., Кларк Ф., Бредли Г., 1987) под влиянием хеморецептивной стимуляции возбуждается определен-

ная группа, ответственная за формирование центральной инспираторной активности, зависящая, главным образом, от напряжения  $\text{CO}_2$  в ликворе. Одновременно возбуждается другая группа нейронов, активность которой, достигнув определенной величины (порога), затормаживает и выключает центральную инспираторную активность. Переходу вдоха в выдох способствуют рецепторы растяжения легких. Из пневмотаксического центра варолиева моста поступают регулирующие сигналы, устанавливающие более плавный переход между инспираторной и экспираторной фазами.

Расстройства центральной регуляции дыхания возникают в основном вследствие нарушений функций дыхательного центра в виде дефицита возбуждающей афферентации от хеморецепторов, что приводит к периодическим формам дыхания (типа Чейна-Стокса, Биотта) или избытка возбуждающей афферентации, что характеризуется развитием тахипноэ – полипноэ (очень частого и поверхностного дыхания). Избыток тормозной афферентации активности дыхательного центра включается при раздражении слизистой оболочки верхних дыхательных путей в условиях развития острого респираторного заболевания воспалительного характера через возбуждение окончаний тройничного нерва и может вызывать повышение системного АД, брадикардию и даже кратковременное прекращение сердечных сокращений. Торможение дыхания происходит при травмах грудной клетки, межреберной невралгии, нейромиеозитах и т.д. Хаотическая афферентация возникает при инфаркте миокарда, интоксикациях, перитоните и т.д. Для нее характерны сменяющие друг друга тормозные и возбуждающие формы афферентных воздействий. При этом на входы дыхательного центра поступает либо возбуждающая (через супрапонтинные структуры), либо тормозная (через постинспираторные нейроны) афферентация. Характер дыхания – нестабильный, эмоционально окрашенный вид – от приступов удушья до гипервентиляционных эпизодов (диспноэтическое дыхание) в виде глубокого учащенного дыхания Куссмауля. Оно возникает при диабетической коме и других отравлениях, приводящих к терминальным состояниям. Нарушение афферентации в легких возможно при параличе ядер блуждающего нерва, передозировке холинолитических препаратов, опухолях средостения, уменьшения притекающих к дыхательному центру импульсов после двухсторонней ваготомии или вагосимпатической блокаде и появлении так называемой вагусной одышки.

Изменения может быть обусловлено опухолями, отеком, гипоксией головного мозга, кровоизлияниями в мозг и т.д. При разрушении бульбарной части дыхание останавливается. При разрушении ядер ствола мозга, расположенных непосредственно над продолговатым мозгом, возникает гаспинг-дыхание – агональный тип дыхания, характеризуется редкими, убывающими по силе вдохами («вздохами»), сменяющимися быстрыми выдохами и далее прерывающиеся остановками дыхания.

Апнейстическое дыхание возникает при повреждении ядер нижней трети

варолиева моста и возникает при хронических анемиях, гипоксии и интоксикации ЦНС при ботулизме, передозировке наркотиков, отравлении фосфорорганическими соединениями.

Нарушения проведения сигналов от мотонейронов спинного мозга к респираторным мышцам приводит к грубым нарушениям деятельности дыхательных мышц (главным образом межреберных и диафрагмы), сопровождающимся развитием альвеолярной гиповентиляции.

### **Миогенные расстройства дыхания**

Возникают при поражениях проводящих путей спинного мозга, мотонейронов и нервов, иннервирующих респираторные мышцы, при расстройствах нервно-мышечной проводимости. Альвеолярная гиповентиляция миогенного происхождения может быть и у практически здоровых людей с недостаточно развитой дыхательной мускулатурой в условиях выполнения ими значительной физической нагрузки. Тяжелая степень альвеолярной гиповентиляции может возникать при воспалительных процессах в дыхательных мышцах, сопровождающихся мышечной слабостью и миалгией.

### **Нарушения функции верхних дыхательных путей гортани и трахеи**

Длительные расстройства носового дыхания, возникающие, например, при хроническом насморке, заключаются в повышенном отделении слизи железами носовой полости и набухании слизистой оболочки. В результате этого вдыхаемый воздух не согревается, не увлажняется и не очищается в носовой полости, что способствует возникновению заболеваний (например, бронхиты).

При стенозе верхних дыхательных путей затрудняется преимущественно вдох, а при спазме бронхиол – выдох.

Нарушение нормального функционирования полости носа играет важную роль в осуществлении акта дыхания, так как раздражение рецепторов вдыхаемым воздухом приводит к усилению функции дыхательной мускулатуры. Затруднение носового дыхания приводит к застою крови в сосудах головы, нарушению сна, снижению работоспособности, уменьшению глубины дыхательных движений, минутного объема дыхания и жизненной емкости легких.

Чрезмерное отделение секрета, разбухание слизистой оболочки носа, полипы и пр. нарушают нормальный ритм дыхания.

Раздражение рецепторов слизистой оболочки носа вызывает **чихательный рефлекс**, который в обычных условиях является защитной реакцией организма и способствует очищению дыхательных путей.

Однако, при воспалениях (например, аллергических ринитах) или раздражении слизистой оболочки носа активными веществами может возникнуть длительное чихание, которое приводит к повышению внутригрудного давления, нарушению ритма дыхания, уменьшению притока крови к правому желудочку сердца.

При отложении экссудата (дифтерия), отеке, опухолях гортани, спазме голосовой щели, инспирации инородных тел наблюдается сужение просвета гортани и трахеи, но нарушения газообмена могут быть компенсированы благодаря усилению дыхания. Однако при резко выраженном сужении наступает гиповентиляция и расстройства газообмена, что в ряде случаев вызывает полную непроходимость для воздуха и смерть от асфиксии.

**Асфиксия** – состояние, характеризующееся недостаточным поступлением в ткани кислорода и накоплением в них углекислоты. Возникает при удушье, утоплении, отеке гортани и легких, аспирации инородных тел и пр.

Выделяют следующие периоды асфиксии.

I период – углубленное и учащенное дыхание с удлиненным вдохом – инспираторная одышка, когда происходит накопление в крови  $\text{CO}_2$  и содержания  $\text{O}_2$ , что приводит к возбуждению дыхательного и сосудодвигательного центров. Происходит учащение ЧСС и повышение артериального давления. Далее дыхание замедляется и возникает экспираторная одышка. Фиксируется потеря сознания и появление общих клонических судорог.

II период – замедление дыхания и кратковременная его остановка, снижение артериального давления, замедление сердечной деятельности, которое возникает из-за раздражения центра блуждающих нервов и понижения возбудимости дыхательного центра из-за накопления в крови  $\text{CO}_2$ .

III период характеризуется истощением нервных центров и угасанием рефлексов, расширением зрачков, расслаблением мышц, падением АД, сердечные сокращения становятся редкими и сильными, возникновением терминального дыхания, а затем полным его прекращением.

**Кашлевой рефлекс** способствует очистке дыхательных путей как от инородных тел (пыль, цветочная пыльца, бактерии и т. п.), попавших извне, так и от эндогенно образовавшихся продуктов (слизь, гной, кровь, продукты тканевого распада). Происходит глубокий вдох, после которого возникает серия толчкообразных сокращений дыхательной мускулатуры, в результате чего инородные тела, секрет или жидкость вследствие высокой скорости возникающего при кашле потока воздуха выбрасываются в ротовую полость. Рефлекс начинается с раздражения чувствительных окончаний (рецепторов) блуждающего нерва и его ветвей в слизистой оболочке задней стенки глотки, гортани, трахеи, бронхов. Далее раздражение передается по чувствительным волокнам гортанных и блуждающих нервов в область кашлевого центра в продолговатом мозге.

В возникновении кашля возможны корковые механизмы (нервный кашель при волнении и т. д.).

Кашель может иметь происхождение, не связанное с дыхательными путями и легкими, как, например, при рефлюкс-эзофагите или при раздражении наружного слухового прохода.

Кашель может приводить к развитию патологических процессов, так как

при кашлевом рефлексе значительно повышается внутрилегочное давление, что при хроническом кашле может привести к развитию эмфиземы легких.

Заглатывание мокроты может приводить к проникновению микробов в желудочно-кишечный тракт и дальнейшему прогрессированию инфекционного процесса (например, при заглатывании мокроты, содержащей личинки аскарид). Длительные приступы кашля субъективно крайне неприятны для больного. Вследствие повышения внутригрудного давления, уменьшении ударного объема сердца и снижении венозного возврата к сердцу кашель может приводить к потере сознания.

### **Бронхоспазм и нарушение функции бронхов и бронхиол**

Повышение чувствительности и реактивности бронхов лежит в основе бронхоспазма – сужения просвета бронхов и бронхиол вследствие спастического сокращения мышц бронхиальной стенки, вследствие чего изменяется просвет между бронхиолами и бронхами.

Проявляется обструктивными нарушениями вентиляции, которые могут быть обусловлены рядом причин: спазмом бронхов, отечно-воспалительными изменениями бронхиального дерева, гиперсекрецией бронхиальных желез со скоплением в просвете бронхов патологического содержимого, коллапсом мелких бронхов при утрате легкими эластических свойств, эмфиземой легких и др. Неспецифическая гиперреактивность бронхов связана с усиленным влиянием регулятора парасимпатической нервной системы – ацетилхолина и с дисфункцией адренергического звена регуляции: повышением чувствительности альфа- и снижением чувствительности бета-адренорецепторов. Важнейшим фактором формирования бронхиальной гиперреактивности считают воспаление, развивающееся в результате действия инфекционных и физико-химических агентов (пыльцы растений и компонентов дыма). Ведущее место в реализации механизмов бронхиальной гиперреактивности принадлежит функции тучных клеток, которые осуществляют выработку и выделение медиаторов воспаления и бронхоконстрикции: гистамина, нейтральных протеаз, факторов хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов, простагландинов, лейкотриенов, фактора активации тромбоцитов и др. Клеточные и субклеточные механизмы бронхоспазма заключаются в изменении соотношения внутриклеточных нуклеотидов: циклического 3',5'-АМФ и циклического 3',5'-гуанозинмонофосфата за счет увеличения последнего. Важным патогенетическим механизмом бронхоспазма может быть повышение содержания ионов кальция внутри клетки.

При функциональном исследовании легких выявляют снижение скоростных показателей (ОФВ<sub>1</sub>, МВЛ, индекса Тиффно).

Выделяют бронхоспазм:

– локальный – спастическое сокращение мышц отдельных бронхов, которое чаще вызывается локальным раздражением, например, инородным телом;

- диффузный – распространенное спастическое сужение бронхов, чаще мелкого калибра, которое наблюдается при бронхиальной астме и хроническом обструктивном бронхите, что характеризуется развитием дыхательной недостаточности, гипоксии, гиперкапнии, усиливающих, в свою очередь, бронхоспазм;
- тотальный – резкий одномоментный спазм бронхов всех генераций, который чаще бывает при астматическом статусе, в результате чего самостоятельное дыхание практически невозможно из-за неэффективности усилия дыхательных мышц, что требует проведение ИВЛ.

Клинически бронхоспазм проявляется следующими симптомами:

- острая нехватка воздуха, чувство паники, страха, тяжести в груди;
- вдох обычно короткий, чувство невозможности вдохнуть полными легкими, выдох громкий, со свистом, который слышно на расстоянии;
- сухой кашель без мокроты, который может нарастать до приступов удушья, когда невозможно откашляться, иногда появляется густая мокрота. Больной интуитивно принимает наиболее удобную позу для облегчения дыхания, обычно сидя, опираясь на руки, подав тело вперед, наклонив голову вниз и втянув ее в плечи. Иногда даже принимают положение вниз головой, например, свесившись с кровати или дивана;
- цвет лица становится бледным, под глазами появляются синие круги, при вдохе крылья носа втягиваются, потому что вдох дается с трудом, также выпячиваются реберные дуги.
- хрипы на выдохе, громкие, свистящие.

### **Бронхиальная астма**

Бронхиальная астма (БА) – гетерогенное заболевание, характеризующееся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.

При **бронхиальной астме** в результате сужения просвета бронхов (бронхоспазм, гиперсекреция слизистых желез, отек слизистой оболочки) нарастает сопротивление движению воздушной струи. При этом особенно затрудняется и удлиняется акт выдоха, возникает экспираторная одышка. Механическая работа легких значительно увеличивается.

Факторы риска для БА могут быть подразделены на *внутренние факторы* (или врожденные характеристики организма), которые обуславливают предрасположенность человека к развитию БА или защищают от нее, и *внешние факторы*, которые вызывают начало заболевания или развитие БА у предрасположенных к этому людей, приводят к обострению БА и/или длительному сохранению симптомов болезни.

Внутренние факторы – это биологические дефекты иммунной, эндокринной систем, вегетативной нервной системы, чувствительности и реактивно-



сти бронхов, мукоцилиарного клиренса, эндотелия сосудов легких, системы быстрого реагирования (тучные клетки и др.), метаболизма арахидоновой кислоты и т.д.

Внешние факторы, способствующие клинической реализации биологических дефектов, включают:

- аллергены (пыльцевые, пылевые, пищевые, лекарственные, производственные, аллергены клещей, насекомых, животных и пр.);
- инфекцию (вирусы, грибы, некоторые виды бактерий);
- механические и химические раздражители (металлическая, древесная, силикатная, хлопковая пыль; пары кислот, щелочей; дымы и пр.);
- метеорологические и физико-химические факторы (изменение температуры и влажности воздуха, колебания барометрического давления, магнитного поля земли, физические усилия и пр.);
- стрессовые нервно-психические воздействия и физическую нагрузку;
- фармакологические воздействия (бета-адреноблокаторы, нестероидные противовоспалительные препараты и т.д.).

Как правило, при БА, у одного и того же больного можно заподозрить или выявить сочетание нескольких этиологических факторов.

**Патогенез.** Исследования последних десятилетий позволили изменить взгляды на БА, охарактеризовать ее как самостоятельную нозологическую форму – хроническое аллергическое заболевание с наследственным предрасположением. У большинства больных имеет место аллергическая форма БА. Вопрос о неаллергической форме заболевания остается предметом научных дискуссий.

Патогенез бронхиальной астмы определяют следующие факторы, связанные с нарушениями отдельных функций клеток и органов:

1. **Генетическая предрасположенность к развитию БА.** Существуют научные данные того, что БА является наследственным заболеванием. Большое количество исследований продемонстрировали более высокий уровень распространенности БА и связанного с БА фенотипа у детей, чьи родители страдают БА. Несмотря на интенсивные усилия и возможности молекулярной биологии и генетики, конкретные гены, вовлеченные в наследственность атопии или БА, не идентифицированы. Результаты некоторых исследований предоставили подтверждение того, что в патогенез БА могут быть включены многие гены, а также идентифицированы хромосомные зоны, вероятно, укрывающие гены, определяющие предрасположенность к БА.

2. **Атопия.** Определяется как способность организма к выработке повышенного количества IgE в ответ на воздействие аллергенов окружающей среды и выявляется по возрастанию уровня общего или специфического IgE в сыворотке, положительным результатам кожного теста со стандартизированными аллергенами, наиболее распространенными в соответствующей географической зоне. Атопия является наиболее важным внутренним фактором,

предрасполагающим людей к развитию БА. В популяционных эпидемиологических исследованиях было показано, что 50% случаев БА имеет отношение к атопии. Связь между аллергической сенсibilизацией и БА зависит от возраста. Так, большинство детей, у которых гиперчувствительность к аэроаллергенам проявилась в первые 3 года жизни, в дальнейшем болеют БА, в то время как у детей, у которых гиперчувствительность проявилась после 8-10 летнего возраста, риск развития БА ненамного выше, чем у несенсибилизированных детей.

**3. Гиперреактивность дыхательных путей.** Это состояние, при котором просвет бронхов сужается слишком мощно в ответ на провоцирующие вещества, имеет наследственный компонент и тесно связано с уровнем IgE в сыворотке и воспалением дыхательных путей. Тенденция к выработке повышенного количества общего IgE в сыворотке наследуется совместно с гиперреактивностью дыхательных путей; контролируемая геном гиперреактивность дыхательных путей располагается рядом с ключевой точкой, которая регулирует уровни IgE в сыворотке и располагается в хромосоме 5q.

**4. Факторы, которые вызывают обострение БА или способствуют персистенции симптомов.** Триггеры – это факторы риска, которые вызывают обострение БА путем стимуляции воспаления и /или провоцирования острого бронхоспазма. У каждого индивидуума в каждое конкретное время триггерами могут быть разные факторы, к которым уже сенсибилизированы дыхательные пути пациента с БА. К триггерам относят также воздействие аэрополлютантов, респираторной инфекции, физической нагрузки и гипервентиляции, погодных изменений, двуокиси серы, пищи, пищевые добавки и лекарств, чрезмерных эмоциональных нагрузок, холодного воздуха, раздражающих газов.

В патогенезе аспиринового варианта БА придается значение способности НПВС и ацетилсалициловой кислоты изменять метаболизм арахидоновой кислоты, специфическим образом ингибируя синтез простагландинов. Следствием этого является шунтирование метаболизма арахидоновой кислоты в сторону большего образования лейкотриенов, которые вызывают выраженное и стойкое сокращение гладкой мускулатуры бронхов, отек и клеточную инфильтрацию слизистой оболочки бронхиального дерева, а также гиперсекрецию слизи.

Определение степени тяжести бронхиальной астмы.

Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести на основании клинической картины до начала терапии (2016).

При определении степени тяжести достаточно наличия одного из признаков тяжести: больной должен быть отнесен к самой тяжелой степени, при которой встречается какой-либо признак.

**СТУПЕНЬ 1:** Интермиттирующая бронхиальная астма

- Симптомы реже 1 раза в неделю

- Короткие обострения
- Ночные симптомы не чаще двух раз в месяц
- ОФВ1 или ПСВ  $\geq 80\%$  от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ1  $< 20\%$

СТУПЕНЬ 2: Легкая персистирующая бронхиальная астма

- Симптомы чаще 1 раза в неделю, но реже 1 раза в день
- Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон
- Ночные симптомы чаще двух раз в месяц
- ОФВ1 или ПСВ  $\geq 80\%$  от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ1 20-30%

СТУПЕНЬ 3: Персистирующая бронхиальная астма средней тяжести

- Ежедневные симптомы
- Обострения могут приводить к ограничению физической активности и нарушению сна
- Ночные симптомы чаще 1 раза в неделю
- Ежедневное использование ингаляционных  $\beta_2$ -агонистов короткого действия
- ОФВ1 или ПСВ 60-80% от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ1  $> 30\%$

СТУПЕНЬ 4: Тяжелая персистирующая бронхиальная астма

- Ежедневные симптомы
- Частые обострения
- Частые ночные симптомы
- Ограничение физической активности
- ОФВ1 или ПСВ  $\leq 60\%$  от должного
- Разброс ПСВ или ОФВ1  $> 30\%$

Жизнеугрожающим состоянием для больного БА является астматический статус.

**Астматический статус** –это обострение астмы, при котором расширяющие бронхи и устраняющие диспноэ средства становятся неэффективными. Чаще всего причинами его служат:

- бесконтрольный прием симпатомиметических и кортикостероидных препаратов, резкое прерывание длительно проводимой кортикостероидной терапии;
- обострение хронического и острого воспалительного процесса трахеобронхиального дерева;
- неудачно проведенная специфическая гипосенсибилизация;
- злоупотребление снотворными и седативными средствами.

Критерии астматического статуса:

- прогрессирующее нарушение дренажной функции бронхов;
- развернутая клиническая картина удушья, которая может осложняться легочной обструкцией, гипоксемической комой, острым легочным сердцем;

- ▶ резистентность к симпатомиметическим и бронхолитическим препаратам;
- ▶ гиперкапния;
- ▶ гипоксия тканей.

При увеличении давления в просвете дыхательных путей и альвеолах, обусловленном обструктивными расстройствами альвеолярной вентиляции, растет возбуждение медленно адаптирующихся рецепторов. Следствием активации данных механорецепторов является увеличение продолжительности выдоха. В начальной стадии развития астматического статуса тенденция снижения частоты дыхательных движений, связанная с активацией медленно адаптирующихся рецепторов, противостоит тенденции тахипноэ в ответ на возбуждение периферических хеморецепторов под действием артериальной гипоксемии. При этом респираторный алкалоз начальной стадии обострения бронхиальной астмы снижает активацию инспираторных нейронов дыхательного центра в ответ на возбуждение центральных хеморецепторов.

По мере прогрессирования астматического статуса респираторный алкалоз подвергается обратному развитию, и последовательно возникают псевдонормализация напряжения углекислого газа в артериальной крови и респираторный ацидоз. Рост парциального давления углекислого газа в просвете дыхательных путей и альвеолах снижает чувствительность медленно адаптирующихся рецепторов. В результате увеличивается фаза выдоха и растет частота дыхательных движений. При тяжелом астматическом статусе причинами тахипноэ являются респираторный ацидоз и артериальная гипоксемия. Еще одна причина тахипноэ при тяжелом астматическом статусе – это рестриктивные расстройства альвеолярной вентиляции, ограничивающие дыхательный объем и соответственно повышающие частоту дыхательных движений.

Ведущей причиной полной потери проходимости дыхательными путями небольших диаметров является патологическая секреция в их просвете, обусловленная обострением воспаления бронхиальной стенки.

Респираторному ацидозу при астматическом статусе и обострении бронхиальной астмы предшествует респираторный алкалоз. Респираторный алкалоз – это следствие гипервентиляции в ответ на артериальную гипоксемию. Ее причина – патологическая вариабельность вентиляционно-перфузионных отношений респираторов как следствие асинхронного роста сопротивлений их дыхательных путей.

По мере снижения выделения углекислого газа легкими дыхательный алкалоз сменяется дыхательным ацидозом.

Рост отрицательного давления на вдохе сказывается на действиях сердца как насоса системного кровообращения. Во время вдоха, и в особенности на его высоте, возрастает абсолютная величина градиента давлений между плевральной полостью и полостью левого желудочка. Саркомеры левого желудочка сокращаются, действуя против данного отрицательного градиента

давлений. Рост градиента может снизить ударный объем левого желудочка и скорость выброса крови в аорту в фазу изгнания.

В ряде случаев у больных в состоянии астматического статуса развивается лактатный ацидоз. Его обуславливают патогенно высокая потребность в кислороде мышц, участвующих во внешнем дыхании, низкая объемная скорость тока крови в печени, как причина низкого очищения гепатоцитами плазмы крови от молочной кислоты.

Главным в **патогенетической терапии** является «ступенчатый» подход к медикаментозному лечению.

### **Ступенчатая терапия бронхиальной астмы у детей, подростков и взрослых**

– Основным принципом лечения БА является ступенчатый подход с увеличением объема терапии при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений и снижении объема терапии при достижении и сохранении стабильного контроля и отсутствии факторов риска

– Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА, хотя и не являются одинаковыми по эффективности.

– Выбор объема терапии, соответствующего той или иной ступени, зависит от выраженности клинических проявлений БА.

– Обучение пациента и контроль над факторами окружающей среды являются важными составляющими эффективной терапии.

– При принятии решения, какой препарат снижать первым и с какой скоростью, должны быть приняты во внимание тяжесть астмы, побочные эффекты лечения, продолжительность приема текущей дозы, достигнутый положительный эффект и предпочтения пациента.

– Снижение дозы ингаляционных стероидов должно быть медленным в связи с возможностью развития обострения. При достаточном контроле возможно снижение дозы каждые три месяца, примерно от 25% до 50%.

Наиболее эффективными средствами ослабления воспаления стенок дыхательных путей при астматическом статусе остаются экзогенные кортикостероиды.

### **Хроническая обструктивная болезнь легких**

Хроническая обструктивная болезнь легких – заболевание, характеризующееся ограничением скорости воздушного потока, которое обратимо не полностью. Ограничение скорости воздушного потока обычно прогрессирует и связано с патологическим воспалительным ответом легких на действие ингалируемых патогенных частиц или газов.

Ведущая причина – вдыхание в течение длительного времени раздражающих веществ (табачный дым, профессиональные, промышленные и бытовые

загрязнители воздуха). К развитию хронического обструктивного бронхита предрасполагает также генетически детерминированная недостаточность альфа-1-антитрипсина (имеет значение также для развития эмфиземы лёгких). Вторичная инфекция (стафилококки, стрептококки, гемофильная палочка, пневмококки, реже – синегнойная палочка, клебсиелла, вирусы гриппа, парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, риновирусы, а также микоплазмы) чаще вызывает обострения и способствует прогрессированию хронического обструктивного бронхита. К основным факторам, способствующим обострению заболевания и его прогрессированию, относят также сердечную недостаточность, лёгочные тромбоэмболии, спонтанный пневмоторакс, неконтролируемую оксигенотерапию, длительное применение психоседативных средств, хирургические операции, метаболические нарушения (сахарный диабет, электролитный дисбаланс, нарушения питания), аспирации.

Патогенез связан с нарушением мукоцилиарного клиренса и задержкой мокроты в просвете бронхов, снижением местной гуморальной и клеточной защиты, развитием бронхообструктивного синдрома и суперинфекцией. Происходит гиперплазия бокаловидных клеток в составе эпителия слизистой оболочки воздухоносных путей и гипертрофия слизистых желёз, что приводит к увеличению образования слизи. Возрастает также количество бокаловидных клеток в терминальном отделе дыхательного дерева, где в норме их крайне мало. Бронхиальный секрет становится более тягучим и вязким (увеличивается фракция геля). Одновременно нарушаются синхронные и волнообразные колебания ресничек, находящихся на поверхности эпителиальных клеток, которые в норме обеспечивают удаление слизи из воздухоносных путей. Вязкий стекловидный секрет может полностью перекрывать мелкие бронхи. Нарушение перемещения слизи к выходу из дыхательных путей способствует её попаданию на поверхность альвеолярных клеток, что нарушает диффузию газов.

Вследствие блокады механизмов мукоцилиарного клиренса и гибели эпителия воздухоносных путей развиваются местные воспалительные реакции в бронхах и прилежащих тканях (возможно развитие синдрома «лысого бронха», когда механизм эвакуации слизи практически не функционирует). У детей первых лет жизни при бронхите происходят гиперпродукция и повышение вязкости слизи в сочетании с отёком слизистой оболочки бронхов, что вторично нарушает мукоцилиарный клиренс и способствует обструкции дыхательных путей. У детей старшего возраста в патогенезе обструктивного синдрома наряду с этими факторами имеют значение бронхоспазм и дискинезия бронхов.

Наряду со слизеобразованием и мукоцилиарным клиренсом к механизмам защиты относят также гуморальное звено иммунитета – иммуноглобулины, лизоцим, лактоферрин, антипротеазы, комплемент, интерферон; кле-

точное звено – альвеолярные макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты, а также лимфоидную ткань, сопровождающую бронхи. На фоне нарушений одного или нескольких компонентов защитных реакций существенную роль начинает играть инфекция. Неполноценное функционирование фагоцитов в очаге воспаления при хроническом обструктивном бронхите сочетается с увеличением количества внутри и внеклеточно расположенных микроорганизмов.

Обструкция имеет обратимый и необратимый компоненты. Обратимый компонент обусловлен сокращением гладких мышц бронхов, гиперсекрецией бронхиальных желёз и отёком слизистой оболочки бронхов. Необратимый компонент обструкции связан с деструкцией эластичной коллагеновой основы бронхов и перибронхиальным фиброзом, изменением формы и обли-терацией бронхиол.

Исходя из патогенеза заболевания, основные группы лекарственных средств – бронхорасширяющие и отхаркивающие средства, глюкокортикоиды. При обострении процесса назначают антибактериальные препараты. Немедикаментозные методы лечения направлены преимущественно на облегчение изгнания мокроты (проводят на фоне лечения отхаркивающими средствами, обильного щелочного питья).

### **Острый бронхит**

Острый бронхит – острое диффузное воспаление слизистой оболочки бронхов (острый эндобронхит), реже – одновременно других оболочек стенки бронхов, вплоть до тотального их поражения (панбронхит), без вовлечения паренхимы лёгких.

Поражение дыхательных путей диаметром 2 мм и менее называют острым бронхиолитом.

**Этиология.** Наиболее часто острый бронхит и бронхиолит вызывают вирусы гриппа, парагриппа, аденовирусы, риновирусы. Возможно последующее присоединение бактериальной инфекции. Из бактериальных возбудителей чаще выделяют *Mycoplasma pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae* и другие стрептококки. Острый бронхит может развиваться при вдыхании сильных раздражающих и боевых отравляющих веществ, воздействии холодного и горячего воздуха, инфекционный фактор в этом случае является вторичным.

Факторы риска: хронические заболевания органов дыхания, иммунодефицитные состояния, пожилой или детский возраст, курение (в том числе пассивное), воздушные поллютанты (пыль, химические агенты).

**Патогенез.** Начальным звеном патогенеза острого бронхита и бронхиолита является адгезия возбудителей (обычно вирусов) на эпителиальных клетках, выстилающих трахею и бронхи. Снижение эффективности физических факторов защиты – способность верхних дыхательных путей фильтровать вдыхаемый воздух, освободить его от грубых механических частиц, изменять температуру и влажность воздуха, рефлексы кашля и чиханья, мукоцилиарный

транспорт – способствует инвазии патогена. Вероятность развития заболевания напрямую связана со снижением неспецифической резистентности дыхательных путей и иммунитета. Микроциркуляторные нарушения, аллергические реакции также способствуют развитию острого бронхита и бронхоолита.

В ответ на проникновение возбудителя развиваются гиперемия и отёк слизистой оболочки бронхов, десквамация цилиндрического эпителия, появляется слизистый или слизисто-гнойный экссудат. Проникновению инфекционного агента способствует снижение фагоцитарной активности нейтрофилов и альвеолярных макрофагов.

Воздействие возбудителя приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса. Действие неблагоприятных условий окружающей среды, производственных факторов или курения также снижает скорость элиминации частиц с поверхности эпителия дыхательных путей.

Гибель и слущивание эпителия бронхов, отёк слизистой оболочки бронхов и гиперсекреция бронхиальных желёз способствуют развитию обструктивного компонента.

В большинстве случаев острый бронхит вызывается вирусной, а не бактериальной инфекцией, и острая стадия обычно проходит без применения антибиотиков сама собой в пределах недели. Антибиотики могут применяться при лечении бронхита, имеющего бактериальную природу, а иногда и в качестве вспомогательного средства при подозрении на возможные осложнения или сопутствующие заболевания.

Существуют эффективные немедикаментозные способы лечения острого бронхита, которые полезно применять как при наличии назначенного врачом медикаментозного лечения, так и в его отсутствие. Больному необходимо как можно больше отдыхать и много пить. Требуется достаточное количество не содержащих кофеина напитков, таких, как вода или соки, или травяной чай (до 2-4 литров жидкости в день). В условиях холодного климата для лечения кашля по традиции рекомендуется тёплое питьё: чай с малиной, мёдом, липовым цветом; подогретая щелочная минеральная вода.

Так как воспалению бронхиальных путей как правило сопутствует и воспаление глотки, то во время бронхита рекомендуется мягкая, неострая, не вызывающая раздражение пища.

Поскольку при дыхании сухим воздухом состояние больного бронхитом может усугубиться, необходимо принимать меры для повышения влажности воздуха в помещении.

Чтобы не усугублять состояние при кашле и способствовать скорейшему заживлению воспалённых бронхиальных путей, курильщикам настоятельно рекомендуется резко уменьшить количество сигарет, (а если возможно, то лучше совсем бросить курить), и во всяком случае воздерживаться от курения в том помещении, где они сами живут или работают.



### **Нарушения респираторных структур легких**

Возникают эти нарушения при воспалительных процессах (пневмонии), отеке, эмфиземе, опухоли легких и др. Ведущим звеном в патогенезе расстройств дыхания в этих случаях является уменьшение дыхательной поверхности легких и нарушение диффузии кислорода.

Диффузия кислорода через легочную мембрану при воспалительных процессах замедляется как из-за утолщения этой мембраны, так и из-за изменения ее физико-химических свойств. Ухудшение диффузии газов через легочную мембрану касается только кислорода, так как растворимость углекислоты в биологических жидкостях мембраны в 24 раза выше и ее диффузия практически не нарушается.

#### **Эмфизема легких**

Термином эмфизема легких определяют патологический процесс в легких, приводящий к уменьшению их дыхательной поверхности в связи с разрушением альвеолярных стенок и слиянием воздушного пространства нескольких альвеол. В норме альвеолы имеют определенную дыхательную поверхность, которая значительно уменьшается при разрушении альвеолярных перегородок и возникновении одной большой альвеолы вместо нескольких маленьких (рис. 31, цв. вкл.). Одновременно со слиянием альвеол при развитии эмфиземы наступает потеря ими их эластических свойств. Причиной развития эмфиземы легких является значительное повышение внутрилегочного давления, наступающее чаще всего в результате обструктивных процессов в дыхательных путях.

Эмфизема легких может быть острой и хронической.

Острая эмфизема легких чаще всего развивается вследствие острого бронхоолита, то есть воспаления мельчайших разветвлений бронхиального дерева – бронхоол, при котором происходит закупорка большого количества воздухоносных путей слизистыми массами. Она может также возникнуть при аспирации жидкости.

Хроническая эмфизема является следствием патологических процессов в легких, ведущих к повышению в течение длительного времени внутрилегочного давления (хронический бронхит, сопровождаемый кашлем, бронхиальная астма и т.д.).

Хроническая эмфизема может развиваться также у людей пожилого возраста (первичная атрофическая сенильная эмфизема) вследствие возрастного снижения эластичности легочной ткани.

В развитии хронической эмфиземы играет роль и наследственный фактор, заключающийся в генетически обусловленном дефиците в крови  $\alpha 1$ -анти трипсина (ингибитор протеазы). Поскольку в развитии деструкции альвеолярных перегородок важную роль играют протеолитические ферменты (в том числе и трипсин), снижение содержания  $\alpha 1$ -антитрипсина усиливает протеолиз легочной ткани.

При патологоанатомическом исследовании отмечаются вздутие легочной ткани, ее истончение, атрофия эластических элементов. Иногда в легочной ткани отмечаются большие пузыри (так называемая буллезная эмфизема).

Незначительная по своей выраженности эмфизема проявляется в основном той или иной степенью одышки. Выраженная и прогрессирующая эмфизема в конечном итоге приводит к развитию легочной недостаточности.

Причины рестриктивных расстройств дыхания легочного происхождения:

- изменение вязкоэластических свойств легочной ткани, в том числе потеря эластических волокон;
- снижение количества сурфактанта или его активности.

*Нарушения вязкоэластических свойств легочной ткани* отмечают при:

- различных повреждениях паренхимы легких;
- диффузном фиброзировании легких различного происхождения (первичная эмфизема легких, пневмосклероз, пневмофиброз, альвеолиты);
- очаговых изменениях в легких (опухоли, ателектазы);
- отеке легких различного генеза (воспалительный, застойный).

Растяжимость легких резко (более чем на 50%) уменьшается при увеличении кровенаполнения легких, интерстициальном отеке, в том числе воспалительного характера. Так, в далеко зашедших случаях эмфиземы легких, а тем более при фиброзе легких (из-за снижения растяжимости их даже при максимальном вдохе) не удастся достичь предела функциональной растяжимости легких. В силу снижения эластической тяги легких происходит формирование бочкообразной грудной клетки.

Потеря эластических свойств легочной ткани происходит при разрушении эластических волокон под влиянием длительного действия многих патогенных факторов (такие как токсины микробов, ксенобиотики, табачный дым, нарушения питания, пожилой и старческий возраст), активирующих протеолитические ферменты.

Снижение количества и активности сурфактанта способствует спадению альвеол. Последнему препятствует покрытие их стенок сурфактантом (фосфолипид-протеин-полисахарид) и наличие межальвеолярных перегородок. Сурфактантная система – составная часть аэрогематического барьера. Сурфактант синтезируют пневмоциты 2-го порядка, он состоит из липидов (90%, из них 85% приходится на долю фосфолипидов), белков (5–10%), мукополисахаридов (2%) и имеет период полураспада менее 2 сут. Сурфактантный слой обеспечивает снижение поверхностного натяжения альвеол. При уменьшении легочного объема сурфактант предупреждает коллапсирование альвеол. На высоте выдоха объем легких минимальный, поверхностное натяжение благодаря выстилке ослаблено. Поэтому для раскрытия альвеол необходимо меньшее транспульмональное давление, чем в отсутствие сурфактанта.

**Пневмонии**

Пневмонии – группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриаальвеолярной экссудации.

**Классификация пневмоний** – предложена Е.В. Гембицким и соавт. (1983), является модификацией классификации, разработанной начальником кафедры госпитальной терапии ВМедА профессором Н.С. Молчановым (1962).

**По этиологии:**

- 1) бактериальные (с указанием возбудителя);
- 2) вирусные (с указанием возбудителя);
- 3) хламидийные;
- 4) риккетсиозные;
- 5) микоплазменные;
- 6) грибковые (с указанием вида);
- 7) смешанные;
- 8) аллергические, инфекционно-аллергические;
- 9) неустановленной этиологии.

**По патогенезу:**

- 1) первичные;
- 2) вторичные.

**По клинко-морфологической характеристике:**

- 1) паренхиматозные: а) крупозные, б) очаговые;
- 2) интерстициальные.

**По локализации и протяженности:**

- 1) односторонние;
- 2) двусторонние (1 и 2 с указанием протяженности).

**По степени тяжести:**

- 1) крайне тяжелые;
- 2) тяжелые;
- 3) средней тяжести;
- 4) легкие и abortивные.

**По течению:**

- 1) острые;
- 2) затяжные.

**По наличию осложнений:**

- 1) легочные;
- 2) внелегочные.

**Классификация пневмоний, принятая на Европейском респираторном обществе, 1993 г. (табл. 2):**

- **Внебольничная** (внегоспитальная, домашняя) – приобретенная вне лечебного учреждения.

- **Нозокомиальная** (госпитальная, внутрибольничная) – приобретенная в лечебном учреждении.
- **Аспирационная пневмония.**
- **Пневмония у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета** (врожденный иммунодефицит, ВИЧ-инфекция, ятрогенная иммуносупрессия).

Таблица 2

## Этиология пневмоний

Пневмония	Наиболее частые возбудители
Внебольничная пневмония (ВП)	Пневмококк ( <i>Streptococcus pneumoniae</i> ) (30-50% случаев). Атипичные микроорганизмы (8-30% случаев): <i>Chlamydomphila pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Legionella pneumophila</i> . К более редким (3-5%) возбудителям относятся: <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , другие энтеробактерии. Нередко выявляется смешанная или ко-инфекция. Другие возбудители – респираторные вирусы (вирусы гриппа типа А и В, парагриппа, аденовирус и респираторный синцитиальный вирус) рассматриваются как факторы риска воспаления легких бактериальной природы. ВП может быть связана с новыми, ранее неизвестными возбудителями, вызывающими вспышки заболевания (ТОРС-ассоциированный коронавирус, вирус птичьего гриппа, метапневмовирус).
Нозокомиальная пневмония (НП)	<i>Staphylococcus aureus</i> (в т. ч. MRSA), <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Legionella pneumophila</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , анаэробы, грибы и др. Чаще всего НП имеет полимикробную этиологию. Полирезистентные возбудители чаще выделяются от пациентов с тяжёлыми хроническими заболеваниями, поздней НП, что подчёркивает необходимость проведения локального эпидемиологического мониторинга.
Аспирационная	Анаэробы: <i>Prevotella malanogenica</i> , <i>Fusobacterium nucleatum</i> , <i>Porphyromonas spp.</i> , <i>Veilonella parvula</i> , а также комбинация этих микроорганизмов (как минимум 2 патогена), или комбинация анаэробов и аэробов ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Streptococcus pyogenes</i> , <i>Streptococcus viridans</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus mirabilis</i> ).
Пневмония у лиц с тяжёлыми дефектами иммунитета	Цитомегаловирус, <i>Pneumocystis carinii</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> , грибы и др.

В зависимости от срока развития НП принято выделять:

- раннюю НП, возникающую в течение первых пяти дней с момента госпитализации, для которой характерны возбудители, чувствительные к традиционно используемым АБ;

- ▶ позднюю НП, развивающуюся не ранее пятого дня госпитализации, которая характеризуется высоким риском наличия полирезистентных возбудителей, тяжелым течением, менее благоприятным прогнозом.
- ▶ НП, связанная с ИВЛ (НПивл) – пневмония, развившаяся не ранее чем через 48 часов от момента интубации и начала проведения ИВЛ, при отсутствии признаков лёгочной инфекции на момент интубации.

**Внебольничная пневмония (ВП)** – это острое заболевание, возникшее во внебольничных условиях, то есть вне стационара или позднее 4 недель после выписки из него, или диагностированное в первые 48 ч от момента госпитализации, или развившееся у пациента, не находившегося в домах сестринского ухода / отделениях длительного медицинского наблюдения  $\geq 14$  суток, – сопровождающееся симптомами инфекции нижних отделов дыхательных путей (лихорадка, кашель, выделение мокроты, возможно гнойной, боль в грудной клетке, одышка) и рентгенологическими признаками «свежих» очагово-инфильтративных изменений в легких при отсутствии очевидной диагностической альтернативы.

**Нозокомиальная (внутрибольничная) пневмония (НП)** – инфекционное заболевание, часто вызываемое полирезистентными к различным видам антимикробной терапии штаммами микроорганизмов, характеризующееся воспалительно-инфильтративными изменениями в легочной паренхиме и появлением «свежих» очагово-инфильтративных изменений при рентгеновском исследовании органов грудной клетки спустя 48 и более часов после госпитализации в сочетании с клиническими данными, подтверждающими их инфекционную природу (новая волна лихорадки, гнойная мокрота или гнойное отделяемое из трахеобронхиального дерева, лейкоцитоз и др.), при исключении инфекций, которые находились в инкубационном периоде на момент поступления в стационар.

ВП относится к числу наиболее распространенных острых инфекционных заболеваний. Пневмония занимает 1-е место среди причин летальности от инфекционных болезней человека и 7-е место – среди всех причин смертности. Заболеваемость ВП среди военнослужащих, проходивших службу по призыву, в 2008 г. в среднем составила 29,6%. НП занимает второе место среди всех внутрибольничных инфекций (13–18%) и является самой частой инфекцией (45%) в ОРИТ. На долю пневмонии (как правило, бактериального происхождения) приходится более 70% всех случаев очагово-инфильтративных изменений в легких у лиц с иммунодефицитом. Пневмоцистная пневмония является самым распространенным осложнением СПИДа, и в отсутствие адекватной профилактики развивается у 70-80% пациентов.

**Факторы риска развития ВП:** переохлаждение организма; физическое переутомление, психоэмоциональное напряжение или стрессорный фактор; нарушение качественной и количественной адекватности питания; курение; иммунологическая недостаточность, алкоголизм, ХБ, ХОБЛ, курение, де-

компенсированный СД; пребывание в домах престарелых; несанированная полость рта; эпидемия гриппа, бронхоэктазы, муковисцидоз, внутривенная наркомания; контакт с системами охлаждения воздуха и воды; и др.

**Факторы риска развития НП:** оперативное вмешательство на полостях и анестезия; экстренная интубация; бессознательное состояние (кома, травма головы); сердечно-легочная реанимация; длительная седация; длительная (более 48 часов) ИВЛ; зондовое питание; горизонтальное положение; заболевания (ССЗ, СД, ХПН, ХОБЛ, бронхоэктазы, муковисцидоз), длительная терапия ГКС, цитостатиками; нейтропения и др.

**Факторы риска развития аспирационной пневмонии:** угнетение сознания (алкогольное или наркотическое опьянение, эпилептические припадки, ОНМК, ЧМТ, наркоз, передозировка ЛС); дисфагия (стриктуры, опухоли или дивертикулы пищевода, пищеводно-трахеальные свищи, недостаточность кардии, гастроэзофагеальный рефлюкс); неврологические заболевания (рассеянный склероз, болезнь Паркинсона, миастения, псевдобульбарный паралич); механические нарушения защитных барьеров (назогастральный зонд, эндотрахеальная интубация, трахеостомия, гастродуоденоскопия); повторная рвота; анестезия глотки и др.

Существует четыре основных **патогенетических механизма** развития:

- **Аспирация секрета ротоглотки** – основной путь инфицирования легочной паренхимы при ВП и НП.
- **Вдыхание аэрозоля, содержащего микроорганизмы**, является менее частым механизмом развития пневмонии.
- **Гематогенное распространение микроорганизмов** из внелегочного очага инфекции.
- **Непосредственное распространение инфекции** из соседних пораженных органов (например, абсцесс печени) или в результате инфицирования при проникающих ранениях грудной клетки.

НП развиваются у лиц с ослаблением противоинфекционной защиты, связанным с основным заболеванием или проводимым лечением, вследствие инфицирования штаммами микроорганизмов, часто приобретенными резистентность к основным группам АБ. Эндогенные источники инфицирования нижних дыхательных путей: микрофлора ротоглотки, придаточных пазух носа, носоглотки, желудочно-кишечного тракта, кожи, а также возбудители из альтернативных очагов инфекции. К экзогенным источникам контаминации при НП могут быть отнесены все объекты внешней среды, соприкасающиеся с дыхательными путями больного: загрязнение микроорганизмами воздуха и поверхностей в помещениях; перенос микрофлоры от других пациентов и персонала лечебного учреждения; загрязнение оборудования для проведения респираторной поддержки и ингалируемых медицинских газов (эндотрахеальные и трахеостомические трубки, респираторы, дыхательные контуры, катетеры для санации трахеобронхиального дерева, бронхоскопы),

средств инвазивной диагностики и предметов ухода. Аспирационная пневмония развивается как при непосредственной аспирации больших количеств содержимого ротоглотки, и/или желудка, так и в случае присоединения бактериальной инфекции при химическом пневмоните (синдром Мендельсона) и механической обструкции.

**Выраженность клинических проявлений зависит от:** возраста пациента; наличия или отсутствия сопутствующих заболеваний и осложнений. Примерно у 20% больных объективные признаки ВП могут отличаться от типичных или отсутствовать вовсе. У 25% пациентов старше 65 лет отсутствует лихорадка, а клиническая симптоматика может быть представлена утомляемостью, слабостью, тошнотой, анорексией, болями в животе, нарушением сознания. Нередко ВП «дебютирует» симптомами декомпенсации сопутствующих заболеваний. Плевральный выпот, как правило, ограниченный, осложняет течение ВП в 10–25% случаев.

**Патогенез пневмоний.** Любой инфекционный процесс является результатом взаимодействия инфекционного агента (микроорганизмов) с системами макроорганизма, обеспечивающими его резистентность против инфекции. Противоинфекционную защиту нижних дыхательных путей осуществляют механические факторы (аэродинамическая фильтрация вдыхаемого воздуха, разветвление бронхов, надгортанник, кашель и чихание, колебательные движения ресничек мерцательного эпителия), а также факторы неспецифической противоинфекционной резистентности слизистых оболочек (лизоцим, лактоферрин, фибронектин, белки сурфактанта, система комплемента, система интерферонов, фагоцитирующие клетки, натуральные киллеры), местного (секреторные иммуноглобулины, фагоцитирующие клетки, цитотоксические Т-лимфоциты) и системного (сывороточные иммуноглобулины, Т-лимфоциты и др.) иммунитета. Причинами развития воспалительной реакции могут быть как снижение эффективности защитных механизмов макроорганизма, так и массивность дозы микроорганизмов и/или их повышенная вирулентность.

**Тяжесть состояния** больных определяется: степенью выраженности синдрома интоксикации; дыхательной недостаточности; осложнениями со стороны ССС (коллапс, шок); легочно-плевральными осложнениями (абсцесс легкого, плеврит, эмпиема плевры); внелегочными осложнениями (менингит, сепсис и др.).

### **Неразрешающаяся (медленно разрешающаяся, затяжная) пневмония**

У большинства больных ВП к исходу 3-5 дней после начала АБТ нормализуется температура тела и регрессируют другие клинические проявления заболевания. При этом рентгенологическое выздоровление, как правило, отстает от клинического. В тех же случаях, когда на фоне улучшения клинической картины к исходу 4-й недели от начала заболевания не удается достичь

полного рентгенологического разрешения очагово-инфильтративных изменений в легких, следует говорить о неразрешающейся (медленно разрешающейся) или затяжной ВП. Возможные факторы риска затяжного течения: тяжелое течение ВП; мультилобарная инфильтрация; высоковирулентные возбудители заболевания (*Legionella pneumophila*, *Staphylococcus aureus*, энтеробактерии); клиническая неэффективность стартовой терапии (сохраняющиеся лейкоцитоз и лихорадка); вторичная бактериемия, возраст старше 55 лет; курение, алкоголизм; сопутствующие заболевания (ХОБЛ, ЗСН, ХПН, злокачественные новообразования, СД и др.).

Клинико-рентгенологическая симптоматика **пневмонии у лиц с тяжелыми дефектами иммунитета** неспецифична.

При обследовании лихорадящих пациентов с иммунодефицитом рекомендовано применение следующих методов: посев крови; микробиологическое исследование крови, мокроты, БАЛ; фибробронхоскопия, КТ органов грудной полости. **Пневноцистная пневмония** при ВИЧ-инфекции развивается в 65% случаев, а в 25–40% случаев может приводить к летальному исходу. Относится к числу наиболее распространенных СПИД-индикаторных болезней. Пневноцистная пневмония у больных СПИДом развивается медленно, постепенно. От начала продромальных явлений до выраженных легочных симптомов проходит 4, а иногда – 8–12 недель. Симптоматика характеризуется лихорадкой, похуданием, сухим кашлем и одышкой с нарастающей дыхательной недостаточностью. Рентгенологически в легких выявляют инфильтрация с преимущественной локализацией в средне-нижних отделах, которые быстро сливаются (рис. 32, цв. вкл.). Описано много разнообразных проявлений атипично текущих пневноцистных пневмоний с образованием полостей, распадом легочной ткани, плевральным выпотом, увеличением лимфатических узлов и др. У 10% больных СПИДом при явной клинике пневноцистной пневмонии не отмечается рентгенологических изменений.

**Цитомегаловирусная пневмония** возникает у иммуносупрессивных пациентов, особенно после трансплантации органов. Клинические проявления: лихорадка, одышка, кашель, может быть кровохарканье, боли в грудной клетке; орофарингит, трахеобронхит с выраженным синдромом бронхиальной обструкции; развитие острого респираторного дистресс-синдрома. При проведении рентгенологического исследования: двустороннее поражение по типу «матового стекла» или зоны консолидации (обусловлены диффузным альвеолярным поражением); мелкие, малоинтенсивные рассеянные очаги; а в исходе – ретикулярная исчерченность (интерстициальный фиброз).

**Атипичные пневмонии.** Развитию **микоплазменной пневмонии** предшествует синдром ОРВИ (ринофарингит, трахеобронхит). Жалобы: лихорадка/субфебрилитет, кашель сухой, непродуктивный, коклюшеподобный или со скудной слизистой мокротой. Внелегочные симптомы: миалгии (обычно боли



в мышцах спины и бедер), потливость, мышечная слабость, артралгии, поражения кожи и слизистых оболочек, диспепсия. Выслушиваются локальные влажные хрипы, рассеянные сухие хрипы. В крови: умеренный лейкоцитоз, изредка лейкопения, анемия. Специфические серологические данные. Рентгенография органов грудной полости: типичная инфильтрация, чаще очагового и многоочагового характера, однако у 20–25% больных определяются лишь интерстициальные изменения.

Подозрение на **легионеллёзную пневмонию («болезнь легионеров»)** возникает в случаях тяжелого течения ВП при наличии следующих факторов риска: теплое время года, возраст старше 40 лет, мужской пол, путешествие (отдых у водоемов, командировка), совпадающее со сроком инкубационного периода (от 2 до 10 дней до начала заболевания), контакт с кондиционерами.

Первые признаки болезни неспецифичны: недомогание, слабость, диарея, апатия, сонливость, лихорадка. У 90% пациентов наблюдается вначале сухой кашель, сопровождающийся плевральными болями, а затем начинает отделяться гнойная мокрота, иногда бывает кровохарканье. Одышка является одним из патогномоничных и ранних симптомов и прогрессирует при неадекватном лечении, частота дыхания достигает 40–50 в 1 мин. Нарастание дыхательной недостаточности диагностируется у 20–30% больных и требует респираторной поддержки. Гепатомегалия является одним из характерных признаков. В тяжёлых случаях определяется симптоматика токсической энцефалопатии, ИТШ, ДВС синдрома. Физикальных особенностей нет. При лабораторном исследовании: лейкоцитоз с относительной и абсолютной лимфопенией, ускорение СОЭ (нередко до 60–80 мм/ч), диспротеинемия, увеличение аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, лактатдегидрогеназы, у 15% регистрируется билирубинемия. При рентгенографии органов грудной полости: одно- или двусторонние очаговые инфильтраты с вовлечением новых сегментов. Ограниченный плевральный выпот – в 50% случаев. Разрешение легочных и плевральных изменений длительное, значительно отстающее от сроков клинического выздоровления.

**Основные проявления хламидийной пневмонии:** синдром ОРВИ (фарингит, недомогание) при нормальной или субфебрильной температуре тела, затем лихорадка, ознобы, иногда плевральные боли. Кашель сухой, а затем с отделением слизисто-гнойной мокроты, реже – сухой, иногда коклюшеподобный. У части больных одышка. Физикальные данные типичны. Могут быть признаки плеврита. В ОАК: лейкоцитоз с нейтрофильным сдвигом. Рентгенография органов грудной полости: инфильтративные изменения в объеме одной доли и более, нередко интерстициальные изменения.

**Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС)**, его английское название SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome) является ассоциированным с коронавирусом заболеванием дыхательных путей, проявляющимся атипичной пневмонией. Возбудитель ТОРС – РНК-содержащий коро-

навирус. Принадлежит к семейству Coronaviridae. Был идентифицирован 17 марта 2003 года. Вирусы коронавируиде – давно известные вирусы. Состоят из 3 групп, в которые входят несколько серогрупп и вызывают заболевания у человека и животных. Возбудитель ТОРС – новый мутированный штамм, который не родственен ни одной из известных групп коронавирусов.

Заражение происходит воздушно-капельным, контактно-бытовым путем (через окружающие предметы, на которые попали капельки слизи при кашле или чихании больного). Эпидемиологическое расследование выявило фекально-оральный механизм передачи. Попадая в организм человека, поражает альвеолярный эпителий, где и происходит его размножение с последующим некрозом пораженной ткани. Результатом являются рубцовые изменения в легких после выздоровления. Помимо дыхательных путей вирус поражает печень, почки, кишечник, нервную систему, сердце, глаза. Наиболее опасным свойством является способность вируса поражать макрофаги. По одной из версий тяжелая форма болезни развивается на фоне блокирования одного из звеньев иммунной системы.

Краеугольным камнем лечения пневмонии являются антибиотики. Выбор антибиотика осуществляется в зависимости от микроорганизма, вызвавшего пневмонию. Используются также препараты, расширяющие бронхи и разжижающие мокроту – внутрь или в виде ингаляций, кортикостероиды, внутривенные солевые растворы, кислород. Иногда выполняется плевральная пункция и бронхоскопия. Часто используется физиотерапия: УФО, вибрационный массаж, ЛФК, парафин, озокерит.

Пневмонии нередко осложняются инфекционно-токсическим шоком.

Обязательный (основной) и вспомогательные диагностические критерии НП, приведены в Российских национальных рекомендациях по диагностике и лечению нозокомиальных пневмоний у взрослых (2009). Наличие легочного инфильтрата в сочетании с 2 из 3 клинических критериев обладает 70–75% чувствительностью и специфичностью. Основным критерий – появление свежих очагово-инфильтративных изменений в легких при проведении любых рентгенографических исследований органов грудной полости.

Два из приведенных ниже вспомогательных критериев:

- лихорадка  $> 38,5^{\circ}\text{C}$ ;
- бронхиальная гиперсекреция;
- $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 \leq 240$  [ $\text{PaO}_2$  – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови, мм рт. ст.;  $\text{FiO}_2$  – фракция кислорода во вдыхаемом воздухе (за 1 принимается 100% содержание  $\text{O}_2$ )].

Два из приведенных ниже вспомогательных признаков:

- кашель, тахипноэ, бронхиальное дыхание, влажные хрипы, локальная инспираторная крепитация;
- лейкопения ( $< 4,0 \times 10^9/\text{л}$ ) или лейкоцитоз ( $> 12,0 \times 10^9/\text{л}$ ), палочкоядерный сдвиг ( $> 10\%$ );

- гнойная мокрота/бронхиальный секрет (> 25 полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения при микроскопии с малым увеличением  $\times 100$ ).

При неопределённом типе возбудителя в антибиотикотерапии внебольничной пневмонии применяют защищённые пенициллины, цефалоспорины (то есть антибиотики широкого спектра), макролиды, фторхинолоны. При неэффективности терапии производят замену антибиотика. Наряду с этиотропной терапией огромную роль в лечении пневмоний играют патогенетические и симптоматические средства. При тяжелой пневмонии АБТ должна сопровождаться адекватной респираторной поддержкой, инфузионной терапией, при наличии показаний применением вазопрессоров, при осложнении рефрактерным септическим шоком – гидрокортизона.

Основными направлениями патогенетической терапии являются:

1. Дезинтоксикационная терапия.
2. Противовоспалительная терапия.
3. Нормализация дренажа бронхиального дерева:
  - муколитические препараты;
  - бронхолитики;
  - аэрозоль-терапия;
  - санационная бронхоскопия.
4. Улучшение микроциркуляции.
5. Витаминотерапия.
6. Иммунокоррекция.

В фазе разрешения: физиолечение, ЛФК.

Интерстициальные заболевания легких (ИЗЛ) – преимущественно хронические заболевания лёгочной ткани, проявляющиеся воспалением и нарушением структуры альвеолярных стенок (альвеолит), эндотелия лёгочных капилляров, перивазальных и перилимфатических тканей.

ИЗЛ, ранее обозначавшиеся как «диссеминированные заболевания легких» – это гетерогенная группа болезней, объединяемых на основании характерного рентгенологического синдрома легочной диссеминации, проявляющегося распространенными изменениями в обоих легких узелкового, сетчатого или смешанного характера. Заболевания характеризуются рестриктивными нарушениями функции внешнего дыхания, прогрессирующей дыхательной недостаточностью, рентгенологическими признаками двусторонней диссеминации.

Патологический процесс при большинстве ИЗЛ начинается с продуктивного альвеолита с достаточно стереотипными изменениями легочного интерстиция в виде воспалительной инфильтрации различной степени выраженности. В последующем формируется фиброзное ремоделирование легких, темпы прогрессирования которого при различных нозологических формах могут варьировать, и развивается картина «сотового легкого». Большинство ИЗЛ приводят к пневмофиброзу/пневмосклерозу. Нозологическая диагности-

ка ИЗЛ затруднена и требует комплексного обследования больного, поскольку заболевания, отличаясь полиморфизмом проявлений на разных стадиях развития, имеют много сходных клинических и рентгенологических признаков. Диагноз ИЗЛ устанавливают на основании рентгенологического исследования и данных гистологического исследования биоптата легкого. В ряде случаев (в стадии фиброза) нозологический диагноз не может быть поставлен даже при выполнении биопсии. Большое диагностическое значение имеет оценка динамики патологического процесса.

### **Нарушения функции плевры**

Нарушения функции плевры возникают чаще всего при воспалительных процессах (плевриты), опухолях плевры, попадании в полость плевры воздуха (пневмоторакс), скоплении в ней экссудата, отежной жидкости (гидроторакс) или крови (гемоторакс). При всех этих патологических процессах (за исключением «сухого», т. е. без образования серозного экссудата, плеврита) давление в грудной полости повышается, легкое сдавливается, возникает ателектаз, приводящий к уменьшению дыхательной поверхности легких.

**Плеврит** (воспаление плевры) сопровождается скоплением в полости плевры экссудата, что затрудняет расширение легкого во время вдоха. Обычно пораженная сторона мало участвует в дыхательных движениях и по той причине, что раздражение окончаний чувствительных нервов в плевральных листках ведет к рефлекторному торможению дыхательных движений на больной стороне. Ясно выраженные расстройства газообмена наступают лишь в случаях большого (до 1,5-2 л) скопления жидкости в полости плевры. Жидкость оттесняет средостение и сдавливает другое легкое, нарушая кровообращение в нем. При скоплении жидкости в полости плевры уменьшается и присасывающая функция грудной клетки (в норме отрицательное давление в грудной клетке составляет 2-8 см вод. ст.). Таким образом, нарушение дыхания при плеврите может сопровождаться и расстройством кровообращения.

**Пневмоторакс.** При этом состоянии воздух проникает в полость плевры через поврежденную стенку грудной клетки или из легких при нарушении целостности бронхов. Различают пневмоторакс открытый (плевральная полость сообщается с окружающей средой), закрытый (без сообщения полости плевры с окружающей средой, например, лечебный пневмоторакс при туберкулезе легких) и вентильный, или клапанный, возникающий при нарушении целостности бронхов.

**Коллапс и ателектаз легкого.** Спадание легкого, возникающее при давлении на него содержимого плевральной полости (воздух, экссудат, кровь), называется коллапсом легкого. Спадание легкого при нарушении бронхиальной проходимости называется ателектазом. В обоих случаях воздух, содержащийся в пораженной части легкого, рассасывается, ткань становится безвоздушной. Кровообращение через сосуды спавшегося легкого или его части уменьшает-

ся. В то же время в других частях легкого кровообращение может усилиться, поэтому при ателектазе даже целой доли легкого насыщение крови кислородом не уменьшается. Изменения наступают лишь при ателектазе целого легкого.

### **Изменения строения грудной клетки**

Изменения строения грудной клетки, приводящие к нарушению дыхания, возникают при неподвижности позвонков и ребер, преждевременном окостенении реберных хрящей, анкилозе суставов и аномалиях формы грудной клетки.

Различают следующие формы аномалии строения грудной клетки:

- 1) узкая длинная грудная клетка;
- 2) широкая короткая грудная клетка;
- 3) деформированная грудная клетка в результате искривления позвоночника (кифоз, лордоз, сколиоз).

### **Нарушения функции дыхательных мышц**

Нарушения функции дыхательных мышц могут возникнуть в результате поражения самих мышц (миозиты, атрофии мышц и т. п.), нарушения их иннервации (при дифтерии, полиомиелите, столбняке, ботулизме и др.) и механических препятствий их движению.

Наиболее выраженные нарушения дыхания возникают при поражениях диафрагмы – чаще всего при поражении иннервирующих ее нервов или их центров в шейной части спинного мозга, реже – от изменений в местах прикрепления мышечных волокон самой диафрагмы. Поражение диафрагмальных нервов центрального или периферического происхождения влечет за собой паралич диафрагмы, выпадение ее функции – диафрагма при вдохе не опускается, а оттягивается кверху в грудную клетку, уменьшая ее объем и затрудняя растяжение легких.

### **Нарушения кровообращения в легких**

Возникают в результате недостаточности левого желудочка, врожденных дефектов перегородок сердца со сбросом крови справа налево, эмболии или стеноза ветвей легочной артерии. Нарушается кровоток через легкие (перфузия легких) и возникают расстройства вентиляции легких. Диспропорция между вентиляцией и перфузией приводит к нарушению газового состава крови.

Различают следующие формы диспропорции вентиляции и перфузии.

1. Равномерная вентиляция и равномерная перфузия – нормальное состояние организма при гипервентиляции или физической нагрузке).
2. Равномерная вентиляция и неравномерная перфузия – при стенозе ветви левой легочной артерии (вентиляция остается равномерной и обычно увеличивается, а кровоснабжение легких неравномерное).

3. Неравномерная вентиляция и равномерная перфузия – при бронхиальной астме, когда в области гиповентилируемых альвеол перфузия сохраняется, а непораженные альвеолы гипервентилируются и сильнее перфузируются, в результате напряжение кислорода снижено в артериальной крови.

4. Неравномерная вентиляция и неравномерная перфузия – может быть в состоянии покоя здорового организма.

Движущая сила легочного кровотока (перфузии легких) – различие давления в правом желудочке и левом предсердии, а главный регулирующий механизм – легочное сосудистое сопротивление.

Изменяют легочный кровоток следующие патогенетические факторы – объем циркулирующей крови; работа правого желудочка; кровенаполнение левого предсердия; легочное сосудистое сопротивление, регулируемое барорецепторами; внутриальвеолярное давление; действие силы тяжести.

Нарушения перфузии в легких возникают при нарушениях кровотока, осуществляемого через малый круг кровообращения (99-98%), и частично (1-2%) – через большой круг с участием бронхиальных сосудов.

Нарушения капиллярного кровотока в легких могут возникать как при гипертензии, так и при гипотензии в малом круге кровообращения.

Легочная гипертензия может быть прекапиллярной (характеризуется повышением давления и сопротивления в мелких артериальных сосудах системы легочного ствола) или посткапиллярной (вызвана снижением оттока крови по системе легочных вен).

Причинами **прекапиллярной формы** гипертензии является спазм артериол [при стрессе, вдыхании холодного воздуха; рефлексе Эйлера-Лильестранда (констрикторная реакция легочных сосудов, возникающая в ответ на снижение  $pO_2$  в альвеолярном воздухе) и гипоксии] и эмболия ветвей легочной артерии (при тромбофлебите; нарушениях ритма сердца; гиперкоагуляции крови; полицитемии).

Резкий подъем АД воздействует на барорецепторы, что приводит к снижению системного АД, замедлению ритма сердца, увеличению кровенаполнения селезенки, скелетных мышц, уменьшению венозного возврата крови к сердцу, предотвращению отека легкого. Это еще больше нарушает работу сердца, вплоть до его остановки и гибели организма.

Легочная гипертензия усиливается при снижении температуры воздуха, активизации симпатoadренальной системы, полицитемии, повышении вязкости крови, приступах кашля или хроническом кашле.

**Посткапиллярная форма** характеризуется застойными явлениями в легких, возникающими и усиливающимися при сдавлении легочных вен опухолью, соединительнотканными рубцами, а также при различных заболеваниях, сопровождающихся левожелудочковой сердечной недостаточностью (митральном стенозе, гипертонической болезни, инфаркте миокарда, кардиосклерозе и др.).

Данные формы легочной гипертензии могут осложнять течение друг друга.

**При нарушении оттока крови** из легочных вен (повышении давления в них) срабатывает рефлекс Китаева, который приводит к увеличению прекапиллярного сопротивления (вследствие сужения легочных артерий) в малом круге кровообращения.

**Легочная гипотензия** появляется при гиповолемии, вызванной кровопотерей, коллапсом, шоком, пороками сердца (при тетраде Фалло, когда значительная часть венозной малооксигенированной крови поступает в артерии большого круга, минуя легочные сосуды)

### **Дыхательная недостаточность**

Патологические изменения любого из функциональных компонентов дыхательной системы могут привести к развитию дыхательной недостаточности.

Дыхательная недостаточность – патологическое состояние, характеризующееся нарушением системы внешнего дыхания, при котором определяется неспособность организма поглощать из внешней среды кислород и (или) выделять в нее углекислый газ в соответствии с его потребностями.

Является следствием нарушений газообмена в участках легких или результатом нарушений продвижения смеси газов по дыхательным путям. При интерстициальном отёке лёгкого, нарушении синтеза сурфактанта и силикозе возникающие нарушения диффузионных свойств альвеолокапиллярных мембран играют основную роль в развитии дыхательной недостаточности. Тяжёлая кровопотеря, левожелудочковая сердечная недостаточность и микроэмболия в системе лёгочной артерии приводит к нарушению перфузии лёгких и также могут привести к дыхательной недостаточности.

### **Классификация дыхательной недостаточности**

В зависимости от величины парциального давления газов в артериальной крови выделяется:

Дыхательная недостаточность I типа (гипоксемическая, паренхиматозная, легочная – при которой  $P_{aO_2}$  менее нижнего предела нормы – 55 мм рт. ст.), возникает при тяжелых паренхиматозных заболеваниях легких, таких, как пневмония, ателектаз или отек легких, а также некоторых заболеваниях нижних дыхательных путей (ХОБЛ, бронхиальная астма и др.). К гипоксемии приводят снижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе; гиповентиляция легких; нарушения диффузии газов через альвеолярно-капиллярную мембрану; регионарное нарушение вентиляционно-перфузионных отношений; прямой сброс венозной крови в артериальную систему; снижение парциального напряжения кислорода в венозной крови.

Альвеолярную гиповентиляцию вызывают обструктивные поражения дыхательных путей, отёк продолговатого мозга, нарушения иннервации дыхательных мышц и уменьшение эластичности лёгочной ткани.

В основе альвеолярной гиповентиляции, возникающей при частом и поверхностном дыхании, лежит увеличение функционального мёртвого пространства, сопротивление воздухопроводящих путей и нарушение диффузионных свойств альвеолокапиллярных мембран.

Дыхательная недостаточность II типа (гиперкапническая, вентиляционная, насосная –  $\text{PaCO}_2$  превышает верхний предел нормы – 45 мм рт. ст.) – развивается при нарушениях регионарного вентиляционно-перфузионного соотношения в легких или усилении внутрилегочного шунтирования крови. Обусловлена альвеолярной гиповентиляцией, что нарушает выведение  $\text{CO}_2$  и приводит к серьезным нарушениям кислотно-основного состояния. Развивается из-за повышения образования углекислоты, снижения минутной вентиляции легких (гиповентиляция), увеличения объема физиологического мертвого пространства.

**В зависимости от механизмов, лежащих в основе развития** дыхательной недостаточности, выделяется вентиляционная (центрогенная – при заболеваниях ЦНС), нейромышечная (при нейромышечной патологии) и «каркасная» (при болезнях грудной клетки и др.); диффузионная, перфузионная и смешанная (при разных их сочетаниях).

**В зависимости от состояния механизмов компенсации** дыхательная недостаточность может быть компенсированной и декомпенсированной.

**По скорости развития** дыхательная недостаточность разделяется на острую (минуты, часы), подострую (сутки, недели) и хроническую (месяцы, годы).

**Причины развития дыхательной недостаточности преимущественно обструктивного типа:**

- 1) повышение внутрилёгочного давления;
- 2) бронхиальная астма;
- 3) спадение бронхиол при утрате лёгкими эластических свойств;
- 4) бронхиолоспазм;
- 5) бронхит.

**Причины развития дыхательной недостаточности преимущественно рестриктивного типа:**

- 1) снижение эластичности лёгочной ткани;
- 2) ателектаз лёгкого;
- 3) экссудативный плеврит;
- 4) пневмофиброз.

**Принципы патогенетической терапии**, независимо от ее типа, сводятся к ликвидации основного заболевания, которое вызвало дыхательную недостаточность, восстановлению нарушенных процессов вентиляции, диффузии, перфузии; устранению гипоксии и ликвидации гиперкапнии в артериальной крови и тканях; нормализацию рН в крови и тканях.



Необходима кислородотерапия или искусственная вентиляция легких, а также средства, восстанавливающие рН внутренних сред организма, а также различные мероприятия, направленные на восстановление функционирования регуляторных (нервной, гуморальной, эндокринной, иммунной), и исполнительных (кровообращения, выделения, детоксикации и др.) систем организма.

### 6.3. Типы нарушения дыхания

**Тахипноэ** – увеличение частоты дыхательных движений физиологического характера при физической нагрузке, а также в результате гипоксемии и гиперкапнии и локальных патологических процессов в области дыхательного центра.

**Одышка** – патологическое усиление дыхательной активности по частоте и/или объему, выражающееся дискомфортом дыхания. Различают инспираторный (ощущение нехватки воздуха, недостаточности или неполноты вдоха), экспираторный (затруднение выдоха) и смешанный типы одышки. Инспираторная одышка отмечается при заболеваниях сердца, сопровождающихся застоем крови в малом круге кровообращения, а также поражении паренхимы легких (пневмония, интерстициальные заболевания легких, распространенные формы рака легкого). Экспираторный тип одышки отмечается при заболеваниях, сопровождающихся бронхиальной обструкцией (бронхиальная астма, ХОБЛ).

**Гиперпноэ** – усиление вентиляции легких при полном соответствии продукции  $\text{CO}_2$  и нормальном  $\text{PO}_2$ , является отражением гиперметаболизма.

**Гипервентиляция** – повышенный объем легочной минутной вентиляции, не соответствующий продукции  $\text{CO}_2$ . Вымывание углекислоты приводит к гипокапнии и респираторному алкалозу.  $\text{PaO}_2$  возрастает незначительно (ограничение диффузии кислорода в легких), адекватного насыщения тканей кислородом не происходит, так как кривая диссоциации гемоглобина смещается влево. Нарастающий алкалоз, потребность скелетных мышц и миокарда в кислороде, снижение доставки кислорода (увеличение сродства гемоглобина к кислороду) приводят к развитию тканевой гипоксии. Гипервентиляция наблюдается при повышенных параметрах ИВЛ, метаболическом ацидозе, диабетической коме, острой почечной недостаточности, черепно-мозговой травме.

**Гиповентиляция** – снижение вентиляции легких, недостаточной для выведения  $\text{CO}_2$ , развивается респираторный ацидоз. Ингаляция 100% кислорода уменьшает выраженность гипоксемии, но элиминация  $\text{CO}_2$  не меняется и респираторный ацидоз сохраняется. Наблюдается при угнетении дыхательного центра (воздействие барбитуратов, наркотических анальгетиков) и при нарушении функции аппарата внешнего дыхания (нарушение каркаса грудной клетки, выраженный болевой синдром после операций с торакальным или верхне-абдоминальным доступом, поражение задних рогов спинного мозга).

**Брадипноэ** – снижение частоты дыхания при нормальном или сниженном минутном объеме дыхания. Наблюдается в результате метаболических или травматических нарушений деятельности дыхательного центра.

**Чейна-Стокса дыхание** (проявление нейрогенного нарушения респираторного контроля) – периодически волнообразно нарастающая глубина вдоха, достигающая максимума, затем постепенно уменьшающаяся и переходящая в апноэ, после чего подобный дыхательный цикл повторяется. Обусловленное поражением переднего мозга и изменением возбудимости дыхательного центра, наблюдается при уремической коме, передозировке наркотиков, травмах и опухолях головного мозга, энцефалите.

**Биотта дыхание** – равномерные и ритмичные дыхательные движения с периодами апноэ до 30 секунд и более. Наблюдается при поражении верхних отделов ствола головного мозга при черепно-мозговой травме (ЧМТ), тяжелой гипоксии продолговатого мозга и является признаком снижения возбудимости дыхательного центра при интоксикации.

**Куссмауля дыхание** (дыхание «загнанного зверя») – судорожные шумные, прерывистые вдохи, сопровождающиеся раскрытием рта, подергиванием головы и гортани. Является признаком гипергликемической, печеночной, уремической комы, отравления метиловым спиртом, токсического действия метаболитов и токсинов.

**Центральная нейрогенная гипервентиляция** – частое, глубокое, ровное, «машинное» дыхание. Наблюдается при черепно-мозговой травме, при поражении гипоталамуса.

**Атактическое дыхание** (описано Биоттом при тяжелом менингите) – нерегулярное дыхание, при котором глубокие и поверхностные вдохи чередуются в случайном порядке.

**Люмстеда дыхание** (гаспинг или атональное дыхание) проявляется медленным вдохом, инспираторной задержкой с последующим коротким выдохом. Причинами развития дыхания этого типа являются снижение тонуса структур дыхательного центра в области варолиева моста, а также полная или частичная блокада эфферентной импульсации по блуждающему нерву в область дыхательного центра. Наблюдается в результате поражения мезэнцефалобульбарного отдела ствола головного мозга, при циркуляторной гипоксии головного мозга, при тяжелой интоксикации ЦНС и в агональном периоде.

## ГЛАВА 7. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ

- 7.1. Артериальные гипертензии
- 7.2. Роль ИБС в развитии дисфункции миокарда
- 7.3. Некоронарогенные заболевания миокарда
- 7.4. Пороки сердца
- 7.5. Аритмии
- 7.6. Патология недостаточности кровообращения
- 7.7. Легочное сердце

### 7.1. Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия (АГ) – патологическое состояние, связанное с патологическим ростом артериального давления (АД) – широко распространена среди населения развитых стран. В Российской Федерации, других экономически развитых европейских и азиатских странах гипертоническая болезнь (ГБ), как проявление артериальной гипертензии регистрируется у каждого 6-8 взрослого. На протяжении всего периода изучения наблюдается постепенный, но неуклонный рост заболеваемости АГ.

Артериальная гипертензия является ведущей причиной таких опасных заболеваний, как нарушения мозгового кровообращения (НМК), ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), хроническая почечная недостаточность (ХПН) и другие. Эти состояния рассматриваются как осложнения АГ и очень часто ведут к инвалидизации больных.

Гипертоническая болезнь (эссенциальная гипертензия, первичная гипертензия) – форма артериальной гипертензии, хроническое заболевание, основным клиническим признаком которого является длительное и стойкое повышение артериального давления (гипертензия), диагноз которого ставится путём исключения всех вторичных гипертензий.

#### **Классификация гипертонической болезни по стадиям (ВОЗ, 1996)**

I стадия – отсутствуют физикальные и лабораторно-инструментальные признаки поражения органов-мишеней.

II стадия – присутствуют физикальные и лабораторно-инструментальные признаки неосложненного, в том числе бессимптомного поражения органов мишеней:

- гипертрофия левого желудочка;
- сужение артерий сетчатки глаз;
- микроальбуминурия (30-300 мг/сут);
- протеинурия (> 300 мг/сут);
- повышение уровня креатинина в крови (1,2-2,0 мг/дл);
- ультразвуковые или рентгенологические признаки атеросклероза аорты и коронарных, сонных, периферических артерий.

III стадия – имеются осложнения со стороны органов-мишеней, обусловленные АГ (в том числе ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания):

- инфаркт миокарда; тяжелая стенокардия;
- тяжелая застойная сердечная недостаточность;
- инсульт, выраженная энцефалопатия;
- кровоизлияние в сетчатку глаза, отек соска зрительного нерва;
- первично сморщенная почка, тяжелая ХПН (уровень креатинина в крови > 2 мг/дл);
- расслаивающая аневризма аорты.

Классификация Европейского общества артериальной гипертензии и Всероссийского общества артериальной гипертензии дана в табл. 3.

Таблица 3

**Классификация уровней артериального давления и степеней артериальной гипертензии у лиц в возрасте 18 лет и старше**

Категория АД	Уровень артериального давления	
	Систолическое АД, мм рт. ст.	Диастолическое АД, мм рт. ст.
Оптимальное АД	< 120	< 80
Нормальное АД	120-129	80-84
Повышенное нормальное АД	130-139	85-89
Гипертензия 1 степени	140-159	90-99
Гипертензия 2 степени	160-179	100-109
Гипертензия 3 степени	≥ 180	≥ 110
Изолированная систолическая гипертензия	≥ 140	< 90

Критерии стратификации риска приведены в табл. 4.

Артериальные гипертензии по причинам, их вызвавшим, подразделяют на первичную или эссенциальную артериальную гипертензию и вторичные (симптоматические) артериальные гипертензии.

Поддержание определенного уровня АД обеспечивается регулированием важнейших переменных параметров, прежде всего минутного объема кровообращения (МОК) и общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Их участие в регуляции АД может быть условно выражено посредством известной формулы Франка (1911): АД = МОК × ОПСС. В зависимости от преобладания ударных или резистивных показателей гемодинамики выделяют два условно полярных типа гемодинамики: гиперкинетический и гипокинетический. Для первого типа (гиперкинетический синдром) характерно повышение сердечного индекса, ударного объема, частоты сердечных сокращений, увеличение сократимости миокарда, возрастание объема цир-

Таблица 4

**Критерии стратификации суммарного риска сердечно-сосудистых осложнений  
(Европейское общество артериальной гипертензии, 2013)**

Категория сердечно-сосудистого риска	Диагностические критерии
Обычный риск	Нормальное или высокое нормальное АД при отсутствии факторов сердечно-сосудистого риска (мужской пол, возраст, отягощенная наследственность, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, нарушенная гликемия натощак, ожирение, курение)
Низкий добавочный риск	1 степень АГ при отсутствии факторов риска; нормальное или высокое нормальное АД в сочетании с 1-2 факторами риска
Средний добавочный риск	2 степень АГ при отсутствии факторов риска; 1-2 степень АГ в сочетании с 1-2 факторами риска
Высокий добавочный риск	3 степень АГ при отсутствии факторов риска; АД 1-2 степени или высокое нормальное АД в сочетании с бессимптомным поражением органа-мишени или метаболическим синдромом, или неосложненным сахарным диабетом
Очень высокий добавочный риск	3 степень АГ в сочетании с 1-2 факторами риска; АД 3 степени в сочетании с субклиническим поражением органа-мишени или метаболическим синдромом, или сахарным диабетом; любой уровень АД в сочетании с ассоциированным сердечно-сосудистым заболеванием или хронической болезнью почек, или осложненным сахарным диабетом

кулирующей крови, объемной скорости выброса. Эти изменения связаны как с усилением симпатических влияний, так и с уменьшением парасимпатического контроля сердечной деятельности.

Наиболее неблагоприятным в физиологическом отношении является гипокINETический тип гемодинамики, при котором выражен резистивный синдром (повышение ОПСС при сниженном ударном объеме и сердечном индексе). Основными факторами стойкого увеличения ОПСС у этой категории больных являются: большая чувствительность сосудов к эффектам эндогенных вазопрессоров, наличие ранних структурных изменений стенок артериол (начальные проявления гипертрофии и пролиферации гладкомышечных клеток). Дополнительными гемодинамическими факторами, определяющими уровень АД, являются: упругое напряжение стенок аорты и ее крупных ветвей; вязкость крови.

Поражение органов-мишеней при гипертонической болезни. К последним относятся сердце (главным образом, миокард левого желудочка), головной мозг, почки, магистральные и периферические артерии, в том числе артерии глазного дна.

Поражение сердца характеризуется концентрической или эксцентрической гипертрофией левого желудочка (ГЛЖ), наличием в клинической картине стенокардии или инфаркта миокарда, проявлений сердечной недостаточности. Количественным выражением ГЛЖ служит увеличение индекса массы миокарда левого желудочка ( $> 115 \text{ г/м}^2$  у мужчин и  $> 95 \text{ г/м}^2$  у женщин). О поражении головного мозга свидетельствуют энцефалопатия, указания на инсульты или транзиторные ишемические атаки в анамнезе. Характерными для АГ являются нефропатия, поражение центральных и периферических артерий (расслаивающая аневризма аорты, атеросклероз, гипертрофия меди), ретинопатия.

Морфологические изменения сосудистой стенки присутствуют даже у лиц с начальными проявлениями АГ. Даже кратковременные подъемы АД могут явиться фактором, стимулирующим гипертрофию и пролиферацию гладкомышечных клеток резистивных сосудов. Органические изменения стенок артериол выражены заметно сильнее у лиц со стойким гипертензионным синдромом по сравнению с таковыми у пациентов с лабильным течением АГ. Количественным выражением поражения сосудов эластического типа служит увеличение скорости пульсовой волны ( $> 10 \text{ м/с}$ ), поражения сонных артерий – утолщение комплекса интима-меди ( $\geq 0,9 \text{ мм}$ ).

Гипертоническая ангиопатия сетчатки (классификация Кейта-Вагенера, 1939):

I стадия – минимальное сегментарное или диффузное сужение артерий сетчатки;

II стадия – более отчетливое сужение просвета этих сосудов, умеренное утолщение их стенок; сдавление вен уплотненными артериолами (феномен перекреста); извилистость и расширение вен;

III стадия – выраженный склероз и сужение артериол; очаги кровоизлияний;

IV стадия – признаки предыдущей стадии, а также отек сосков зрительных нервов, отек сетчатки и иногда ее отслойка.

Морфогенез поражения почек при ГБ. При хроническом медленно прогрессирующем течении ГБ наблюдается отложение гиалина в стенках афферентных артериол с последующим развитием артериолонефросклероза. Гиалин сначала откладывается под эндотелием, затем распространяется к эластической мембране. Гиалиновая дегенерация вовлекает и клубочки, которые постепенно отмирают. Гибель нефронов ведет к формированию «первично сморщенной почки» – характерного морфологического субстрата медленно текущей АГ. Признаками почечной дисфункции при гипертензии считается выявление микроальбуминурии ( $30\text{-}300 \text{ мг/сут}$ ), альбуминурии ( $\geq 300 \text{ мг/сут}$ ), снижение скорости клубочковой фильтрации ( $< 60 \text{ мл/мин} / 1,73 \text{ м}^2$ ).

### **Вторичные (симптоматические) артериальные гипертензии**

Вторичные (симптоматические) АГ наблюдаются лишь в 5% случаев всех артериальных гипертензий и представляют собой следствие вполне определенных болезней и патологических состояний.

*Классификация симптоматических АГ***Почечные:**

Ренопаренхиматозные (острый и хронический гломерулонефрит; хронический интерстициальный нефрит; пиелонефрит; поликистоз почек; диабетическая нефропатия; гипоплазия почки; подагрическая нефропатия; системная красная волчанка; системная склеродермия; амилоидоз почек; опухоли почек; туберкулез почек; травмы почек).

Реноваскулярные (фибромускулярная дисплазия почечной артерии; атеросклероз почечной артерии, неспецифический аортоартериит; узелковый полиартериит; гематомы и опухоли, сдавливающие почечную артерию и др.).

Эндокринные (феохромоцитома; синдром Иценко-Кушинга; первичный гиперальдостеронизм; тиреотоксикоз; гипотиреоз; гипопаратиреоз; гиперпаратиреоз; акромегалия; пролактинома).

Гемодинамические (коарктация аорты; недостаточность клапана аорты; полная атриовентрикулярная блокада).

Нейрогенные (сосудистые заболевания и опухоли ЦНС; синдром Пейджа; диэнцефальный синдром; травмы мозга).

Медикаментозная гипертензия (пероральные контрацептивы; глюкокортикоиды; нестероидные противовоспалительные препараты, адреномиметики, препараты корня солодки, лакрицы).

Особые формы симптоматических АГ (у больных хроническими обструктивными заболеваниями легких, при эритремии; при злоупотреблении поваренной солью).

Признаки, наличие которых требует особо тщательного исключения симптоматических АГ:

- дебют заболевания у больных в возрасте моложе 20 и старше 60 лет;
- остро возникшее и стойкое повышение АД;
- очень высокое АД;
- злокачественное течение АГ;
- наличие кризов с клиникой симпатоадреналового возбуждения;
- указание на любое заболевание почек в анамнезе;
- возникновение АГ в период первого триместра беременности.

Ниже приведены наиболее характерные клинико-диагностические проявления некоторых симптоматических артериальных гипертензий.

Признаки, характерные для первичного гиперальдостеронизма:

- выраженная мышечная слабость;
- преимущественно диастолический характер гипертензии;
- гипокалиемия (менее 3,5 ммоль/л);
- высокий уровень альдостерона сыворотки крови;
- низкий уровень активности ренина плазмы;
- высокое альдостерон-рениновое соотношение;

- выявление достоверной асимметрии секреции альдостерона при катетеризации левой и правой надпочечниковых вен;
- полиурия, никтурия, изогипостенурия, щелочная реакция мочи;
- данные компьютерной томографии и ультразвукового исследования надпочечников.

Признаки, характерные для синдрома эндогенного гиперкортицизма (синдром Иценко-Кушинга):

- умеренная мышечная слабость;
- изменение внешнего вида (центрипетальное ожирение, лунообразное лицо, гирсутизм, *striae rubrum*, вульгарные угри);
- умеренная систолодиастолическая артериальная гипертензия;
- повышенная суточная экскреция кортизола с мочой;
- повышение содержания кортизола в крови и нарушение циркадного ритма секреции этого гормона;
- положительные «малый» и, возможно, «большой» дексаметазоновый тесты;
- данные рентгенографии черепа и компьютерной (магнитно-резонансной) томографии турецкого седла;
- данные компьютерной (магнитно-резонансной) томографии, ультразвукового исследования и радиоизотопной сцинтиграфии надпочечников;
- рентгенография позвоночника (выраженный остеопороз).

Признаки, характерные для феохромоцитомы:

- артериальная гипертензия с периодическими (постоянными) подъемами АД до очень высоких цифр;
- наличие кризов, сопровождающихся сердцебиением, потливостью, тремором, тошнотой, расширением зрачков;
- высокий уровень катехоламинов в крови и их метаболитов в моче;
- высокий уровень метанефринов крови;
- данные компьютерной (магнитно-резонансной) томографии, ультразвукового исследования и радиоизотопной сцинтиграфии надпочечников;
- положительный эффект при проведении провокационных (инсулин, гистамин и др.) и адренолитических (фентоламин, тропафен) тестов;
- положительный тест с клонидином (пероральный прием 0,3 г клонидина не вызывает снижения уровня норадреналина в крови).

Признаки, характерные для ренопаренхиматозной АГ:

- «жесткий» стабильный гипертензионный синдром;
- указание на наличие заболевания почек в анамнезе, нефропатию беременных и врожденные болезни почек у родственников;
- наличие мочевого и нефротического синдромов;
- патологические изменения по данным почечных проб Нечипоренко, Реберга, Зимницкого;
- снижение скорости клубочковой фильтрации;



- патологические изменения по данным компьютерной, магнитно-резонансной томографии, ультразвукового исследования почек;
- патологические изменения по данным пункционной биопсии почек.

Признаки, характерные для реноваскулярной АГ:

- «жесткий» стабильный гипертензионный синдром, резистентный к гипотензивной терапии;
- начало АГ в возрасте раньше 20 и старше 60 лет;
- явно прогрессирующее течение гипертензии;
- сосудистый шум в проекции почечной артерии;
- положительная проба с каптоприлом (повышение активности ренина венозной плазмы на 4 нг/мл/ч и более через 60 мин после приема 25 мг каптоприла в горизонтальном положении);
- градиент активности ренина плазмы более 1,5 между правой и левой почечными венами;
- асимметрия структурно-функциональных показателей почек по данным ультразвукового исследования, внутривенной урографии, радионуклидной ренографии;
- признаки стенозирования почечных артерий по данным доплерографии и ангиографии.

Признаки, характерные для коарктации аорты:

- повышение АД на верхних и снижение его на нижних конечностях (в норме АД на ногах на 30-40 мм рт. ст. выше, чем на руках) у пациента юношеского и молодого возраста;
- ослабление пульсации периферических артерий нижних конечностей;
- хорошее развитие мышц плечевого пояса и атрофия мышц нижних конечностей;
- интенсивный систолический шум на основании сердца, выслушиваемый над грудным отделом аорты спереди и сзади (в межлопаточной области);
- сужение соответствующего отрезка аорты по данным аортографии, спиральной компьютерной томографии.

### **Этиопатогенетические принципы профилактики, диагностики и лечения артериальных гипертензий**

Основные направления модификации образа жизни больных АГ:

- снижение массы тела (до идеальной);
- отказ от курения;
- ограничение употребления кофеин-содержащих лекарственных препаратов и пищевых продуктов;
- отказ от алкоголя;
- аэробная дозированная физическая активность;
- профилактика психоэмоционального стресса, релаксация, психотерапия, гипноз;

- замена медикаментозных препаратов, повышающих АД:
  - а) оральные контрацептивы;
  - б) НПВС: ухудшают действие диуретиков,  $\beta$ -блокаторов, ИАПФ;
  - в) антигистаминные средства;
  - г) кортикостероиды и минералокортикоиды, анаболические стероиды;
  - д) симпатомиметики и амфетаминоподобные препараты;
- медицинское страхование, уровень образования пациента, постоянный медицинский контроль, добросовестность больного в отношении рекомендаций врача;
- особенности питания:
  - а) ограничение хлорида натрия до 4 г в день;
  - б) достаточное количество калия в рационе: 80-100 мг в день;
  - в) соотношение полиненасыщенных и полинасыщенных жирных кислот в рационе должно составлять более единицы;
  - г) достаточное количество кальция в рационе: 1000 мг в день;
  - д) достаточное содержание магния в рационе: 300 мг/день;
  - е) ограничение углеводов;
  - ж) прием грубоволокнистой клетчатки (волокна нативных растений): 200 г/ день.

Основные принципы медикаментозного лечения АГ:

- лечение начинается с минимальных доз одного препарата, выбранного с учетом индивидуальной клинической ситуации (монотерапия);
- изменение тактики лечения в случае неэффективности начальной терапии по трем возможным направлениям:
  - а) увеличение дозы препарата (продолжение монотерапии);
  - б) смена препарата на средства другого класса;
  - в) добавление препарата другого класса;
- использование препаратов длительного действия для достижения 24-часового контроля АД при однократном приеме;
- использование оптимальных сочетаний препаратов для достижения максимального гипотензивного действия и минимизации нежелательных проявлений.

Подходы к выбору антигипертензивной терапии должны учитывать:

- влияние на прогноз;
- силу гипотензивного эффекта;
- влияние на регресс гипертрофии левого желудочка (и другие органопротективные свойства);
- влияние на метаболические процессы;
- учет демографических особенностей (раса, пол, возраст);
- учет сопутствующей патологии;
- учет частных клиничко-патогенетических особенностей АГ, факторов, определяющих качество жизни пациента;

- а) патофизиологические особенности (уровень вазоконстрикторных гормонов, в том числе рениновый профиль крови, эндотелиальная дисфункция и т. д.);
- б) гемодинамика (периферическое сосудистое сопротивление, сердечный выброс, уровень АД);
- в) учет побочных эффектов препаратов на качество жизни;
- г) создание удобного для больного режима приема препарата;
- д) приемлемая стоимость назначаемых средств.

**Врачебная тактика при гипертонических кризах.** Гипертонический криз – тяжелое относительно острое нарушение регуляции системного и регионарного, преимущественно мозгового, кровообращения, проявляющееся обычно значительным повышением АД, характерной клинической картиной и потенциально возможным прогрессирующим поражением органов-мишеней. Важно подчеркнуть, что уровень АД не играет определяющей роли в верификации диагноза криза.

С тактической точки зрения, выделяют две группы гипертонических кризов:

- 1) кризы осложненные или угрожающие осложнениями, требующие экстренного принятия решения;
- 2) кризы неосложненные, требующие оказания помощи в срочном порядке.

К первым относят острые гипертензивные состояния, сопровождающиеся или угрожаемые развитием острой гипертензивной энцефалопатии, ишемическим или геморрагическим инсультом, инфарктом миокарда, нестабильной стенокардией, острой левожелудочковой недостаточностью, расслоением аорты, эклампсией, жизнеугрожающим кровотечением. Криз при феохромоцитоме также рассматривается как потенциально угрожающий различными осложнениями. Ко второй группе кризов относят острые гипертензивные состояния без признаков развивающихся новых повреждений органов-мишеней.

При оказании помощи пациенту с гипертоническим кризом важно руководствоваться следующими правилами. При кризе, осложненном ишемическим инсультом, не следует активно использовать антигипертензивные средства, если уровень АД  $\leq 220/120$  мм рт. ст. в течение 7 дней, а затем АД снижать постепенно с достижением целевого уровня в течение нескольких недель. При острой левожелудочковой недостаточности и расслоении аорты необходимо снижать АД до целевых значений в течение часа. При остром коронарном синдроме – снижать среднее АД на 20–30% в течение часа от исходного, если систолическое АД  $> 160$  и/или диастолическое  $> 100$  мм рт. ст. При большинстве других осложнений гипертонического криза, а также неосложненных кризах следует снижать САД не более чем на 25% от исходного уровня в течение 2–24 ч. Целевого уровня АД при неосложненном гипертоническом кризе рекомендуется достигать в течение ближайших 2–4 нед.



- ▶ уровнем активации системного гемостаза (повышение свертывающей активности крови, усиление агрегации тромбоцитов, снижение синтеза простациклина).

Ишемия может носить транзиторный характер в случае кратковременного повышения потребности миокарда в кислороде (стенокардия напряжения) или локального вазоспазма (вариантная стенокардия Принцметала), приобретать острое течение в случае развивающегося тромбоза коронарной артерии (нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда) или присутствовать постоянно при тяжелом стенозирующем поражении коронарных артерий (гибернирующий миокард, ишемическая кардиомиопатия).

Наиболее опасными последствиями коронарной недостаточности являются нарушения ритма и проводимости, нарушения локальной и глобальной сократимости ишемизированного миокарда и очаговый некроз сердечной мышцы – инфаркт миокарда. Эти нарушения могут приводить к внезапной смерти (желудочковые аритмии), развитию острой и или хронической сердечной недостаточности.

Выделяют следующие формы ИБС:

- Внезапная смерть
- Стенокардия (стабильная и нестабильная)
  - стенокардия напряжения (I-IV ФК)
  - вариантная стенокардия Принцметала
- Инфаркт миокарда
  - с формированием зубца Q (Q-инфаркт)
  - без формирования зубца Q (Не-Q-инфаркт)
- Постинфарктный кардиосклероз
- Нарушения сердечного ритма и проводимости
- Сердечная недостаточность
- Другие формы ИБС:

Безболевая ишемия миокарда (I и II типы)

Микроваскулярная стенокардия («синдром Х»)

К факторам риска развития ИБС относят:

1. Гиперхолестеринемия и другие дислипидемии.
2. Артериальную гипертензию.
3. Сахарный диабет.
4. Курение.
5. Ожирение, особенно абдоминальное.
6. Гиподинамию.
7. Немодифицируемые факторы: наследственность, пожилой возраст, мужской пол.
8. Дополнительные факторы: гипергомоцистеинемия, гиперфибриногемия и пр.

Учитывая этиологию, факторы риска и патогенез заболевания, фармако-терапия ИБС должна быть направлена на:

1. Увеличение доставки кислорода к миокарду.
2. Снижение потребности миокарда в кислороде.
3. Улучшение метаболических процессов в ишемизированных кардио-миоцитах.
4. Понижение свертывающей активности крови.
5. Профилактику жизнеопасных аритмий.
6. Профилактику развития сердечной недостаточности.
7. Нормализацию липидного обмена.
8. Коррекцию других факторов риска (артериальной гипертензии, сахарного диабета).

Обязательными компонентами в лечении ИБС должны быть изменения образа жизни пациентов: отказ от курения, борьба с ожирением, диетические мероприятия, физические нагрузки; для чего необходима специальная образовательная программа. Все большее место в лечении больных ИБС и ее осложнений занимают хирургические методы (баллонная ангиопластика со стентированием, аортокоронарное и маммарокоронарное шунтирование), однако медикаментозная терапия, как при подготовке к операции, так и после ее выполнения существенно влияет на результативность вмешательства, ближайший и отдаленный прогнозы пациентов.

### **Острый инфаркт миокарда как осложнение ИБС**

Под инфарктом миокарда традиционно понимают ишемический миокардиальный некроз вследствие острого падения притока артериальной крови к определенному сегменту миокарда. Данный сегмент миокарда утрачивает сократительную способность не только из-за ишемического цитолиза кардиомиоцитов. Дело в том, что многие клетки в зоне ишемии впадают в состояние гибернации, то есть перестают активно сокращаться и расслабляться, сохраняя минимальные резервы свободной энергии для поддержания жизнеспособности.

При трансмуральном инфаркте зона ишемии простирается от эпикардиального к субэндокардиальному слою, что проявляется патологическим зубцом электрокардиограммы Q. При нетрансмуральном и субэндокардиальном инфаркте зона ишемии не пронизывает всю толщу стенки желудочка и проявляется на электрокардиограмме аномалиями ST-сегмента и зубца T. При субэндокардиальном инфаркте в зону ишемии вовлечена внутренняя 1/3 стенки левого желудочка. Так как в субэндокардиальной зоне левого желудочка напряжение стенки в фазу изгнания является наибольшим, то именно эта часть миокарда наиболее подвержена ишемии вследствие блокады тока крови в системе венечных артерий и нарушений системного кровообращения. В частности, субэндокардиальный инфаркт может быть следствием дли-

тельной артериальной гипотензии любой этиологии. Масса ишемизированного миокарда находится в прямой связи с длительностью и величиной роста активности в сыворотке крови миокардиальной креатинкиназы.

**Острый инфаркт** – это следствие длительной ишемии миокарда как причины необратимых некробиотических изменений кардиомиоцитов, гибернации и станнинга клеток сердца. Наиболее частая причина острого инфаркта – это тромбоз венечной артерии в локусе ее атеросклеротического поражения (90%). Тромбоз индуцируется деструкцией атеросклеротической бляшки. Деструкцию обуславливает обострение моонуклеарного воспаления, то есть усиление действия ведущего звена патогенеза атеросклероза. В результате деструкции бляшки ее внутренние тромбогенные структуры обнажаются для контакта с форменными элементами и белками плазмы крови. Кроме того, в индукции тромбоцитарных механизмов гемостаза свою роль играет превращение эндотелиальных клеток в клеточные эффекторы тромбоза. Такая метаморфоза эндотелиоцитов происходит в результате усиления воспаления сосудистой стенки, пораженной атеросклерозом.

Кроме тромбоза, инфаркт вызывают кровоизлияние в атеросклеротическую бляшку, тромбоэмболию венечной артерии, спазм сосудов системы венечных артерий. Деструкция атеросклеротической бляшки обуславливает агрегацию тромбоцитов и тромбогенез в соответствующем сегменте венечной артерии, вызывая расстройства местной регуляции сосудистого тонуса. В результате возникает спазм венечной артерии в ее пораженном атеросклерозом участке. Медиаторами тромбоза и спазма венечной артерии в области поврежденной атеросклеротической бляшки являются аденозиндифосфат, тромбоксан А<sub>2</sub>, аденозиндифосфат, аденозинтрифосфат, фактор активации тромбоцитов, а также фактор клеточного роста активированных тромбоцитов.

Атеросклеротические бляшки могут быть преимущественно фибромышечными или фибролипидными. Фибромышечные бляшки содержат больше гладкомышечных клеток, меньше липидов, и в меньшей степени подвержены деструкции, чем фибролипидные бляшки. Поэтому, несмотря на большие размеры фибромышечных бляшек, при данном виде атеросклеротического поражения сосудистой стенки риск острого инфаркта выше, чем при фибролипидном строении бляшек. Кроме того, следует учитывать, что липиды атеросклеротической бляшки обладают наибольшей среди ее элементов тромбогенной активностью.

Во многом острый инфаркт миокарда – это следствие нарушений микроциркуляции в сегменте с низким притоком артериальной крови. Нарушения микроциркуляции снижают эффективность компенсаторной реакции усиления коллатерального тока крови. Несмотря на эффективную реваскуляризацию в течение часа после возникновения инфаркта, полного восстановления объемного тока крови в ишемизированном сегменте не происходит. Тому препятствуют: а) отек эндотелиальных клеток микрососудов; 2) обтурация микрососудов агрегатами тромбоцитов и лейкоцитов. Во многом расстрой-

ства микроциркуляции в зоне ишемии связаны с воспалением, обусловленным аноксией и стазом. Воспаление во многом вызывается активацией системы комплемента по альтернативному пути.

Патогенез острого инфаркта во многом зависит от локализации тромбоза и спазма венечной артерии.

Тромботическая окклюзия правой венечной артерии вызывает:

1. Синусовую брадикардию.
2. Атриовентрикулярную блокаду.
3. Инфаркт миокарда правого желудочка.
4. Необширный инфаркт миокарда левого желудочка.

Тромботическая окклюзия левой венечной артерии вызывает:

- 1) Падение систолической и диастолической функций левого желудочка.
- 2) Кардиогенные отек легких и шок (признаки обширного инфаркта миокарда левого желудочка и неблагоприятные прогностические признаки).
- 3) Нарушения внутрижелудочковой проводимости.

Даже непродолжительное снижение притока артериальной крови снижает сократительную способность ишемизированной части миокарда посредством ее циркуляторной гипоксии и накопления метаболитов. О падении сократимости свидетельствуют дискинезия сегментов, а также снижение ударного объема и фракции изгнания левого желудочка, которые выявляют эхокардиографией и радионуклидной вентрикулографией. Реваскуляризация повышает сократимость ишемизированного сегмента, устраняя гибернацию кардиомиоцитов. Этого не происходит при стойком падении сократительной способности жизнеспособных клеток сердца. Данное явление получило название «станнинга» (от английского stunning – состояние оглушенности). Через сутки после возникновения острого инфаркта часть стенки желудка, вовлеченная в ишемию, начинает становиться все тоньше и тоньше. Одновременно расширяется зона постишемических изменений миокарда.

У части больных все это заканчивается разрывом стенки желудочка. Факторами риска разрыва являются:

1. Кардиогенный шок.
2. Стойкая аритмия как осложнение острого инфаркта.
3. Патологическая гипертрофия левого желудочка в период до ОИМ.

Тяжесть угнетения насосных функций сердца вследствие ОИМ находится в прямой связи с размерами зоны некроза и выраженностью ремоделирования. К расстройствам насосных функций сердца при ОИМ относят:

- 1) Снижение сократимости сердца при аномальном смещении сегментов стенок желудочка по ходу сердечного цикла (акинезия, дискинезия).
- 2) Низкая податливость и диастолическая дисфункция левого желудочка.
- 3) Патологическое снижение ударного объема левого желудочка.
- 4) Снижение фракции изгнания левого желудочка.



5) Патологический рост конечного диастолического давления левого желудочка.

6) Дисфункции синоатриального водителя ритма.

Острый инфаркт миокарда левого желудочка вызывает падение его систолической функции, то есть способности левого желудочка выбрасывать определенный объем крови за единицу времени в аорту. Угнетение систолической функции левого желудочка повышает среднее давление в его камере за время диастолического наполнения. В результате растет диастолическое давление в миокарде левого желудочка, что снижает объемную скорость тока крови по сосудам субэндокардиального слоя, который происходит во время диастолических интервалов. Падение тока крови обостряет ишемию субэндокардиального слоя, усиливая угнетение сократимости. Угнетение сократимости еще в большей степени снижает фракцию изгнания левого желудочка и его ударный объем. Прогрессирующее падение систолической функции левого желудочка обуславливает несостоятельность аварийной компенсации недостаточности насосных функций сердца посредством констрикции артерий на периферии и емкостных сосудов. Несостоятельность аварийной компенсации служит причиной обострения острой недостаточности минутного объема кровообращения (МОК). В результате компенсаторно растет частота сердечных сокращений. Дело в том, что тахикардия – это основной механизм роста МОК. Тахикардия снижает суммарную длительность диастолических интервалов, в которые происходит приток артериальной крови к наиболее интенсивно потребляющему кислород субэндокардиальному слою миокарда левого желудочка. Таким образом, увеличение частоты сердечных сокращений обостряет ишемию и служит фактором дальнейшего падения сократимости. Тахикардия обостряет ишемию еще и потому, что частота сердечных сокращений – это главный детерминанта потребности клеток сердца в кислороде. Свою роль в падении сократимости может играть недостаточность МОК как причина артериальной гипотензии и падения перфузионного давления миокарда. Обострение ишемии приводит или к нарастанию выраженности патологических изменений электрокардиограммы, или посредством падения сократимости вызывает кардиогенный шок. В ответ на падение сократимости ишемизированной зоны растет сила сокращений тех участков миокарда, где сохранен приток артериальной крови. Через 24-48 часов от возникновения ОИМ, после того, как начинается дилатация сердца, исчезают гиперфункция и соответствующее утолщение стенок участков миокарда с сохраненным притоком артериальной крови.

Острый инфаркт миокарда снижает диастолическую функцию левого желудочка, то есть его способность посредством активного расслабления саркомеров забирать определенный объем крови из системы легочной артерии. Сразу после возникновения острого инфаркта растяжимость ишемизированного миокарда растет, а затем начинает снижаться. В результате эффективное диастолическое наполнение становится возможным только при росте конеч-

ного диастолического давления левого желудочка. Рост конечного диастолического давления левого желудочка повышает легочное венозное давление, снижает податливость легких, обуславливает интерстициальный и альвеолярный легочный отек, а также артериальную гипоксемию как возможную причину обострения ишемии.

Действие всех механизмов компенсации недостаточности МОК вследствие инфаркта миокарда повышает потребность клеток сердца в кислороде, обостряет ишемию и служит причиной дальнейшего падения сократимости. При инфаркте активируется симпатический отдел автономной нервной системы и растет возбуждение высших парасимпатических центров, что служит причиной соответствующих расстройств сердечного ритма, то есть брадиаритмий вследствие депрессии синоатриального водителя ритма или атриовентрикулярной блокады под действием возросших вагальных влияний на сердце.

Насосная функция сердца находится в обратной связи с массой ишемизированного миокарда. При кардиогенном шоке острый инфаркт и последствия предыдущих инфарктов (миокардиосклероз и др.) выключают из действий для осуществления насосных функций 50% массы миокарда левого желудочка. Инфаркты передней стенки обычно обширнее. Поэтому при них прогноз более неблагоприятный, чем при инфарктах задней стенки. Инфаркты передней локализации обычно являются следствием тромботической окклюзии на уровне левой венечной артерии, в особенности передней нисходящей венечной артерии. Инфаркты нижней и задней локализации – это следствие окклюзии правой венечной артерии или окклюзии доминирующей левой огибающей артерии. Напомним, что при доминировании левой огибающей артерии снабжение артериальной кровью участков миокарда нижней и задней локализации происходит в основном по данному сосуду.

### **Клеточные повреждения и дисфункции вследствие острого инфаркта миокарда**

После наступления полной аноксии клетки сердца остаются жизнеспособными в течение 20 мин. Уже через 30-60 секунд ишемии возникают соответствующие изменения электрокардиограммы (ЭКГ). Если в течение двадцати минут после окклюзии венечной артерии производят эффективную реваскуляризацию (неотложное восстановление проходимости венечной артерии консервативной терапией или оперативным вмешательством), то большинство клеток в зоне ишемии восстанавливают свою структуру и функцию.

Запасы кислорода в миокарде полностью утилизируются в течение восьми секунд после наступления ишемии. Прекращение аэробного обмена в кардиомиоцитах приводит к компенсаторному усилению в них анаэробного биологического окисления. Интенсификация анаэробного биологического окисления ведет к истощению резервов гликогена клеток сердца. Гликолиз сопровождается улавливанием свободной энергии, количество которой

может удовлетворить потребности кардиомиоцитов лишь на 65–70%. При анаэробном биологическом окислении в клетках сердца растет концентрация молочной кислоты и протонов. Клетки сердца особенно чувствительны к отрицательным влияниям высокой концентрации свободных ионов водорода в цитозоле и межклеточных пространствах. Ацидоз повышает подверженность клеток сердца повреждающему действию лизосомальных энзимов. Одновременно ацидоз угнетает функционирование проводящей системы сердца и снижает сократимость миокарда, являясь звеном патогенеза острой сердечной недостаточности вследствие ОИМ.

Связанная с ишемией критическая гипоксия клеток сердца нарушает ионный состав клетки, вызывая выход из кардиомиоцитов калия, магния и кальция. Нарушения ионного состава предрасполагают к возникновению эктопических водителей ритма и сердечных аритмий. Лишенные кислорода и нутриентов клетки сердца теряют способность захватывать эндогенные катехоламины, циркулирующие с кровью. Гипоксичные клетки сердца начинают высвобождать катехоламины, концентрация которых в плазме крови начинает расти в первые часы после ОИМ. В результате возникает системный дисбаланс между симпатическими и парасимпатическими эффектами на периферии. На уровне сердца – это может вызвать расстройства сердечного ритма, обостряющие сердечную недостаточность вследствие ОИМ. Одновременно гиперкатехоламинемия усиливает гликогенолиз и липолиз. Вследствие усиления гликогенолиза и липолиза в плазме крови растет концентрация глюкозы и неэстерифицированных жирных кислот. Избыточная концентрация жирных кислот в циркулирующей крови, их аномально высокое содержание в интерстиции может оказывать повреждающий детергентный эффект на клеточные мембраны. Гиперкатехоламинемия обуславливает снижение секреции инсулина, что еще в большей степени усиливает гликогенолиз и липолиз. Гипергликемия персистирует в течение 72 часов после возникновения острого инфаркта миокарда.

В патогенезе постишемического цитолиза клеток сердца свои определяющие роли играют:

1. Угнетение аэробного биологического окисления как причина недостатка свободной энергии в клетке (гипоэргоза).
2. Прекращение активного транспорта натрия и калия через наружную клеточную мембрану.
3. Поступление в клетку натрия вместе со свободной водой как причина клеточного отека.
4. Отсоединение рибосом от эндоплазматического ретикулула.
5. Прекращение синтеза клеточных протеинов.
6. Отек митохондрий вследствие накопления в них кальция.
7. Вакуолизация.
8. Деструкция лизосом с высвобождением гидролаз.
9. Лизис клеточных мембран.

10. Свободнорадикальное окисление наиболее в функциональном отношении активных фосфолипидов клеточных мембран.

11. Воспалительная альтерация, и в частности повреждающие клетки действия провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли  $\alpha$ , ИЛ-1).

Клетки сердца в зоне ишемии не находятся в состоянии аноксии. Они страдают от критической циркуляторной гипоксии. Резко сниженное количество кислорода поступает в ишемизированные кардиомиоциты. Кислород в зону ишемии поступает по коллатералям в системе венечных артерий. Часть клеток в условиях циркуляторной гипоксии впадает в состояние гибернации. Гибернация – это состояние клетки сердца, которое характеризует использование свободной энергии лишь для поддержания жизнеспособности. В состоянии гибернации клетки рабочего миокарда перестают сокращаться. После возобновления тока крови по obturированной венечной артерии (реваскуляризации) гибернация подвергается обратному развитию. Станнинг от гибернации отличает устойчивое угнетение функций дифференцированных клеток сердца, несмотря на эффективную реваскуляризацию. Постишемический цитолиз, станнинг и гибернация обуславливают падение насосных функций сердца вследствие острого инфаркта миокарда. Цель ранней реваскуляризации при ОИМ – это не только предотвращение цитолиза, но и обратное развитие гибернации. Чем раньше производят реваскуляризацию, тем меньше вероятность станнинга.

В течение нескольких часов после тромботической obturации венечной артерии изменения миокарда не являются необратимыми, несмотря на то, что уже через 30-60 секунд после тромботической obturации венечной артерии на электрокардиограмме появляются признаки ишемии. Ишемизированные клетки в перинекротической зоне могут стать на путь цитолиза, но могут и подвергнуться значительным структурным изменениям, оставшись жизнеспособными (ремоделирование). Медиаторам ремоделирования являются ангиотензин II и эндогенные катехоламины. Чем меньше выраженность ремоделирования, тем благоприятнее прогноз. Чем в меньшей степени ремоделирование отрицательно сказывается на насосных функциях сердца, тем дольше живут больные после ОИМ. Ремоделирование характеризуется гипертрофией кардиомиоцитов, образованием аномальных сократительных белков, а также отложением коллагена между клетками сердца. В настоящее время для предотвращения ремоделирования в остром периоде инфаркта применяют ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и  $\beta_1$ -адренолитики.

### **Формы стенокардии**

**Впервые возникшая стенокардия** проявляется характерными симптомами впервые в жизни (длительность анамнеза ангинозных приступов в течение 1 мес.), особенно если они нарастают по частоте, длительности, интенсивности, и при этом снижается эффект от нитроглицерина. Дебют ИБС может иметь несколько вариантов: первые приступы коронарной боли могут возникнуть при физической нагрузке и оставаться относительно стереотип-

ными; в других случаях приступы стенокардии быстро нарастают по частоте и интенсивности, сочетаясь с болями в покое; третий вариант характеризуется появлением спонтанных приступов коронарной боли длительностью 5–15 мин; не исключены и затяжные ангинозные приступы.

**Прогрессирующая стенокардия** выражается в увеличении числа и тяжести имевшихся в течение длительного времени приступов стенокардии напряжения и покоя. Обычно больные указывают дату (день) увеличения частоты, длительности, интенсивности ангинозных приступов, отмечают снижение эффекта от нитроглицерина и увеличение потребности в нем.

**Ранняя постинфарктная стенокардия** отличается возникновением приступов стенокардии в промежутке от 24 ч и до 2 нед. от начала развития ИМ. Согласно традиционным отечественным представлениям о ранней постинфарктной стенокардии говорят в тех случаях, когда возобновление синдрома стенокардии соответствует временному промежутку от 3-х суток до конца 4-й недели от начала ОИМ. Раннюю постинфарктную стенокардию необходимо дифференцировать с рецидивом ИМ, в пользу которого свидетельствуют повторный подъем уровня кардиоспецифических ферментов в крови; появление ЭКГ-признаков свежего некроза миокарда на фоне изменений, обусловленных предшествующим повреждением; ложноположительная динамика ЭКГ.

Впервые возникшая, прогрессирующая и ранняя постинфарктная стенокардия относится к категории **нестабильных форм стенокардии** и по современным представлениям соответствует понятию острого коронарного синдрома. Широкое применение в клинической практике нашла классификация нестабильной стенокардии, предложенная С. Hamm и E. Braunwald (табл. 5).

Таблица 5

**Классификация нестабильной стенокардии (Hamm С., Braunwald E., 2000)**

Нестабильная стенокардия	Вторичная нестабильная стенокардия А – есть внешняя причина, усиливающая ишемию	Первичная нестабильная стенокардия В – внешней причины стенокардии нет	Ранняя постинфарктная стенокардия С – возникает в течение 2-х недель от начала инфаркта миокарда
I – впервые возникшая, прогрессирующая стенокардия, без стенокардии покоя	IA	IB	IC
II – стенокардия покоя в течение месяца, но не в ближайšie 48 ч	IIA	IIB	IIC
III – стенокардия покоя в ближайšie 48 ч	IIIA	IIIB	IIIC

### **Характеристика функциональных классов стабильной стенокардии напряжения**

I функциональный класс (ФК). Пациент хорошо переносит повседневные физические нагрузки, и приступы болей возникают только при нагрузках высокой интенсивности (бег, быстрый подъем в гору или по лестнице на высоту 3-го этажа и более).

II функциональный класс. Небольшое ограничение обычной физической активности. Приступы стенокардии возникают при быстрой ходьбе по ровному месту или при быстром подъеме по лестнице или в гору; при ходьбе или подъеме после еды, в холодную и/или ветреную погоду и /или во время эмоционального напряжения, или в первые часы после пробуждения; при ходьбе по ровной местности в нормальном темпе на расстояние более 500 м и подъеме более чем на один этаж.

III функциональный класс. Выраженное ограничение повседневной физической активности. Приступы возникают при ходьбе в нормальном темпе по ровной местности на расстояние 100-500 м и/или при подъеме на 1 этаж. Могут быть редкие приступы в покое.

IV функциональный класс. Резко выраженное ограничение физической активности. Стенокардия возникает при ходьбе по ровной местности на расстояние менее 100 м и при минимальном физическом усилии. Характерно возникновение приступов в покое.

**Микроваскулярная болезнь (кардиальный синдром X).** Этим термином обозначают болевой синдром в грудной клетке, который по своему описанию сходен с классической стенокардией напряжения, однако наблюдается у лиц с нормальными или малоизмененными коронарными артериями. Наряду с отсутствием стенозирующего коронарного атеросклероза у таких пациентов не выявляют и вазоспазм крупных (эпикардиальных) артерий. При коронароангиографии крупные артерии выглядят не пораженными, при этом часто обнаруживается замедление вымывания контрастированной крови из коронарного русла. Сцинтиграфия миокарда свидетельствует о диффузной гипоперфузии миокарда. Прогноз пациентов с синдромом X лучше, чем у лиц с явным коронарным атеросклерозом.

**Бессимптомная ишемия миокарда.** Под таковой понимают признаки ишемии миокарда, документированные в ходе инструментальных исследований: суточного мониторирования ЭКГ, при нагрузочных пробах с регистрацией ЭКГ или визуализацией миокарда. В классическом понимании болевой синдром (стенокардия) для таких пациентов не характерен, хотя в реальной клинической практике зачастую наблюдаются случаи сочетания симптомной и бессимптомной ишемии миокарда. У части пациентов с бессимптомной ишемией миокарда находят рубцовые изменения на ЭКГ вследствие ранее перенесенного инфаркта миокарда, который также мог протекать малосимптомно или вовсе без известных клинических проявлений (рис. 34, 35). Бес-

симптомная ишемия характеризуется не меньшей серьезностью прогноза, чем стабильная стенокардия напряжения.

### **Этиопатогенетические основы терапии стабильной стенокардии**

Лечение стенокардии преследует две основные цели. Первая – улучшить прогноз и предупредить возникновение инфаркта миокарда или внезапной смерти, и, соответственно, увеличить продолжительность жизни. Вторая – уменьшить частоту и снизить интенсивность приступов стенокардии для улучшения качества жизни. Лекарственные препараты, улучшающие прогноз у больных стенокардией, рекомендуются всем пациентам с ангинозными приступами при отсутствии противопоказаний. В первую очередь речь идет об антиагрегантах,  $\beta$ -адреноблокаторах, а также иАПФ. Антиангинальные препараты устраняют или уменьшают симптомы заболевания. Острые ишемические эпизоды предотвращают ацетилсалициловая кислота,  $\beta$ -адреноблокаторы, статины, ингибиторы АПФ. Лечение пациентов со стабильной стенокардией следует проводить с учетом ее функционального класса (ФК). Это предполагает у больных с I ФК купирование приступа стенокардии при тяжелых физических нагрузках антиангинальными препаратами. Дальнейшая терапия складывается из мероприятий, связанных с нормализацией режима труда и отдыха, устранения психоэмоциональных стрессов, факторов риска. Для лечения стенокардии I ФК возможно назначение антиагрегантов и гиполипидемических средств (в случае наличия дислипидемий).

У больных II ФК можно также использовать антиангинальные препараты, принадлежащие к одной из следующих групп:  $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты либо в монотерапии, либо в комбинации.

### **Этиопатогенетические основы лечения острых коронарных синдромов (нестабильной стенокардии и инфаркта миокарда)**

Нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда – формы ишемической болезни сердца, требующие неотложной помощи. Основной причиной их развития является разрыв атеросклеротической бляшки или эрозия эндотелия с последующим тромбозом коронарной артерии и возникновением острой ишемии. Как показали многочисленные исследования, чем раньше начато необходимое лечение, тем больше надежды на благоприятный прогноз у конкретного пациента. На этапе первичного обследования больным с подозрением на нестабильную стенокардию или инфаркт миокарда устанавливают диагноз «острый коронарный синдром» (ОКС). Это означает, что лечение следует начинать до выяснения окончательного диагноза, при этом больных следует вести как больных инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией.

Острая ишемия миокарда может быть признаком развивающегося ИМ, но далеко не всегда означает некроз кардиомиоцитов (нестабильная стено-

кардия). При определении тактики лечения важно дифференцировать ОКС со стойким подъемом сегмента ST на ЭКГ и ОКС без стойкого подъема сегмента ST.

Больные с ОКС со стойким подъемом ST – это пациенты с болью или дискомфортом в грудной клетке и стойким подъемом сегмента ST или «новой» (впервые возникшей или предположительно впервые возникшей) полной блокадой левой ножки пучка Гиса на ЭКГ. Стойкий подъем сегмента ST подразумевает наличие острой полной окклюзии коронарной артерии тромбом. Главной задачей лечения в данной ситуации является быстрое и стойкое восстановление просвета сосуда – реперфузия ишемизированного миокарда. Для этого используют как фармакологические методы – введение тромболитиков, так и хирургические методы – чрескожное коронарное вмешательство.

Больные с ОКС без стойкого подъема ST – это пациенты с болью или дискомфортом в грудной клетке и изменениями на ЭКГ, свидетельствующими об острой ишемии миокарда, но без подъемов сегмента ST. У этих больных могут отмечаться стойкие или преходящие депрессии ST, инверсия, сглаженность или псевдонормализация зубца T, хотя у части пациентов ЭКГ при поступлении может быть нормальной. Тромболитические агенты в лечении таких больных не используют. Основные задачи лечения заключаются в поддержании проходимости коронарной артерии путем ограничения и предупреждения внутрикоронарного тромбообразования и дистальных тромбоэмболий, ликвидации ишемии (консервативным или оперативным путем).

Современная тактика ведения больных ОКС подразумевает возможность раннего хирургического вмешательства, особенно у пациентов с высоким риском неблагоприятного исхода. Однако сегодня в России лишь ограниченное число крупных медицинских центров располагают возможностями выполнения неотложных операций на коронарных артериях. Поэтому для большинства пациентов адекватная консервативная терапия – единственно возможный вариант лечения.

Цель лечения ОКС – ликвидация ишемии и ее осложнений, предупреждение развития некроза миокарда (или дальнейшего его распространения), в конечном счете – улучшение прогноза больных.

Исходя из общности патогенеза ОКС, основными направлениями их медикаментозной терапии следует считать:

- лизис тромба, обтурирующего коронарную артерию (для ОКС с подъемом ST);
- предупреждение дальнейшего тромбообразования, микроэмболизации и создание условий для спонтанного лизиса тромба, не закрывающего просвет сосуда;
- ликвидация ишемии и предупреждение ее возникновения;
- обезболивание;
- профилактика и лечение осложнений (лечение сердечной недостаточности).



сти, шока, профилактика и лечение аритмий и т.д.);

- начало мероприятий по вторичной профилактике.

У больных ИМ без подъема ST лечение начинается с назначения антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов, в то время как у больных со стойким подъемом сегмента ST терапия включает применение фибринолитиков. У больных ИМ без подъема ST использование фибринолитиков опасно.

Принципы использования антиагрегантов при ОКС:

- антиагреганты – обязательный компонент терапии ОКС;
- их следует назначить как можно раньше, при этом лечение начинают с нагрузочных доз;
- ацетилсалициловую кислоту (АЦСК) назначают всем пациентам с ОКС при отсутствии противопоказаний; в случае непереносимости АЦСК препарат заменяют на клопидогрел;
- антиагреганты, как правило, сочетают с введением гепарина или его низкомолекулярных фракций;
- активность антиагрегантной терапии определяется тяжестью течения ОКС и прогнозом больного.

Принципы назначения прямых антикоагулянтов при ОКС:

- антикоагулянты прямого действия, в первую очередь гепарины – обязательный элемент лечения ОКС, терапию гепаринами начинают сразу при поступлении больного;
- нефракционированный гепарин при терапии коронарного тромбоза применяют внутривенно для поддержания устойчивой его концентрации в крови;
- вместо нефракционированного гепарина при ОКС без подъема ST можно использовать низкомолекулярные гепарины подкожно;
- если гепарины вызывают тромбоцитопению, в качестве антикоагулянта возможно использование гирудина;
- отмену гепаринов целесообразно выполнять постепенно для предупреждения возможного синдрома отмены (реактивной гиперкоагуляции).

Общие принципы применения тромболитиков при ОКС:

1. Тромболитики следует применять как можно раньше после появления первых симптомов тромбоза.

2. Решение о назначении тромболитиков принимают после тщательного взвешивания возможной пользы и риска такого лечения. При относительных противопоказаниях к тромболитизису иногда предпочтительнее хирургическое вмешательство, если оно возможно в короткие сроки.

3. Тромболитики вводят внутривенно, не смешивая с другими лекарствами. Ввиду короткого периода полувыведения для реализации эффекта необходима сравнительно продолжительная или повторная внутривенная инфузия препарата. Исключение составляют лекарства с более длительным периодом полувыведения (анистреплаза, ретеплаза, тенектеплаза), которые

можно вводить болюсом однократно, что удобно на догоспитальном этапе.

4. Медикаментозно индуцированный фибринолиз сопровождается реактивным ростом тромбогенности крови (главным образом, за счет активации тромбоцитов), поэтому для предотвращения реокклюзии при ОКС необходимо одновременное назначение антитромбоцитарных средств и антитромбинов на протяжении нескольких дней.

5. Положительное влияние тромболизиса на прогноз при ОКС существенно сильнее у более тяжелых пациентов, оно растет пропорционально риску смерти.

6. Главное осложнение тромболитической терапии – кровотечения, в т.ч. внутричерепные кровоизлияния. Стрептокиназе и анистреплазе (АПСАК) свойственны также аллергические реакции и редко – анафилактический шок.

7. Повторное введение тромболитика показано, если ангинозный синдром после ИМ рецидивировал и сопровождается стойким подъемом ST.

Показаниями к проведению тромболизиса (при отсутствии противопоказаний) являются:

1) ОКС с подъемом сегмента ST в течение первых 12 ч с начала клинических симптомов при условии подъема ST более 1 мм как минимум в 2-х соседних грудных отведениях или как минимум в 2-х отведениях от конечностей;

2) ОКС в течение первых 12 ч с начала клинических симптомов с возникновением «новой» или предположительно «новой» полной блокады левой ножки пучка Гиса;

Тромболизис также целесообразен, если имеет место:

1. Задне-базальный (истинный задний) инфаркт миокарда в течение первых 12 ч с начала клинических симптомов (характеризуется высокими R в  $V_{1-2}$ , депрессией ST в  $V_{1-3}$  и/или изолированным подъемом ST в задних отведениях ( $V_{7-8}$ ) и нередко высокими остроконечными T в  $V_{1-3}$ ).

2. Инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST (в период 12-24 ч после начала симптоматики) при сохраняющихся симптомах ишемии и подъеме ST более 1 мм как минимум в 2-х соседних грудных или как минимум в 2-х отведениях от конечностей.

(Рис. 34, 35, цв. вкл.)

### 7.3. Некоронарогенные заболевания миокарда

К некоронарогенным заболеваниям миокарда относят миокардиты, кардиомиопатии, дистрофии миокарда и опухоли сердца.

**Миокардиты** – это поражение сердечной мышцы, преимущественно воспалительного характера, обусловленное опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, паразитарной или протозойной инвазии, химических и физических факторов, а также возникающее вследствие аллергических и иммунных заболеваний.

Понятие «миокардит» применяют в отношении разных по этиологии и патогенезу воспалительных заболеваний миокарда, при изолированном его поражении, при инфекционных заболеваниях и системных патологических процессах (табл. 6).

Таблица 6

**Классификация миокардитов (Палеев Н. Р., Гуревич М. А., Палеев Ф. Н., 2002)**

<b>Этиологическая характеристика</b>	<b>Патогенетические варианты</b>
Вирусные (вирусы Коксаки, грипп, ЕСНО, ВИЧ и др.); инфекционные (дифтерия, скарлатина, туберкулез и др.); при инфекционном эндокардите; спирохетозные (сифилис, лептоспироз, возвратный тиф); риккетсиозные (сыпной тиф, лихорадка Ку); паразитарные (токсоплазмоз, болезнь Чагаса, трихинеллез); грибковые (актиномикоз, кандидоз и др.)	Инфекционно-иммунный и инфекционный
Лекарственные; сывороточные; нутритивные; при системных заболеваниях соединительной ткани; при бронхиальной астме; при синдроме Лайелла; при синдроме Гудпасчера; ожоговые; трансплантационные	Аутоиммунный
Тиреотоксические; уремические; алкогольные	Токсикоиммунный
<b>Фаза патогенетического процесса</b> Инфекционно-токсическая; аутоиммунная; дистрофическая; миокардиосклеротическая	
<b>Распространенность</b> Очаговые; диффузные	
<b>Клинические варианты</b> Псевдокоронарный; декомпенсационный; псевдоклапанный аритмический тромбоэмболический смешанный малосимптомный	
<b>Варианты течения миокардита</b> Острый миокардит легкого течения; острый миокардит тяжелого течения; миокардит рецидивирующий; хронический миокардит	

Этиология инфекционных миокардитов представлена различными микроорганизмами:

Вирусы: энтеровирусы (Коксаки А и В, ЕСНО, полиомиелита), аденовирусы, арбовирусы, цитомегаловирусы, ВИЧ, вирусы гепатитов, гриппа, паротита, краснухи, кори, ветряной оспы, герпеса, инфекционного мононуклеоза (Эпштейна-Барр) и др.

Бактерии: стрептококки, стафилококки, пневмококки, менингококки, гонококки, бактерии дифтерии, туберкулеза, бруцеллеза и др.)

Спирохеты (сифилис, лептоспироз, возвратный тиф, боррелиоз).

Риккетсии (сыпной тиф, лихорадка Q).

Простейшие и гельминты (токсоплазмоз, трипаносомоз (болезнь Чагаса), трихинеллез, цистицеркоз и др).

Грибки (актиномикоз, кандидоз, кокцидиоидомикоз, аспергиллез и др.).

Вирусная природа миокардитов преобладает среди инфекционных причин. На долю вирусов Коксаки группы В приходится до 50% случаев развития миокардитов.

Причиной развития аллергических миокардитов являются иммуноаллергические реакции с образованием комплексов антиген-антитело (при инфекционно-аллергическом, сывороточном, нутритивном, ожоговом и ряде других миокардитов).

Аллергическое поражение миокарда определяется при системных заболеваниях соединительной ткани, бронхиальной астме, синдромах Лайелла, Гудпасчера. Нередко причиной развития миокардита становятся лекарственные средства. Среди фармакологических препаратов, вызывающих миокардиты, ведущая роль отводится антибиотикам. Миокардит возникает также при применении амидопирина, новокаина, метилдопы, спиронолактона, амфетамина, катехоламинов.

Выделяют миокардиты, развивающиеся в результате токсического воздействия на миокард.

Среди причин токсико-аллергических миокардитов следует назвать гипертиреоз, уремию, алкогольную болезнь, мышьяк, ртуть, кобальт и др.

Миокардит может возникнуть при одновременном воздействии двух и более различных инфекций, когда одна из них создает условия для поражения миокарда, а другая является прямой причиной этого поражения. Изменению подвергаются сосуды сердечной мышцы, интерстициальной ткани, миофибрилл (чаще поражаются посткапилляры и венулы), что приводит к васкулиту (рис. 36, цв. вкл.). Кроме того, замедляется капиллярное кровообращение, усиливается агрегация тромбоцитов, что является предпосылкой развития гипоксии и ишемии миокарда, ацидоз с усиленным распадом макроэргических фосфорных соединений и изменяется соотношение электролитов калия и натрия в кардиомиоците (увеличивается количество ионов натрия, что задерживает воду и ведет к отеку миоцита). Ацидоз приводит к нарушению целостности лизосомальных мембран и активации протеолитических ферментов, денатурации белка поврежденных кардиомиоцитов, и формируются аутоантигены. Отмечается одновременное увеличение экспрессии маркеров воспаления.

### **Критерии диагностики миокардита Нью-Йоркской ассоциации кардиологов**

Для диагностики острых диффузных миокардитов выделяют две группы критериев:

- основные критерии: наличие предшествующей инфекции, доказанной клиническими и лабораторными данными (выделение возбудителя, результаты реакции нейтрализации, связывания комплемента, гемагглютинации;

ускорение СОЭ, появление С-реактивного белка); признаки поражения миокарда: кардиомегалия, застойная сердечная недостаточность, кардиогенный шок, изменения на ЭКГ; повышение активности кардиоспецифических ферментов в сыворотке крови — ЛДГ, КФК;

- дополнительные критерии: тахикардия, ослабление I тона, ритма галопа.

Для диагноза миокардита достаточно сочетания предшествующей инфекции или

другого заболевания, согласно этиологии, с любыми двумя «малыми» и одним

«большим» или с любыми двумя «большими» признаками.

**Кардиомиопатии** – заболевания, обусловленные поражением миокарда различной этиологии (известной и неизвестной). (табл. 7).

Таблица 7

**Классификация первичных кардиомиопатий  
(Американская ассоциация сердца, 2006)**

Генетические	Смешанные	Приобретенные
Гипертрофическая кардиомиопатия, аритмогенная правожелудочковая кардиомиопатия/дисплазия, некомпактный миокард, патология проводящей системы (болезнь Lenegre), патология ионных каналов: синдром удлиненного QT, Бругада; укороченного QT; катехоламиновая полиморфная ЖТ	Дилатационная кардиомиопатия, рестриктивная кардиомиопатия	Воспалительная кардиомиопатия (миокардит), стресс-спровоцированная кардиомиопатия, перипортальная кардиомиопатия, индуцированная тахикардией кардиомиопатия, кардиомиопатия младенцев матерей с инсулинозависимым диабетом

Патогенетическая классификация кардиомиопатий выделяет следующие их виды:

- Дилатационная – увеличение размеров левого желудочка и его тяжелая систолическая дисфункция.
- Гипертрофическая – патологическая гипертрофия левого желудочка при отсутствии артериальной гипертензии или аортального стеноза.
- Рестриктивная (инфильтративная) – низкая податливость стенок левого желудочка как причина ухудшения его насосной функции.
- Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка – фиброзно-жировое перерождение свободной стенки правого желудочка с формированием опасных желудочковых аритмий и систолической дисфункции.
- Недифференцированные кардиомиопатии.

Первичные заболевания сердечной мышцы – это нечастые причины сердечной недостаточности. Кардиомиопатия всех видов может быть следстви-

ем наследственных мутаций генов кардиомиоцитов, системных заболеваний на уровне сердца (гемохроматоз, амилоидоз, различные эндокринопатии, расстройства обмена веществ и др.). Дилатационная кардиомиопатия – более частая причина сердечной недостаточности, чем гипертрофическая и рестриктивная кардиомиопатии.

Идиопатическая дилатационная кардиомиопатия характеризуется дилатацией и систолической дисфункцией левого желудочка при нормальной толщине его стенок, она может сопровождаться и не сопровождаться дилатацией правого желудочка. Частота болезни – 3–10 случаев у 100000 представителей основной популяции.

При дилатационной кардиомиопатии клетки сердца левого желудочка гипертрофированы, варьируя по размерам. Варьирует и внеклеточный фиброз. В 25% случаев дилатационная кардиомиопатия является наследственным заболеванием, имеющим семейный характер. Из других причин дилатационной кардиомиопатии следует выделить вирусную инфекцию, а также заболевания соединительной ткани: системную красную волчанку, узелковый полиартериит. Выделяют идиопатическую дилатационную кардиомиопатию и дилатационную кардиомиопатию беременных. Дилатационная кардиомиопатия вызывает расстройства сердечного ритма предсердного и желудочкового происхождения, а также «функциональную» недостаточность митрального и трехстворчатого клапанов.

Гипертрофическая кардиомиопатия – это преимущественно семейная наследственная болезнь, которая наследуется по аутосомно-доминантному типу. Встречается и спорадическая гипертрофическая кардиомиопатия. Типичный признак – асимметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки, в результате которой возникает препятствие выбросу крови из левого желудочка в фазу изгнания. В результате гипертрофической кардиомиопатии, снижается податливость левого желудочка и растет его конечное диастолическое давление, определенный вклад в развитие сердечной недостаточности вносит функциональная недостаточность митрального клапана. При гипертрофической кардиомиопатии нередко встречаются расстройства сердечного ритма предсердного и желудочкового происхождения. Желудочковые аритмии у больных с гипертрофической кардиомиопатией могут быть причинами внезапной сердечной смерти. Рестриктивная кардиомиопатия характеризуется низкой податливостью левого желудочка, размеры которого существенно не увеличены. Патогенез расстройств кровообращения в данном случае обусловлен диастолической дисфункцией левого желудочка. Синдром рестриктивной кардиомиопатии вызывается амилоидозом, саркоидозом, гемохроматозом и другими инфильтративными болезнями, а также эндомикардиальным фиброзом.

**Эндокардит** – воспалительное поражение клапанов сердца, пристеночного эндокарда и эндотелия крупных сосудов, обусловленное прямым внедрением возбудителя и протекающее чаще всего по типу сепсиса, остро или

подостро, с циркуляцией возбудителя в крови, эмболиями, иммунопатологическими изменениями и осложнениями. Различают первичный (септический, фибропластический) и вторичный (инфекционный) эндокардиты. Фибропластический париетальный эндокардит с эозинофилией – это редко встречающаяся патология, проявляющаяся выраженной сердечной недостаточностью, эозинофильным лейкоцитозом с поражением кожи и внутренних органов.

**Патоморфология.** Париетальный эндокард желудочков сердца утолщен за счет фиброза, эластические волокна замещаются коллагеновыми, на поверхности эндокарда появляются тромботические массы. Кожа, миокард, печень, почки, легкие, головной мозг, скелетные мышцы, стенки сосудов и периваскулярная ткань инфильтрированы клетками, среди которых преобладают эозинофилы. Характерны тромбозы и тромбоэмболические осложнения в виде инфарктов и кровоизлияний. Селезенка и лимфатические узлы увеличены, гиперплазия лимфоидной ткани с инфильтрацией ее эозинофилами.

Патогенез инфекционного эндокардита (ИЭ) состоит из трех основных составляющих:

- бактериемия (циркуляция инфекционных агентов в кровеносном русле);
- повреждение эндокарда или эндотелия;
- изменение иммунитета.

Выделяют несколько патогенетических стадий (фаз) ИЭ:

- инфекционно-токсическую;
- иммуновоспалительную;
- дистрофическую.

В первую стадию происходит транзиторная бактериемия и адгезия патогенных бактерий на поврежденный эндокард, формируются микробные вегетации.

Во второй стадии регистрируется развернутая клиническая картина септического поражения сердца и внутренних органов (появляются диффузный гломерулонефрит, васкулит, миокардит) (рис. 37, 38).

В третьей стадии развиваются тяжелые и необратимые изменения органов в результате прогрессирования сепсиса и декомпенсации сердечной недостаточности.

В развитии сердечной недостаточности при ИЭ выделяют несколько основных патогенетических факторов: регургитация, септическое поражение миокарда и перикарда, изменения внутрисердечной и центральной гемодинамики, нарушение ритма и проводимости, задержка жидкости, связанная с нарушением функции почек.

Оценка степени активности эндокардита производится по следующим критериям:

I степень активности – температура тела субфебрильная или нормальная, периоды ухудшения сменяются хорошим самочувствием, признаки болезни

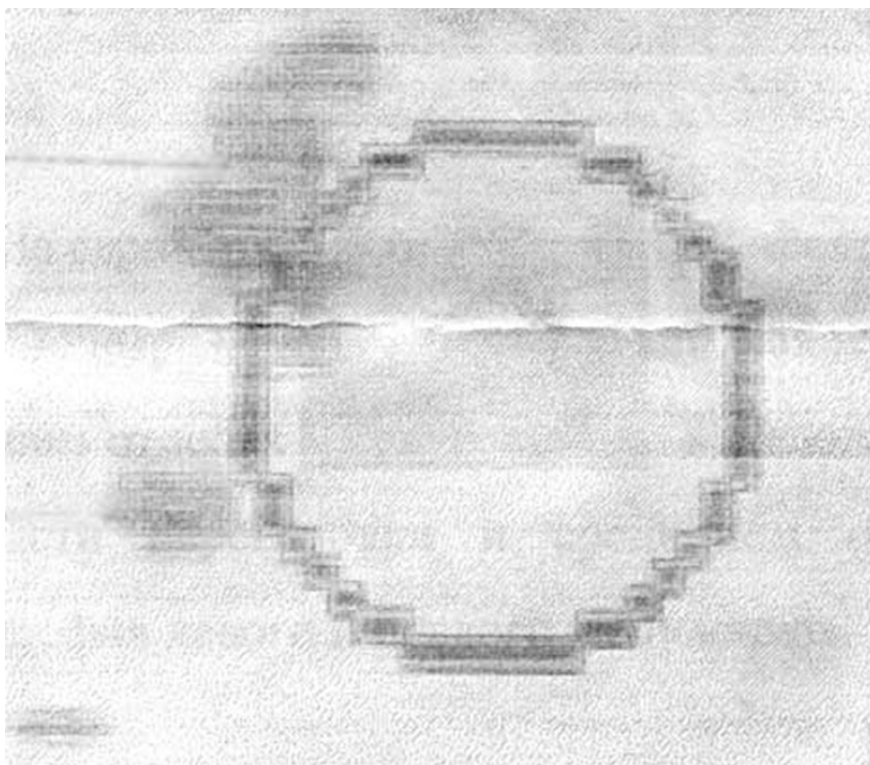


Рис. 37. Очаги активного накопления лейкоцитов в области межжелудочковой перегородки и проекции аортального клапана. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография грудной клетки со скинтиграфией тела мечеными аутолейкоцитами у больного, 53 лет.

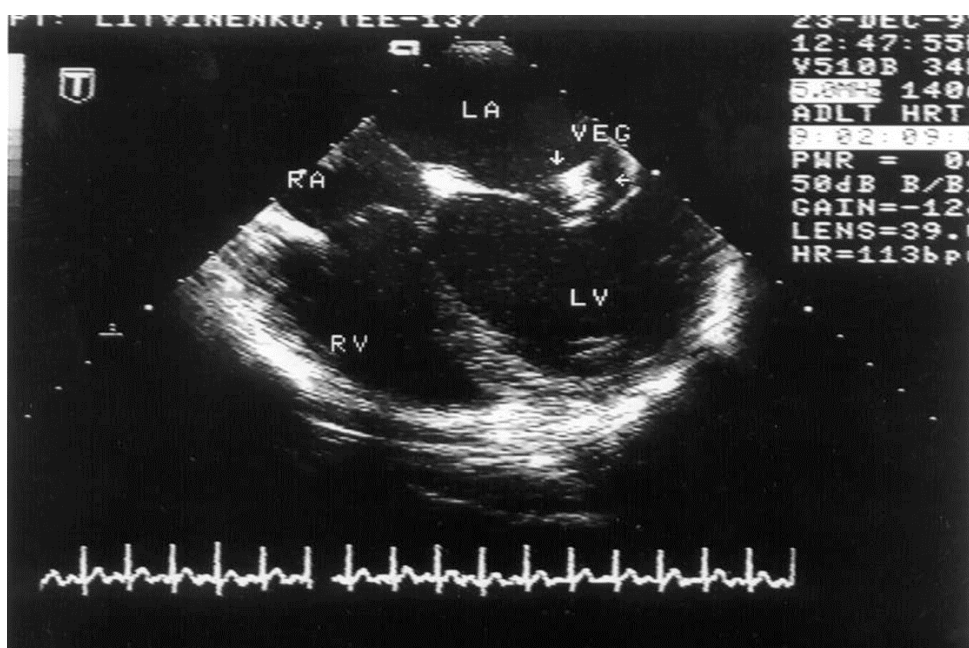


Рис. 38. Вегетация на створке митрального клапана у больного, 38 лет (чреспищеводный доступ), ЭХО-КГ.



стертые, селезенка не пальпируется; СОЭ до 20 мм/ч, слабopоложительная формоловая проба, С-реактивный белок отрицательный, гамма-глобулины в пределах нормы.

II степень активности – лихорадка не выше 38°C, озноб, потливость, нерезко выраженная тахикардия, признаки умеренной спленомегалии; СОЭ 20-40 мм/ч, положительная формоловая проба, С-реактивный белок положительный, содержание гамма-глобулинов 20-25%.

III степень активности – гектическая лихорадка, озноб, потливость, выраженные клинические проявления заболевания; резкое увеличение СОЭ, резко положительные формоловая проба и С-реактивный белок, диспротеинемия, анемия, положительная гемокультура, гамма-глобулины более 25%.

Выздоровевшим следует считать пациента через один год после завершения лечения по поводу ИЭ, если:

- сохранялась нормальная температура тела;
- нормальные значения СОЭ;
- не выделялся возбудитель из крови.

Рецидивы заболевания классифицируют на:

- ранние (в течение 2-3 мес. после начала лечения);
- поздние (от 3 до 12 мес.).

Повторным ИЭ считается развитие заболевания через один год и более после завершения лечения или выделение из крови другого возбудителя в срок до одного года.

### **Острая ревматическая лихорадка (ревматизм)**

Острая ревматическая лихорадка (ОРЛ), болезнь Сокольского-Буйо – постинфекционное осложнение тонзиллита (ангины) или фарингита, вызванное  $\beta$ -гемолитическим стрептококком группы А, проявляющееся в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественным поражением ССС (кардит), суставов (мигрирующий полиартрит), ЦНС (хорея) и кожи (кольцевидная эритема, ревматические узелки) и развивающееся у предрасположенных лиц любого возраста (чаще в 7-15 лет) в связи с аутоиммунным ответом макроорганизма на антигены стрептококка группы А и перекрестной реактивностью антител со схожими аутоантигенами тканей человека (феномен молекулярной мимикрии).

Хроническая ревматическая болезнь сердца – заболевание, характеризующееся поражением клапанов сердца в виде краевого фиброза клапанных створок или порока сердца (недостаточность и/или стеноз), сформировавшееся после перенесенной острой ревматической лихорадки.

**Этиопатогенез.** Для развития ОРЛ необходимо наличие нескольких условий, которые нашли отражение в определении заболевания (так называемая ревматическая триада):

1. Возбудитель ОРЛ –  $\beta$ -гемолитический стрептококк группы А. Обще-

известно выражение А. И. Нестерова: «Без стрептококка не возникает ни ревматизма, ни его рецидивов».

2. Генетическая предрасположенность:

– ОРЛ заболевают только 0,3-3% перенесших острую стрептококковую инфекцию;

– в семьях больных РЛ повторные случаи заболевания встречаются в 3 раза чаще, чем в популяции, а РПС – в 4 раза. «Ревматик рождает ревматика», говорили старые авторы;

– чаще встречаются лица с группами крови А (II) и В (III). Изучение связи РЛ с фенотипом HLA показало более частую связь с антигенами A11, B35, DR2, DR4, DR5, DR7, CW2, CW3, а при поражении аортального клапана – B15;

– выявлен генетический маркер заболевания, которым является специфический аллоантиген В-лимфоцитов D8/17.

3. Предрасполагающие факторы (окружающая среда, особенности микро- и макроорганизма):

– хроническая очаговая инфекция;

– плохие жилищно-бытовые условия и условия работы;

– хронический тонзиллит у родственников (т. е. длительная персистенция возбудителя в семье; это же утверждение характерно и для организованных коллективов);

– возрастно-половой (чаще у лиц женского пола и молодого возраста 7-15 лет);

– сезонность (чаще осенью и весной).

В патогенезе ревматического воспаления важную роль играют экзотоксины, выделяемые β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), и структурные белковые молекулы его капсулы.

I. Основные экзотоксины БГСА:

1. Эритрогенный токсин – обладает пирогенным и цитотоксическим действием на Т-лимфоциты, индуцирует аутоиммунные реакции.

2. Стрептолизин S – кардиотоксичен, влияет на митохондриальные функции (ингибирует обмен), обладает мембранотропными свойствами (связывается с фосфолипидами мембран и повышает их проницаемость), осуществляет непрямой цитотоксический эффект, за счет связывания с лизосомами и их разрушения, что ведет к разрушению фагоцитов. Не обладает антигенными свойствами.

3. Стрептолизин O – вызывает образование цитотоксических антител (АСЛ-O), обладает кардиотоксичностью и нейротропностью, приводит к быстрой и необратимой потере сократительной способности миокарда за счет нарушения митохондриального дыхания.

4. Стрептогиалуронидаза – увеличивает проницаемость стенки сосудов, что способствует нарастанию отека и усилению проницаемости микробов и токсинов, способствует лимфогенному распространению возбудителя.

5. Протеиназа – вызывает деструкцию основного вещества соединительной ткани, т. е. белково-мукополисахаридного комплекса.

6. Стрептокиназа – обладает фибринолитической активностью, повышает проницаемость сосудистой стенки, активизирует кининовую систему.

II. Основные структурные белково-полисахаридные соединения капсулы БГСА:

- М-протеин подавляет фагоцитоз за счет угнетения лейкоцитарной АТФазы, отсюда более длительная персистенция микроорганизма.
- Пептидогликан угнетает миграцию гранулоцитов и макрофагов, его наличие обуславливает развитие анемии, гранулематозного воспаления в органах, оказывает пирогенный эффект.
- Липотейхоевая кислота имеет сродство с эритроцитами, токсична для клеток сердца, почек, фибробластов (они начинают вырабатывать т. н. неполноценный белок).
- Полисахариды – именно они имеют сходство с гликопротеинами, содержащимися в клапанах сердца, и дают феномен молекулярной или антигенной мимикрии.

Благодаря вышеописанным изменениям в дальнейшем наблюдается формирование аллергических реакций с локализацией основного поражения в соединительной ткани. При ревматизме наблюдаются два типа аллергии (гиперчувствительности):

- аллергия немедленного типа, обусловленная реакцией антиген-антитело с участием комплемента и образованием иммунных комплексов;
- аллергия замедленного типа, связанная с лимфоидными клетками (Т- и В-лимфоциты).

Специфические для ревматизма морфологические изменения тканей (гранулема Ашофф-Талалаева) относят к тканевым проявлениям аллергии замедленного типа, в то время как неспецифические изменения (полиартрит, диффузный миокардит и др.) оценивают, как показатель аллергии немедленного типа.

Развивается аутоиммунный ответ вследствие формирования перекрестно реагирующих антител в связи с общностью антигенов стрептококка и некоторых тканей-мишеней организма человека (это явление называется молекулярной мимикрией), возникает аутоиммунное повреждение с появлением клинической картины ревматизма.

**Патоморфология.** Как уже упоминалось, при ОРЛ патологические изменения протекают преимущественно в соединительной ткани. Дезорганизация соединительной ткани проходит в четыре частично перекрывающиеся фазы:

- мукоидное набухание;
- фибриноидные изменения (набухание и некроз);
- гранулематозная фаза;
- склероз.

1. *Мукоидное набухание* – поверхностная дезорганизация соединительной ткани с повреждением межучточного вещества и коллагеновых волокон. Процесс начинается с повреждения сосудов микрогемодиализаторного русла (МГЦР), развивается тканевая гипоксия, активирующая тканевую гиалуронидазу, которая инициирует процесс отщепления гликозаминогликанов (ГАГ) от белка.

Одновременно рН среды понижается в кислую сторону, развивается гидрофильность ГАГ, они притягивают к себе воду, и происходит набухание компонентов соединительной ткани. Мукоидное набухание – процесс обратимый при условии прекращения патогенного воздействия и адекватного, своевременного лечения; если же оно продолжается, то развивается следующая стадия повреждения соединительной ткани.

2. *Фибриноидные изменения* включают в себя фибриноидное набухание и фибриноидный некроз. Фибриноидное набухание характеризуется дальнейшим повышением сосудистой проницаемости с выходом из сосудистого русла электролитов, воды и плазменных белков, которые связываются с ГАГ в очагах мукоидного набухания. Спектр выходящих из плазмы крови белков варьирует в зависимости от интенсивности процесса:

- умеренная степень – это альбумины и глобулины;
- сильная степень – фибриноген.

При появлении плазменных белков среда ощелачивается и в очагах повреждения отмечается выраженная эозинофилия. В коллагеновых волокнах связь белков и ГАГ окончательно разрушается.

Фибриноидное набухание – процесс необратимый. Если вследствие прекращения действия патогенного фактора сосудисто-тканевая проницаемость уменьшается, то в поврежденных волокнах происходят дегидратация, уплотнение и развивается гиалиноз. Если действие патогенного фактора нарастает, то развивается фибриноидный некроз.

3. *Гранулематозная фаза* – происходит образование специфических для ревматического процесса гранул Ашофф-Талалаева. В центре гранулемы содержится аморфная масса с остатками распадающихся коллагеновых волокон; в наружном слое выявляются крупные макрофагальные клетки с базофильной цитоплазмой (Ашоффские клетки) гистиоцитарного происхождения и гигантские клетки с эозинофильной цитоплазмой миогенного происхождения (миоциты Аничкова), а по периферии – лимфоциты, плазматические клетки, тучные клетки, моноциты и клетки, превращающиеся в фибробласты. Истинные гранулемы Ашофф-Талалаева наблюдаются только в сердце.

4. *Склероз*. Если при большинстве патологических процессов развитие склероза – это их финал, то при ревматических болезнях в сформировавшихся рубцах все стадии (мукоидное набухание, фибриноидные изменения, клеточные реакции) могут снова повторяться, причем гораздо более «охотно», чем в неизменной соединительной ткани, что приводит к расширению

зоны рубцевания. Вследствие этого ревматические болезни являются как бы эквивалентом прогрессирующего склероза.

Согласно классификации, предложенной Ассоциацией ревматологов России выделяют острую и повторную ревматическую лихорадку (табл. 8).

Таблица 8

**Классификация ревматической лихорадки  
(Ассоциация ревматологов России, 2003 г.)**

Клинические варианты	Клинические проявления		Исход	Стадия НК (ХСН)	
	основные	дополнительные		КСВ*	НУНА**
Острая ревматическая лихорадка	Кардит	Лихорадка	Выздоровление	0	0
	Артрит	Артралгии	Хроническая	I	I
	Хорея	Абдоминальный	ревматическая	II А	II
Повторная ревматическая лихорадка	Кольцевидная	синдром	болезнь сердца: без порока с пороком	II Б	III
	эритема	Серозиты		III	IV
	Ревматические узелки				

\* По классификации Н. Д. Стражеско и В. Х. Василенко (КСВ).

\*\* Функциональный класс ХСН по NYHA.

Различают 3 степени тяжести ревмокардита:

– Выраженный ревмокардит (тяжелая степень) характеризуется диффузным воспалением одной, двух или трех оболочек сердца (панкардит), симптомы ревмокардита выражены ярко, границы сердца значительно расширены, имеется недостаточность кровообращения.

– Умеренно выраженный ревмокардит (средней степени тяжести) в морфологическом отношении – многоочаговый. Клиника достаточно выражена, границы сердца расширены, недостаточности кровообращения нет.

– Слабо выраженный (легкая степень) ревмокардит преимущественно очаговый, клиника неяркая, границы сердца нормальные, декомпенсации нет.

Лечение преследует следующие цели:

– эрадикация  $\beta$ -гемолитического стрептококка группы А;  
– купирование воспалительного процесса;  
– предупреждение у больных с перенесенным кардитом формирования ревматических пороков сердца;

– компенсация сердечной недостаточности у больных ревматическими пороками сердца.

Немедикаментозное лечение:

– соблюдение постельного режима в острую фазу заболевания (как правило, в течение 2-3 нед.);

– диета, богатая витаминами и белком с ограничением соли и углеводов.

Медикаментозное лечение включает в себя антибактериальную терапию, противовоспалительную терапию и терапию сердечной недостаточности.

Основа первичной профилактики – антимикробная терапия.

Целью вторичной профилактики у пациентов, перенесших ОРЛ, служит предупреждение повторных атак и прогрессирования заболевания. Вторичную профилактику начинают еще в стационаре сразу после окончания этиотропной антистрептококковой терапии.

По рекомендациям экспертов ВОЗ длительность вторичной профилактики должна составлять:

- для лиц, перенесших ОРЛ без кардита (с артритом, хореей), не менее 5 лет после последней атаки или до 18-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- в случаях излеченного кардита без формирования порока сердца – не менее 10 лет после последней атаки или до 25-летнего возраста (по принципу «что дольше»);
- для больных с пороком сердца (в том числе после оперативного лечения) – пожизненно.

#### 7.4. Пороки сердца

Порок сердца (*vitium cordis*) – это врожденная или приобретенная аномалия строения клапанов сердца, отверстий или перегородок между камерами сердца и (или) отходящих от него крупных сосудов.

Клиническая классификация:

1. По происхождению:
  - а) ревматический;
  - б) септический;
  - в) сифилитический;
  - г) атеросклеротический;
  - д) травматический.
2. По характеру поражения клапанного аппарата:
  - а) изолированный:
    - недостаточность митрального (двустворчатого) клапана, или митральная недостаточность (в том числе относительная, органическая);
    - недостаточность клапана аорты, или аортальная недостаточность (в том числе относительная, органическая);
    - недостаточность трикуспидального (трехстворчатого) клапана, или трикуспидальная недостаточность (в том числе относительная, органическая);
    - недостаточность клапана легочной артерии; стеноз левого предсердно-желудочкового отверстия (левого венозного устья), или митральный стеноз;
    - стеноз устья аорты, или аортальный стеноз;
    - стеноз правого предсердно-желудочкового отверстия (правого венозного устья), или трикуспидальный стеноз;
    - стеноз устья легочной артерии;

б) комбинированный: митральный, аортальный (необходимо указать преобладание или выраженность стеноза или недостаточности), трикуспидальный;

в) сочетанный: митрально-аортальный, митрально-трикуспидальный, митрально-аортально-трикуспидальный (указать преобладание или выраженность того или иного порока).

3. Осложнения:

а) аритмии сердца (указать выраженную форму);

б) недостаточность кровообращения (указать характер и степень);

в) тромбозы и инфаркты (указать локализацию и их последствия);

г) нарушение кровообращения в системе малого круга (гиперволемиа, гипертензия и их комбинация).

4. Характер операции на сердце и ее последствия. При ревматическом пороке необходимо указать активность процесса, ее степень и характер поражения активным ревматизмом сердца и других органов и систем.

Патогенез приобретенных пороков имеет схожие механизмы. Стеноз образуется вследствие рубцового сращения или рубцовой ригидности створок клапана, подклапанных структур; недостаточность клапана – вследствие их разрушения, повреждения или рубцовой деформации. Пораженные клапаны образуют препятствие прохождению крови – анатомическое при стенозе, динамическое при недостаточности.

В развитии клапанного порока можно выделить два ведущих механизма:

1. Нарушение кардиальной гемодинамики приводит к перегрузке отделов сердца вследствие увеличения объема (пороки по типу недостаточности клапанов) или увеличения сопротивления (пороки по типу стенозов отверстий или сосудов), что вызывает истощение вовлеченных компенсаторных механизмов (гомеометрического Анрепа на сопротивление и гетерометрического Франка-Старлинга на объем). Эти изменения приводят к развитию гипертрофии и дилатации отделов сердца и к развитию сердечной недостаточности (и, соответственно, нарушению системной гемодинамики).

2. Нарушение системной гемодинамики (полнокровие / малокровие малого / большого круга кровообращения) индуцирует развитие системной гипоксии.

### **Роль клапанных пороков в развитии сердечной недостаточности и ее осложнений**

При митральном стенозе наблюдается затруднение прохождения крови из левого предсердия в левый желудочек. Это приводит к повышению нагрузки на левое предсердие, гипертрофии предсердия с последующим быстрым развитием его миогенной дилатации, росту давления в левом предсердии и пассивному росту давления в легочных венах и капиллярах. Дилатация пред-

сердця способствует раннему возникновению фибрилляции предсердий, а снижение диастолического наполнения левого желудочка уменьшает его ударный и минутный объем, что формирует тяжелую левожелудочковую недостаточность – ведущий клинический синдром митрального стеноза. В дальнейшем в соответствии с рефлексом Китаева в ответ на повышение давления в левом предсердии происходит увеличение давления в легочной артерии, что повышает нагрузку на правый желудочек, вызывая его гипертрофию и дилатацию, приводящие, в конечном счете, к правожелудочковой недостаточности.

При недостаточности митрального клапана происходит возврат части изгнанной из левого желудочка крови в левое предсердие, что повышает наполнение левого предсердия, формирует его дилатацию и гипертрофию. Повышение диастолического наполнения левого желудочка увеличивает ударный объем и повышает нагрузку на левый желудочек. По мере прогрессирования порока снижение сократимости левого желудочка приводит к левожелудочковой недостаточности. Рост давления в левом предсердии приводит к росту давления в легочных венах и капиллярах, что повышает давление в легочной артерии и вызывает гипертрофию правого желудочка, и в дальнейшем приводит к правожелудочковой недостаточности.

Стеноз устья аорты приводит к повышению силы сокращения левого желудочка, формирует градиент давления между левым желудочком и аортой в систолу, систолическое напряжение стенок левого желудочка, вызывает гипертрофию левого желудочка. К перегрузке миокарда сопротивлением приводят стеноз устья аорты, артериальная гипертензия и системный атеросклероз. При прогрессировании порока снижается сократимость левого желудочка, уменьшается его ударный объем, что приводит к левожелудочковой недостаточности и росту давления в левом желудочке и в левом предсердии, что, в свою очередь, через формирование легочной гипертензии способствует развитию правожелудочковой недостаточности.

При недостаточности аортального клапана происходит возврат крови из аорты в левый желудочек в диастолу, что приводит к снижению диастолического давления в аорте, диастолическому переполнению левого желудочка и росту ударного объема по закону Франка-Старлинга. Рост ударного объема приводит к повышению систолического и пульсового давления в аорте, увеличение нагрузки на левый желудочек. Возникающая гипертрофия левого желудочка, уменьшение его эффективного ударного объема приводят к появлению симптомов левожелудочковой недостаточности, а при дальнейшем прогрессировании процесса – к присоединению правожелудочковой недостаточности.

## 7.5. Аритмии

Аритмии сердца – это любой сердечный ритм, не являющийся регулярным синусовым ритмом нормальной частоты (60-90 уд/мин), а также наруше-



ние проводимости электрического импульса по разным отделам проводящей системы сердца. Аритмии подразделяются преимущественно на нарушения функций автоматизма, возбудимости и проводимости.

Чаще всего нарушения ритма являются проявлением какого-либо заболевания сердца или метаболических расстройств, поэтому в диагнозе отражаются после основного заболевания в качестве сопутствующего или осложняющего синдрома.

Различные варианты аритмий выявляют практически у всех людей. При этом активному лечению подлежат далеко не все из них. Среди клинически значимых нарушений ритма самой частой является мерцательная аритмия. Ее распространенность в популяции составляет примерно 0,5% (в возрасте до 60 лет – около 1%, после 60 лет – 5%, после 75 лет – более 10%).

### Этиология

Причины, приводящие к развитию аритмий, крайне разнообразны:

- функциональные расстройства и органические поражения центральной нервной системы (стрессы, неврозы, опухоли, травмы черепа, нарушения мозгового кровообращения и пр.);
- нервно-рефлекторные факторы (изменения грудного, реже шейного отделов позвоночника и др.);
- поражения миокарда и сердечно-сосудистой системы (кардиосклероз, инфаркт миокарда, миокардиты, кардиомиопатии, пороки сердца, гипертоническая болезнь, перикардиты, опухоли сердца);
- нарушения электролитного баланса (особое значение имеют нарушения калиевого, кальциевого и магниевого обмена);
- влияние токсинов – бактериальных (дифтерия, ботулотоксин) и промышленных (тяжелые металлы);
- «привычные» интоксикации (алкоголь, никотин, кофе);
- интоксикации лекарственными препаратами (сердечные гликозиды, бета-блокаторы, мочегонные и др.);
- гипоксия различного генеза [гипоксическая, респираторная (дыхательная), гемическая (анемическая), циркуляторная (застойная или ишемическая), тканевая (гистотоксическая) и смешанная];
- эндокринопатии (тиреотоксикоз, феохромоцитомы и др.).

### Патогенез

Под влиянием одного или нескольких этиологических факторов нарушается одна или несколько функций сердца: автоматизм (автоматическая генерация импульсов синусовым узлом), возбудимость (способность кардиомиоцитов генерировать потенциал действия в ответ на раздражение), проводимость (проведение импульса по проводящей системе сердца).

Среди механизмов развития аритмий наибольшая роль принадлежит из-

менению соотношения содержания ионов калия, натрия, магния и кальция внутри клеток миокарда и во внеклеточной среде. Это приводит к изменениям возбудимости синусового узла, изменению проводимости в проводящей системе, возникновению эктопических очагов электрической активности в миокарде, нарушению передачи электрического импульса кардиомиоцитам. Более редкой причиной является наличие дополнительных путей проведения (пучки Кента, Джеймса, Брехенмаше, Лева, диссоциация атриовентрикулярного проведения на 2 канала), что создает условия для возникновения аритмий по типу «маско-reentry».

Наиболее редкой причиной аритмий являются врожденные каналопатии (синдром удлинённого интервала QT, синдром Бругада).

### **Классификация аритмий** (Дощицин В. Л., 1991)

Нарушения образования импульса:

1. Синусовая тахикардия.
2. Синусовая брадикардия.
3. Синусовая аритмия.
4. Миграция источника ритма.
5. Экстрасистолия:
  - а) суправентрикулярная / желудочковая;
  - б) единичная / групповая / аллоритмическая.
6. Пароксизмальная тахикардия:
  - а) суправентрикулярная / желудочковая;
  - б) приступообразная / постоянно возвратная.
7. Непароксизмальная тахикардия и ускоренные эктопические ритмы – суправентрикулярные / желудочковые.
8. Трепетание предсердий:
  - а) приступообразное, стойкое;
  - б) правильная / неправильная формы.
9. Фибрилляция (мерцание) предсердий:
  - а) приступообразное / стойкое;
  - б) формы:
    - пароксизмальная (самостоятельно купирующаяся, приступ может длиться от 30 секунд до 7 суток, чаще до 24 часов):
      - а) впервые возникшая; б) рецидивирующая;
    - персистирующая (длится более 7 суток и купируется с помощью электрической или фармакологической кардиверсии):
      - а) впервые возникшая; б) рецидивирующая;
    - перманентная (постоянная).
10. Мерцание (фибрилляция) и трепетание желудочков. Нарушение проводимости:
  - Синоатриальная блокада – I, II и III степени.
  - Внутривентрикулярная блокада – неполная и полная.

- Атриовентрикулярная блокада: а) I, II и III степени; б) проксимальная и дистальная.
- Внутрижелудочковые блокады: а) моно-, би- и трифасцикулярная, арборизационная (блокада волокон Пуркинье); б) неполные и полные.

Комбинированные аритмии:

1. Синдром слабости синусового узла:
  - синусовая брадикардия  $< 50$  уд/мин ( $R-R > 1,2$  с);
  - синоартериальная блокада;
  - остановка или отказ синусового узла (sinus arrest);
  - синдром брадикардии-тахикардии.
2. Ускользящие (выскакивающие) сокращения и ритмы – суправентрикулярные и желудочковые.
3. Синдромы преждевременного возбуждения желудочков.
4. Парасистолии.
5. Синдром удлинённого интервала Q-T (врожденный, приобретенный).

### **Нарушения функции проводимости**

Атриовентрикулярные блокады.

Причины:

- острая АВ-блокада: миокардит, инфаркт миокарда (нижней стенки), гипотиреоз, лекарственные препараты ( $\beta$ -блокаторы, верапамил, сердечные гликозиды, холиномиметики, морфин, тиопентал натрия,  $\alpha 2$ -агонисты, антиаритмические препараты IA и IC класса, трициклические антидепрессанты);
- пароксизмальная АВ-блокада: ишемия миокарда, постуральная АВ-блокада (лежа), рвота, синдром ночного апноэ, рефлексорные реакции;
- постоянная АВ-блокада: кардиосклероз (постинфарктный, постмиокардитический), кардиомиопатии, врожденная, болезнь Ленегра, болезнь Лева, идиопатические.

Атриовентрикулярная блокада (АВ-блокада) I степени проявляется в замедлении атриовентрикулярной проводимости. Клинически не распознается. Нередко (5-10%) выявляется при суточном мониторинге ЭКГ у молодых людей и спортсменов, особенно во время ночного сна.

Атриовентрикулярная блокада II степени (неполная АВ-блокада) типа I нередко встречается у здоровых детей и хорошо тренированных спортсменов. Больные жалуются на перебои в работе сердца, замирание в груди, иногда легкое головокружение, но чаще не испытывают никакого дискомфорта. Атриовентрикулярная блокада 2 степени типа II, в отличие от типа I, чаще встречается у больных с уже имеющимися структурными изменениями миокарда. Жалобы те же. При прогрессировании АВ-блокады 2 степени типа II (2:1, 3:1 и т. д.) появляются признаки сердечной недостаточности, могут развиваться обмороки. Объективно при аускультации правильный ритм прерывается длинными паузами (выпадение сокращений желудочков).

Атриовентрикулярная блокада III степени (полная АВ-блокада). Больные жалуются на слабость, головокружение, потемнение в глазах, кратковременные обмороки (синдром Морганьи-Адамса-Стокса), боли в области сердца, которые особенно характерны при урежении частоты сердечных сокращений менее 40 уд/мин. Симптомы сердечной недостаточности выявляются практически у всех больных. Пульс редкий, при прослушивании отмечаются брадикардия, правильный сердечный ритм. В некоторых случаях удается прослушать во время пауз доносящиеся как будто издали глухие тоны сокращений предсердий (эхо-симптом). Систолическое артериальное давление может быть повышено.

Течение АВ-блокады, прогноз и тактика ведения больного во многом определяются уровнем нарушения проведения. Чем ниже уровень блокады, тем чаще развивается полная АВ-блокада, ниже частота замещающего ритма и тяжелее гемодинамические расстройства.

При обратимой причине нарушения проведения нужно попытаться ее ликвидировать или дождаться ее спонтанного устранения. Если блокада бессимптомная, ограничиваются наблюдением. Если же блокада сопровождается нарушениями гемодинамики, то показана временная кардиостимуляция, а при проксимальной блокаде возможно медикаментозное лечение (холинолитики, симпатомиметики).

Под комбинированными аритмиями обычно понимают нарушения, возникающие вследствие сочетания не менее двух патогенетических механизмов, приводящих к возникновению особых форм аритмий, таких, как парасистолия (описана в разделе экстрасистолии) и эктопические ритмы с блокадой выхода, а также атриовентрикулярные диссоциации. Четко очерченных особенностей клинической картины данные аритмии не имеют; клинические проявления и методы терапии зависят от конкретной ситуации, прежде всего, от вида органического поражения сердца, явившегося причиной развития нарушения ритма. Прогностически чаще неблагоприятны.

**Синдром слабости синусового узла.** Это клинико-патогенетическое понятие, объединяющее ряд нарушений ритма, обусловленных снижением функциональной способности синусового узла. Синдром слабости синусового узла протекает с брадикардией / брадиаритмией и, как правило, с наличием сопутствующих эктопических аритмий.

Причины:

- первичная дисфункция синусового узла: кардиосклероз (миокардит, кардиомиопатии), инфаркт миокарда (тромбоз правой или левой огибающей коронарной артерии), операция (травма или повреждение синусового узла, проводящей системы), сенильный амилоидоз, болезнь Ленегра, врожденная гипоплазия синусового узла, иные повреждения синусового узла;
- вторичная дисфункция синусового узла: ваготония (синдром каротидного синуса, ночное апноэ, вазовагальный обморок, повышение внутричереп-

ного давления, субарахноидальное кровоизлияние, нижний инфаркт миокарда, болезни гортани и пищевода и др.), лекарственные препараты (сердечные гликозиды,  $\beta$ -блокаторы, верапамил, антиаритмические препараты 1А, 1С, III классов, резерпин,  $\alpha$ 2-агонисты, прозерин, морфин, тиопентал натрия, литий, карбамазепин), ишемия синусового узла, миокардит, электролитные нарушения (гиперкалиемия, гиперкальциемия), гипотиреоз, холестаза, гипоксия, гиперкапния, острая гипертензия.

При этом в половине случаев первичной дисфункции синусового узла не удается выявить причину, более того, наличие у пациентов с брадикардией артериальной гипертензии, пороков сердца, кардиомиопатии не всегда свидетельствует об этиологической роли последних.

Критерии диагностики (должен присутствовать хотя бы один признак хронотропной недостаточности синусового узла):

- синусовая брадикардия менее 40 уд/мин днем, постоянная или периодическая (брадиаритмия в ночное время может достигать 35–40 уд/мин с паузами до 2 с, не является диагностическим критерием);
- эпизоды асистолии, равные или превышающие 3 с.

Синдром слабости синусового узла сопровождается различными клиническими проявлениями. Кроме синкопальных состояний пациенты могут испытывать предобмороки, головокружения, потемнения в глазах и др. В основе этих симптомов лежат паузы асистолии, эпизоды выраженной брадикардии или, в редких случаях, тахикардии у пациентов с бради-тахикардитической формой заболевания. На фоне исходной брадикардии возникают эпизоды пароксизмальных тахиаритмий (суправентрикулярная тахикардия, мерцание и трепетание предсердий), при этой форме отмечается высокий риск образования внутрисердечных тромбов и некоторых осложнений, среди которых нередко ишемические инсульты. В еще более редких случаях нарушения сознания могут быть вызваны брадизависимыми желудочковыми тахикардиями, обусловленными проаритмогенным эффектом фармакологической терапии.

Лечение. В ряде случаев дисфункция синусового узла является медикаментозно обусловленной (сердечные гликозиды,  $\beta$ -блокаторы, верапамил, амиодарон и соталол). Отмена указанных препаратов оказывается наиболее действенной мерой в нормализации состояния. В тех случаях, когда назначение препарата необходимо применительно к сопутствующей патологии, пациенту с дисфункцией синусового узла показана имплантация ЭКС. У части больных применяются абляционные технологии устранения тахиаритмического компонента в рамках тахи-брадикардии. Синдромы преждевременного возбуждения желудочков – это состояния, при которых часть миокарда по дополнительным проводящим путям возбуждается раньше, чем при проведении по нормальной проводящей системе.

1. Синдром Вольфа-Паркинсона-Уайта (Wolff-Parkinson-White, синдром WPW) обусловлен наличием дополнительного пути проведения между пред-

сердиями и желудочками (пучок Кента). При наличии ЭКГ-признаков дополнительного пути по рекомендации рабочей группы ВОЗ (1980) используют термин «феномен WPW», а в случае присоединения тахикардии – «синдром WPW».

Клинические формы:

– манифестирующая – постоянные изменения, на ЭКГ регистрируется волна предвозбуждения желудочков – дельта-волна, интервал PQ укорочен, комплекс QRS расширен;

– интермиттирующая – преходящие изменения на ЭКГ, включая бради- и тахизависимые блокады дополнительного пути. При суточном мониторинговании ЭКГ периодически исчезают, что связано с преходящей блокадой дополнительного пути;

– латентная – изменения на ЭКГ регистрируются только при ЭФИ;

– скрытая – имеется только ретроградное проведение импульса по дополнительному пути, ЭКГ покоя всегда нормальная и возможна ортодромная АВ-реципрокная тахикардия.

Лечение. При бессимптомном феномене WPW лечение не требуется. При наличии клинических проявлений проводится ЭФИ, где определяют характеристики дополнительного пути проведения, характер нарушений ритма и при необходимости выполняется его катетерная абляция. Профилактическая антиаритмическая терапия в настоящее время назначается редко. Следует помнить, что при развитии тахикардии у пациента с подозрением на наличие дополнительных путей проведения противопоказаны верапамил и дигоксин. Данные препараты ускоряют проведение по дополнительному пути и могут быть опасными при развитии фибрилляции и трепетании предсердий.

2. Синдром Клерка-Леви-Критеско CLC (Clerk-Levy-Critesco). Дополнительный проводящий путь Джеймса соединяет предсердия и ствол пучка Гиса. В англоязычной литературе этот синдром называют также синдромом LGL (Lown-Ganong-Levine). Встречается у 0,5% взрослого населения. У пациентов с синдромом CLC также имеется повышенная склонность к возникновению пароксизмальных АВ-узловых тахикардий. Лечебная тактика аналогична таковой при синдроме WPW.

Синдром удлинённого интервала QT (врожденный, приобретенный).

1. Идиопатическое удлинение интервала QT. Клинические проявления идиопатического удлинения интервала QT могут отсутствовать. В ряде случаев у пациентов развиваются желудочковые тахикардии по типу «пируэт», синкопальные состояния. У пациентов с синдромом удлинённого интервала QT высокий риск внезапной смерти, которая может быть спровоцирована эмоциональным стрессом, выраженной физической нагрузкой.

2. Приобретенное удлинение интервала QT. Причины:

– лекарственные средства: антиаритмические препараты IA, III и, в меньшей степени, IC классов, производные фенотиазина (аминазин, дроперидол и др.), гетероциклические антидепрессанты (амитриптилин и др.), индапамид,

антигистаминные (астемизол, терфенадин), макролиды (эритромицин), котримоксазол, цизаприд;

- органические поражения сердца: инфаркт миокарда, кардиомиопатии, миокардит, пролапс митрального клапана;
- брадиаритмии: синдром слабости синусового узла, АВ-блокада 3 степени;
- эндокринные расстройства: сахарный диабет, феохромоцитома, гипотиреоз;
- поражение центральной нервной системы: тромбозы, эмболии, опухоли, инфекция, геморрагический инсульт.

Лечение – купирование синдрома: 25% раствор  $MgSO_4$ , болюсом за 1 мин 2 г (8 мл) купирует практически мгновенно. Противопоказаны препараты IA и III классов.

### 7.6. Патология недостаточности кровообращения

Недостаточность кровообращения – это такое нарушение гемодинамики, при котором клетки органов и тканей не обеспечиваются кислородом и питательными веществами соответственно их потребностям в данный момент. Недостаточность кровообращения обычно подразделяют на сердечную, сосудистую и смешанную (что наблюдается чаще).

В свою очередь каждая из этих форм может протекать по типу острой или хронической; быть компенсированной, субкомпенсированной или декомпенсированной.

*Сердечная недостаточность* – это неспособность сердца забирать кровь из емкостных сосудов, вызывать легочное кровообращение и выбрасывать кровь в аорту в соответствии с потребностями организма при нормальном общем венозном возврате. Иными словами, сердечная недостаточность – это падение производительности сердца как насоса системного кровообращения при нормальных объеме циркулирующей крови и тоне емкостных сосудов, то есть при оптимальных величинах и состоянии детерминант общего венозного возврата.

Наиболее частая причина сердечной недостаточности – это систолическая дисфункция левого желудочка. Систолическая дисфункция левого желудочка – это снижение способности левого желудочка выбрасывать кровь из своей полости в аорту. Систолическую дисфункцию вызывает падение сократимости левого желудочка, снижающее его ударный объем. Систолическая дисфункция обуславливает недостаточность минутного объема кровообращения (МОК), то есть несоответствие относительно низкой величины МОК потребностям всего организма.

Сердечная недостаточность является одним из самых распространенных, тяжелых и прогностически неблагоприятных осложнений заболеваний сердечно-сосудистой системы. В основе данной патологии лежит нарушение насосной функции сердца, вызванное патологическими изменениями

его рабочей мускулатуры, нарушением внутрисердечной гемодинамики или болезнями перикарда.

Сердечная недостаточность может развиваться в результате:

- снижения способности сердца к изгнанию крови (систолическая дисфункция);
- снижения способности сердца к наполнению (диастолическая дисфункция);
- перегрузки объемом;
- перегрузки давлением.

Первичное снижение сократимости сердца возникает при поражении миокарда ишемического дистрофического или воспалительного характера (миокардиты, миокардиодистрофии, ИБС, кардиомиопатии). Снижение способности сердца к наполнению возникает вследствие: резкого укорочения диастолы (выраженная тахикардия), снижения податливости миокарда (резкая гипертрофия миокарда, фиброэластоз эндокарда и т.д.), пороках сердца (митральный и трикуспидальный стенозы), болезнях перикарда (констриктивный и выпотной перикардиты). Перегрузка объемом развивается вследствие обратного тока крови при пороках сердца (недостаточность митрального или аортального клапанов), усиления притока крови при артериовенозных шунтах. Перегрузка давлением возникает в случае препятствия току крови у больных со стенозом аорты или легочной артерии, при артериальной гипертензии.

Осложнениями сердечной недостаточности выступают:

- нарушения сердечного ритма (как тахиаритмии, так и брадиаритмии),
- внезапная смерть (обычно – следствие желудочковых аритмий),
- системные тромбоэмболии (вызваны формированием тромбов в камерах сердца и венах на фоне резкого замедления тока крови).

Наиболее частая причина сердечной недостаточности – это ишемическая болезнь сердца и ее последствия.

Стимулами для системных патологических реакций, вызывающих звенья патогенеза сердечной недостаточности и свойственные данному патологическому состоянию расстройства нейрогуморальной регуляции являются систолическая дисфункция левого желудочка и падение минутного объема кровообращения. Вследствие низкого ударного объема, а также снижения скорости выброса крови в аорту падает наполнение кровью артериального русла. В результате снижается уровень возбуждения барорецепторов артериальной стенки, что растормаживает симпатические кардиостимулирующие и вазоконстрикторные нейроны сосудодвигательного центра продолговатого мозга.

Включаются и другие механизмы компенсации гемодинамических нарушений, а именно:

- Внутрисердечные функциональные:
  - а) закон Франка-Старлинга – увеличение сократимости миокарда при увеличении растяжения его волокон (повышения диастолического наполнения);



б) замедление скорости сокращения при повышении сопротивления изгнанию (аортальный стеноз);

в) компенсаторная гиперфункция миокарда.

• Внутрисердечные структурные (ремоделирование сердца): гипертрофия миокарда:

а) концентрическая – с целью уменьшения напряжения при нагрузке давлением (по закону Лапласа);

б) эксцентрическая – при нагрузке объемом, первичном снижении сократимости;

с) сферическое remodelирование – при первичном снижении сократимости.

• Внесердечные:

а) рефлекс Бейнбриджа – учащение сердечных сокращений и дыхания при увеличении объема циркулирующей крови (растяжение механорецепторов устьев полых вен и правого предсердия) с целью увеличения минутного объема кровообращения. Обратной стороной рефлекса является повышение нагрузки на миокард и ухудшение времени диастолического наполнения;

б) рефлекс Китаева – вазоконстрикция артериол малого круга кровообращения при росте давления в левом предсердии с целью предупреждения переполнения капилляров малого круга кровообращения и повышения гемодинамического градиента. Патологической стороной рефлекса является прогрессирование легочной гипертензии;

в) коронарный хеморефлекс Бецоляда-Яриша – появление гипотензии и компенсаторной тахикардии при раздражении хеморецепторов коронарных артерий для снижения напряжения ишемизированного миокарда;

г) повышение артериального давления и учащение дыхания при снижении парциального давления кислорода артериальной крови и др. рефлексы;

д) депонирование крови в печени и селезенке для уменьшения ее притока в малый круг кровообращения при левожелудочковой недостаточности;

е) разгрузка сердца может осуществляться при отливе крови в кровяное депо, например, в селезенку – рефлекс Парина, характеризующийся тем, что при раздражении рецепторов легочной артерии и легочных вен вызываются гипотензия в большом круге кровообращения, брадикардия и расширение сосудов селезенки. Регуляция осуществляется блуждающим и симпатическим нервами, а также гуморальным влиянием.

В аспекте гуморальной регуляции патологическое состояние сердечной недостаточности вызывается и поддерживается активацией ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма. Вследствие активации механизма в плазме крови растут активность ренина, а также концентрация ангиотензина II. Под действием ангиотензина II усиливается высвобождение норадреналина симпатическими нервными окончаниями, ослабляются вагальные влияния, а также интенсифицируется секреция альдостерона. В результате повышается

общее периферическое сосудистое сопротивление, в организме задерживается натрий, возрастает объем внеклеточной жидкости, появляются отеки, а также увеличивается выделение калия с мочой. Все это повышает как преднагрузку сердца, так и его постнагрузку.

Кроме того, при сердечной недостаточности ангиотензин-II угнетает эндотелий-зависимую релаксацию венечных артерий и действует как фактор клеточного роста кардиомиоцитов, вызывающий патологическую гипертрофию левого желудочка.

Антагонистами ангиотензина II являются натрийуретические пептиды (предсердный и мозговой), синтезируемые миокардом предсердий и желудочков в ответ на их перерастяжение, пептиды увеличивают диурез, натрийурез и вызывают вазодилатацию. Концентрация натрийуретических пептидов тесно коррелирует с тяжестью сердечной недостаточности и является ее диагностическим маркером.

Усиленная адренергическая стимуляция на периферии по мере возникновения и прогрессирования сердечной недостаточности раньше всего происходит на уровне сердца. По мере прогрессирования сердечной недостаточности последствия усиленной адренергической стимуляции начинают испытывать клетки произвольных мышц и почечная паренхима. Усиление адренергической стимуляции, повышающей уровень возбуждения  $\beta$ -адренорецепторов почечной паренхимы – это один из факторов активации ренин-ангиотензин-альдостеронового механизма у больных с сердечной недостаточностью.

Избыточная адренергическая стимуляция миокарда индуцирует апоптоз миоцитов, служит одной из причин патологической гипертрофии левого желудочка, вызывая точечный некоронарогенный миокардиосклероз. При хронической сердечной недостаточности сердце реагирует на длительно сохраняющуюся высокую действующую концентрацию эндогенных катехоламинов в циркулирующей крови снижением чувствительности и числа своих  $\beta_1$ -адренорецепторов. Кроме того, развитие сердечной недостаточности характеризуется угнетением функции барорецепторов, что ослабляет парасимпатические влияния на синоатриальный водитель ритма, обуславливая патологически низкую вариабельность сердечного ритма.

**Острая сердечная недостаточность** может быть вызвана острым заболеванием сердечно-сосудистой системы (острый инфаркт миокарда, травма сердца, инфекционный эндокардит, острый перикардит, тромбоэмболия легочной артерии и т.д.) либо обострением хронической сердечной недостаточности.

Левожелудочковая сердечная недостаточность протекает в виде приступов т.н. «сердечной астмы», в тяжелых случаях переходящей в отек легких и кардиогенный шок.

Сердечная астма характеризуется приступами одышки, достигающей иногда степени удушья, которые провоцируются переходом пациента в горизон-

тальное положение. Приступы часто возникают в ночные часы, вызывая преждевременное пробуждение больного и заставляют его принимать вынужденное положение – сидя со спущенными вниз ногами. Причиной сердечной астмы считают избыточное кровенаполнение вен и капилляров малого круга кровообращения из-за затруднения оттока крови из легочных вен в левое предсердие (повышение давления в левом предсердии из-за резкого снижения насосной функции левого желудочка, митрального стеноза и т.д.). Важным патогенетическим фактором развития сердечной астмы является увеличение объема циркулирующей крови (например, при беременности, лихорадке) и повышение венозного возврата крови к сердцу (в горизонтальном положении тела, ночью – во время сна), что приводит к увеличению кровенаполнения легких, если отток крови из них в большой круг кровообращения затруднен.

Отёк легких представляет собой патологическое состояние, обусловленное трансудацией плазмы из кровеносных капилляров в интерстициальную ткань легких, а затем в альвеолы; он вызывается тяжелым застоем крови в малом круге кровообращения, характеризуется резким нарушением газообмена в легких, клинически проявляющимся тяжелым удушьем и цианозом, kloкочущим дыханием, кашлем с выделением пенистой водянистой мокроты.

Кардиогенный шок – сердечно-сосудистая недостаточность, вызвана острым и выраженным падением сократимости миокарда, проявляется тяжелой гипотензией, нарушением периферического кровообращения (холодные влажные конечности, серая кожа, резкий акроцианоз).

Отек легких и кардиогенный шок – частые причины смерти больных с сердечной недостаточностью.

Правожелудочковая острая сердечная недостаточность вызывается легочной гипертензией при заболеваниях легочной паренхимы и/или заболеваниями сосудов легких, кардиомиопатиями с поражением правого желудочка, ишемией и/или инфарктом правого желудочка; заболеваниями трикуспидального клапана или клапана легочной артерии; лево-правым шунтированием крови. Кроме того, правожелудочковая недостаточность присоединяется на поздних стадиях болезни к симптомам левожелудочковой недостаточности у больных с изначальным поражением левых камер сердца. Она вызвана декомпенсацией правого сердца на фоне длительной легочной гипертензии, вызванной повышением давления в левом предсердии (рефлекс Китаева), а также понижением минутного объема правого желудочка, вследствие снижения минутного объема левого желудочка.

Правожелудочковая недостаточность проявляется резко выраженными акроцианозом, тахикардией, набуханием шейных вен, похолоданием конечностей. Отеки подкожной клетчатки по мере нарастания правожелудочковой недостаточности становятся более стойкими и значительными и поднимаются выше, распространяясь на бедра, поясницу, брюшную стенку, в редких случаях – на верхние конечности. Наблюдается увеличение печени. Часто появляется выпот в плевральных полостях.

### **Хроническая сердечная недостаточность (недостаточность кровообращения)**

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость, отеки), часто сопровождаемых задержкой жидкости в организме и связанных с неадекватной перфузией органов и тканей при физической нагрузке и в покое.

С точки зрения патологической физиологии, ХСН – заболевание, в основе которого лежит ухудшение способности сердца к опорожнению или наполнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом нейрогормональных регуляторных систем организма.

**Этиология.** Лидирующие позиции занимает ишемическая болезнь сердца (60%), значительно опередив клапанные пороки (15%), дилатационную кардиомиопатию (10%), системную, изолированно протекающую артериальную гипертензию (5%). Инфаркт миокарда повышает риск развития ХСН более чем в 6 раз, сахарный диабет – более чем в 3 раза, артериальная гипертензия – более чем в 2 раза. Общий прогноз пациента с ХСН во многом определяется сочетанием заболеваний, послуживших причиной развития декомпенсации общего кровообращения.

**Патогенез.** Среди факторов патогенеза ХСН следует выделить первично миокардиальную недостаточность (вызванную ишемией, некрозом, дистрофией, воспалением, кардиомиопатией, кардиосклерозом), перегрузку объемом (обусловленную регургитациями, например, вследствие митральной или аортальной недостаточности), перегрузку давлением (обусловленную системной или легочной гипертензией, стенозами клапанных отверстий, например, вследствие митрального или аортального стеноза). С точки зрения компенсаторных резервов, наиболее неблагоприятным фактором патогенеза недостаточности кровообращения служит первично миокардиальная недостаточность.

Особого внимания заслуживает концепция нейрогормонального дисбаланса двух групп регуляторных систем. Первая из них обладает свойствами вазоконстрикции, пролиферации и ремоделирования органов-мишеней, задержки жидкости в организме. Важно подчеркнуть, что ХСН – это классическая модель существования порочного круга клинко-патогенетических нарушений. Так, симпатическая активация, возникающая в ответ на снижение сердечного выброса ослабленным левым желудочком, вызывает развитие вазоконстрикции, задержку натрия и воды, увеличение частоты сердечных сокращений и сократимости миокарда, его гипертрофию.

Традиционная отечественная классификация недостаточности кровообращения (Стражеско Н. Д., Василенко В. Х., Ланг Г. Ф., 1935).

Острая недостаточность кровообращения:

1. Острая сосудистая недостаточность: а) обморок; б) коллапс; в) шок.
2. Острая сердечная недостаточность: а) левожелудочковая (сердечная

астма, отек легких); б) правожелудочковая; в) смешанная (общая или «тотальная»).

Хроническая недостаточность кровообращения или хроническая сердечная недостаточность:

I стадия – начальная, скрытая. Клинические признаки (одышка, тахикардия, быстрая утомляемость) появляются при ранее переносимой физической нагрузке.

II стадия: эти признаки имеют место в состоянии покоя. Данная стадия разделяется на два периода: А и Б.

Период А – признаки застоя отмечаются в одном круге кровообращения – недостаточность может быть левожелудочковой (одышка, цианоз, тахикардия, приступы сердечной астмы, особенно по ночам, «застойные» хрипы в легких) или правожелудочковой (одышка, цианоз, тахикардия, гепатомегалия, периферические и полостные отеки).

Период Б – выявляется недостаточность правого и левого желудочков сердца, это тотальная сердечная недостаточность с застоем в обоих кругах кровообращения.

III стадия – терминальная, конечная, дистрофическая, необратимая. Характеризуется постоянным наличием симптомов сердечной недостаточности. В сердце и во всех внутренних органах возникают необратимые дистрофические изменения. Клиническими проявлениями последних являются желтуха, асцит, кахексия, трофические изменения кожи (пигментация, язвы).

В большинстве стран принята классификация сердечной недостаточности по функциональным классам, предложенная Нью-Йоркской ассоциацией сердца. Национальное Российское общество специалистов по сердечной недостаточности объединило эти два подхода.

Важно выделять сердечную недостаточность со сниженной и сохраненной систолической функцией левого желудочка (т. е. систолическую и диастолическую). Разграничивающим показателем указанных вариантов течения ХСН служит величина фракции выброса левого желудочка. К числу заболеваний, протекающих с картиной ХСН при нормальной сократительной способности левого желудочка, относят артериальную гипертензию, хронические болезни легких с правожелудочковой недостаточностью, миксому предсердия, первичную патологию клапанного аппарата, рестриктивную кардиомиопатию (амилоидоз, гемохроматоз, саркоидоз), констриктивный перикардит.

Существует выделение случаев ХСН с высоким сердечным выбросом, к числу которых относят анемии, тиреотоксикоз. С практической точки зрения заслуживает разделение хронической сердечной недостаточности на левожелудочковую и правожелудочковую в зависимости от преобладания застойных явлений в малом или большом кругах кровообращения.

### Принципы лечения сердечной недостаточности

При любом клиническом варианте **острой сердечной недостаточности** целью неотложного лечения является быстрая стабилизация и улучшение гемодинамики (прежде всего сердечного выброса и ударного объема, давления заклинивания легочной артерии, давления в правом предсердии), уменьшение симптомов острой сердечной недостаточности (в первую очередь – выраженности одышки), устранение ее последствий. Направления лечения острой сердечной недостаточности:

1. Ликвидация причины развития острой сердечной недостаточности, если таковая устранима (экстренная реваскуляризация при остром инфаркте миокарда, лизис тромба при тромбоэмболии, восстановление синусового ритма при тахиаритмии и т.д.).

2. Инотропная поддержка при значительном снижении сократимости (бета-адреностимуляторы, кальциевые сенситизаторы), внутриаортальная баллонная контрпульсация.

3. Снижение постнагрузки при ее резком повышении, например, при тяжелой артериальной гипертензии (нитраты, нитропруссид).

4. Уменьшение венозного возврата к сердцу при левожелудочковой недостаточности (венозные жгуты на конечности, нитраты, мочегонные средства).

5. Ликвидация гиповолемии (вазопрессоры, внутривенное введение кристаллоидных и коллоидных растворов при правожелудочковой недостаточности).

6. Устранение гипоксемии (оксигенотерапия).

7. Восстановление перфузии почек и диуреза (введение жидкостей, мочегонные средства и т.д.).

Исходя из патофизиологии сердечной недостаточности, основные направления терапии **хронической сердечной недостаточности** должны быть следующими.

Диета. Пациентам с хронической сердечной недостаточностью рекомендуется ограничение приема поваренной соли. Ограничение потребления жидкости актуально для лиц с признаками декомпенсации общего кровообращения, нуждающихся во внутривенном введении диуретиков. Физическая активность.

Медикаментозная терапия. Ингибиторы АПФ (каптоприл, эналаприл, рамиприл, лизиноприл и др.) показаны всем больным с ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации. Антагонисты рецепторов ангиотензина II (валсартан, кандесартан, лозартан) могут применяться не только в случаях непереносимости ингибиторов АПФ, но и наряду с таковыми в качестве средств первой линии лечения ХСН различных функциональных классов.  $\beta$ -блокаторы (метопролола сукцинат, бисопролол, карведилол, небиволол) – нейрогормональные модуляторы, применяемые дополнительно к ингибиторам АПФ или АРА.

Диуретики показаны больным с наличием проявлений заболевания, связанных с избыточной задержкой натрия и воды в организме. Сердечные гликозиды (преимущественно дигоксин) при мерцательной аритмии остаются средством выбора, хотя вполне могут назначаться в малых дозах и с осторожностью при синусовом ритме (при ФВлж < 30%).

Электрофизиологические методы лечения ХСН.

Кардиоресинхронизирующая терапия (предсердно-двухжелудочковая стимуляция) показана больным с ХСН II-IV функционального класса, желудочковой диссинхронией (продолжительность QRS  $\geq$  120 мс на ЭКГ и по данным эхокардиографии) и сниженной фракцией выброса левого желудочка (менее 35%), которые не могут быть компенсированы на максимальной медикаментозной терапии. Применение данного метода лечения позволяет улучшить симптоматику больных, снизить смертность.

Имплантация кардиовертера-дефибриллятора показана больным ишемической и не ишемической этиологией ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка (менее 30%), клинической картиной ХСН II-IV функционального класса, несмотря на адекватную медикаментозную терапию и при наличии ожидаемой продолжительности жизни не менее 1 года. Применение данного метода лечения позволяет достоверно снизить смертность.

Хирургические методы лечения ХСН. Восстановление коронарного кровотока (аортокоронарное шунтирование и наложение маммарокоронарного анастомоза), коррекция митральной регургитации, устранение аортального стеноза обеспечивают непосредственное воздействие на причину декомпенсации общего кровообращения.

**Сосудистая недостаточность.** Сосудистая недостаточность – это патологическое состояние, характеризующееся расстройствами общего или местного кровообращения, в основе которой является недостаточность гемодинамической функции кровеносных сосудов вследствие нарушений их тонуса, проходимости, уменьшения объема циркулирующей в них крови. Она может быть разделена на системную, ведущим патогенетическим звеном и основным признаком которой является патологическое снижение системного АД, и регионарную, проявляющуюся местными расстройствами кровоснабжения органов и тканей.

Острая сосудистая недостаточность возникает при тяжелых общих и черепно-мозговых травмах, кровопотере, различных болезнях сердца, острых отравлениях, тяжело протекающих инфекционных заболеваниях, органических поражениях и расстройствах ЦНС и характеризуется уменьшением объемной скорости кровотока и интенсивности обмена веществ через мембраны капилляров во всех органах и тканях организма из-за снижения давления крови в артериальной системе и капиллярах. Это приводит к гипоксии, дефициту энергообеспечения и нарушению метаболизма. Гемодинамической

основой артериальной гипотензии может быть снижение минутного объема кровообращения, а также снижение периферического сопротивления кровотоку уменьшение объема циркулирующей крови или сочетание этих факторов и проявляются коллапсом, обморочными состояниями и шоком.

Хроническая системная сосудистая недостаточность формируется на основе длительно существующих хронических заболеваний сердца, сосудов или аппарата их регуляции.

Этиопатогенетические основы лечения при острой сосудистой недостаточности направлены на ликвидацию воздействующего этиологического фактора, коррекцию изменений со стороны регулирующих систем, восполнение объема циркулирующей крови и нормализацию деятельности сердца.



## ГЛАВА 8. ПАТОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ

### 8.1. Этиология и патогенез анемий

### 8.2. Патология эритроцитозов

### 8.3. Онкогематологические заболевания

### 8.4. Патология лейкоцитозов и лейкопений

### 8.5. Патология тромбоцитарного звена системы крови

### 8.1. Этиология и патогенез анемий

*Анемия* – клинико-гематологический синдром, характеризующийся снижением концентрации гемоглобина и эритроцитов, а также гематокрита в единице объема крови.

#### КЛАССИФИКАЦИЯ АНЕМИЙ (Л.И. Идельсон, 1979)

#### 1 Анемии, связанные с кровопотерей

##### 1.1. Острая постгеморрагическая анемия

##### 1.2. Хроническая постгеморрагическая анемия (железодефицитная анемия)

#### 2 Анемии, связанные с нарушенным кровообразованием

##### 2.1. Анемии, связанные с нарушением образования гемоглобина

###### 2.1.1. анемии, связанные с дефицитом железа

###### 2.1.2. анемии, связанные с перераспределением железа

###### 2.1.3. анемии, связанные с нарушением синтеза или утилизации порфиринов

###### 2.1.4. анемии, связанные с нарушением синтеза глобина

##### 2.2. Анемии, связанные с нарушением синтеза ДНК и РНК (мегалобластные анемии)

###### 2.2.1. анемия, связанная с дефицитом витамина В12

###### 2.2.2. анемия, связанная с дефицитом фолиевой кислоты

###### 2.2.3 анемии, связанные с применением антиметаболитных и алкилирующих цитостатических препаратов

###### 2.2.4. анемии, связанные с наследственным нарушением активности ферментов, участвующих в синтезе пуриновых и пиримидиновых оснований

##### 2.3. Анемии, связанные с нарушением процесса деления эритроцитов

###### 2.3.1. наследственные дизэритропоэтические анемии

###### 2.3.2. приобретенные дизэритропоэтические анемии

##### 2.4. Анемии, связанные с угнетением пролиферации клеток костного мозга (апластические)

###### 2.4.1. врожденные формы

###### 2.4.2. приобретенные формы

2.5. Анемии, связанные с замещением кроветворного костного мозга опухолевым процессом

2.6. Анемии, связанные с нарушением выработки эритропоэтина или появлением ингибиторов эритропоэтина

2.6.1. анемии, связанные с понижением потребности в кислороде

2.6.2. анемии, связанные с повышенным поступлением кислорода к тканям

2.6.3. анемии, связанные с нарушением выработки эритропоэтина

2.6.4. анемии, связанные с повышенным разрушением эритропоэтина

3 Анемии, связанные с повышенным кроворазрушением

3.1. Наследственные гемолитические анемии

3.1.1. наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением мембраны эритроцита

3.1.2. наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением активности ферментов эритроцитов

3.1.3. наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением структуры или синтеза гемоглобина

3.2. Приобретенные гемолитические анемии

3.2.1. гемолитические анемии, связанные с воздействием антител

3.2.2. гемолитические анемии, связанные с изменением структуры мембраны, обусловленным соматической мутацией

3.2.3. гемолитические анемии, связанные с механическим повреждением оболочки эритроцитов

3.2.4. гемолитические анемии, обусловленные химическим повреждением эритроцитов

3.2.5. гемолитические анемии, обусловленные недостатком витаминов

3.2.6. гемолитические анемии, обусловленные разрушением эритроцитов паразитами

По регенераторной способности костного мозга анемии делят на:

- регенераторные;
- гипорегенераторные;
- арегенераторные.

По цветовому показателю:

- нормохромные (0,86 — 1,1);
- гипохромные (меньше 0,86);
- гиперхромные (больше 1,1)

По степени тяжести:

- легкая (Hb выше 90 г/л);
- средняя (Hb от 90 до 70 г/л);
- тяжелая (Hb от 69 до 50 г/л);
- крайне тяжелая (Hb ниже 50 г/л).

Критериями ВОЗ для диагностики анемии у мужчин является уровень гемоглобина менее 130 г/л и гематокрита менее 39%, у женщин – гемоглобин менее 120 г/л, гематокрит менее 36% (у беременных – менее 110 г/л).

*Постгеморрагические анемии.* Острая постгеморрагическая анемия развивается в результате острой кровопотери. Если в течение 1-2 часов кровопотеря составляет не менее 30% от первоначального циркулирующего объема крови, то кровопотеря считается массивной.

Патогенез. При массивной кровопотере развивается гиповолемия с последующей гипоксемией и гипоксией, гипотония с развитием метаболического ацидоза и происходит активация системы гемостаза с развитием ДВС-синдрома. На массивную острую кровопотерю организм отвечает гемодилюцией, которая приводит к улучшению текучести крови, мобилизацией из депо эритроцитов, резким сокращением потребности в кислороде (сокращение мышечной активности), увеличением частоты дыхания, сократимости миокарда, ударного объема; централизацией кровообращения с «первоочередной» доставкой кислорода жизненно важные органы: сердце, головной мозг, печень, почки.

Основы лечения. Возмещение кровопотери осуществляется донорскими компонентами крови и альтернативными средствами. При лечении острой массивной кровопотери необходимо восстановление нормоволемии и органного кровотока, восполнение уровня плазменных факторов свертывания, эритроцитов и тромбоцитов (необходимости). Трансфузиологическое пособие осуществляют с учетом оценки степени тяжести острой массивной кровопотери.

*Железодефицитные анемии (ЖДА)* полиэтиологичное заболевание, возникновение которого связано с дефицитом железа в организме из-за нарушения его поступления, усвоения или повышенных потерь, характеризующееся микроцитозом и гипохромной анемией.

Основная причина развития ЖДА, по мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), это неправильное (несбалансированное) питание. Гораздо реже железодефицитные анемии развивается вследствие кровотечений различной локализации, что приводит к хронической постгеморрагической анемии (ХПА), или глистных инвазий в странах с низкой санитарной культурой.

### **Этиопатогенетические основы лечения**

Необходимо устранение причины дефицита железа и анемии (уменьшение объема менструальных кровопотерь, удаление кровоточащих геморроидальных узлов и др.). Диета должна содержать достаточное количество железа и включать белки животного происхождения (мясо, печень), поскольку из растительных продуктов всасывание железа не превышает 3%. Необходимо иметь в виду, что такая диета препятствует прогрессированию дефици-

та железа, но не может устранить анемию. Для лечения железодефицитной анемии необходимо назначение медикаментозных препаратов. По показаниям препараты железа могут использоваться профилактически, прежде всего при клинических и лабораторных признаках дефицита железа и в группах риска (беременные женщины, недоношенные дети, при продолжающихся кровопотерях).

Основное лечение ЖДА направлено на устранение причины анемии (если это возможно, например оперативное лечение опухоли желудка, кишечника, лечение энтерита, коррекция алиментарной недостаточности и др.). При невозможности устранения причины анемии основное значение приобретает патогенетическая терапия железосодержащими лекарственными препаратами. Трансфузии эритроцитарной массы проводятся лишь при тяжелой железодефицитной анемии с клиническими признаками гипоксии или при предстоящем оперативном вмешательстве.

*Мегалобластные анемии* – большая группа наследственных и приобретенных анемий, связанных с нарушением синтеза ДНК и РНК. Кофермент витамина В<sub>12</sub> – метилкобаламин участвует в образовании тетрагидрофолиевой кислоты. Для этой реакции необходим фермент метионинсинтаза. Тетрагидрофолиевая кислота вступает в реакцию с серином, в результате чего образуется 5,10-метилентетрагидрофолиевая кислота, необходимая для синтеза тимидин-монофосфата. Последний включается в ДНК. Эта реакция обеспечивает нормальное кроветворение и размножение эпителиальных клеток желудочно-кишечного тракта. Следующая реакция, в которой участвует витамин В<sub>12</sub> – распад и синтез некоторых жирных кислот. Кофермент витамина В<sub>12</sub> – дезоксиаденозилкобаламин необходим для образования янтарной кислоты из метилмалоновой кислоты, последняя является токсичной для нервной клетки. Основными лабораторными критериями витамина В<sub>12</sub>-дефицитной анемии являются: гиперхромия эритроцитов, макроцитоз; снижение уровня ретикулоцитов; содержание лейкоцитов чаще снижено за счет нейтрофилов (характерны гиперсегментация ядер нейтрофилов); количество тромбоцитов — снижено, но функция их не нарушена.

**Этиопатогенетические основы лечения.** Для профилактики дефицита витамина В<sub>12</sub> следует включать в рацион достаточное количество животной пищи (мясо, субпродукты, рыба, сыр, яйца, молоко).

При развитии В<sub>12</sub>-дефицитной анемии необходимо назначение витамина В<sub>12</sub>. При инвазии широким лентецом дополнительно следует провести дегельминтизацию.

Трансфузии эритроцитарной массы больным с тяжелой В<sub>12</sub>-дефицитной анемией проводятся только по жизненным показаниям.

К отдаленным осложнениям заболевания относятся злокачественные опухоли желудка и риск развития колоректального рака и карциноидных опухолей тонкой кишки.

*Фолиеводефицитные анемии* – встречаются значительно реже  $V_{12}$ -дефицитных. Организм человека не способен синтезировать фолиевокислые соли. Запасы фолиевой кислоты составляют 10-12 мг, ежедневная потребность – 0,1 мг. Полноценная диета (включающая печень, дрожжи, зеленые овощи) содержит 0,6-1 мг фолиевой кислоты. В этой связи наибольшему риску развития фолиеводефицитной анемии подвержены бедные слои городского населения.

Выделяют количественный и качественный дефицит фолиевой кислоты. Количественный дефицит обусловлен ее недостаточным поступлением в организм или повышенной потребностью при нормальном поступлении. Качественный дефицит развивается при невозможности образования активных метаболитов фолиевой кислоты в результате блокирования или отсутствия соответствующих ферментов. В ряде случаев дефицит фолиевой кислоты сочетается с дефицитом витамина  $V_{12}$ .

Для профилактики фолиеводефицитной анемии рекомендуются продукты с высоким содержанием фолиевокислых солей (цветная капуста, шпинат, салат, арбуз, лимон, грибы, печень, почки). Профилактическое назначение фолиевой кислоты показано беременным, при лечении противосудорожными средствами и антагонистами фолиевой кислоты. При целиакии необходим перевод на безглютеновую диету.

*Анемия хронических заболеваний* (синонимы: анемия воспаления, анемия хронического воспаления) выделена в последние 25-30 лет. В России по частоте занимает второе место после железодефицитных анемий.

Причинами анемии могут быть инфекционные (абсцесс легкого, туберкулез, остеомиелит, пневмония, инфекционный эндокардит) и неинфекционные хронические заболевания (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, саркоидоз, болезнь Крона), злокачественные новообразования (солидные опухоли, лимфома Ходжкина, неходжкинские лимфомы, лейкозы, множественная миелома).

Патогенез анемии хронических заболеваний сложен. Одним из главных механизмов является нарушение метаболизма железа. Эндогенное железо, выделяющееся при распаде эритроцитов, задерживается в клетках системы мононуклеарных фагоцитов и не поступает в созревающие эритроидные клетки костного мозга. В результате снижается уровень сывороточного железа в крови, увеличиваются его запасы в костном мозге, селезенке, печени и лимфатических узлах, а также синтез ферритина. Часто отмечается дефицит фолиевой кислоты, что связано с увеличением потребности в фолатах и нарушениями питания. Кроме того, имеется снижение продукции эритропоэтина и укорочение времени жизни эритроцитов, обусловленные возрастанием активности системы мононуклеарных фагоцитов (повышенный фагоцитоз в сочетании с гемолитическим компонентом).

В реализации всех звеньев патогенеза большое значение имеют цитокины, прежде всего интерлейкин- $1\beta$ , ФНО- $\alpha$ , интерферон- $\gamma$  и интерферон- $\beta$ .

Следует помнить, что анемия, выявленная у больных с хроническими заболеваниями, может иметь и другой генез (при диффузных заболеваниях соединительной ткани может встречаться аутоиммунная гемолитическая анемия, при злокачественных новообразованиях часто имеется дефицит железа и т.д.).

### **Этиопатогенетические основы лечения**

Успешное лечение основного заболевания сопровождается купированием или уменьшением выраженности анемии хронических заболеваний. При отсутствии эффекта следует искать другую причину анемии либо о ее смешанном генезе.

При снижении эритропоэтина может быть успешным лечение рекомбинантным эритропоэтином. Для коррекции дефицита фолатов целесообразно назначение фолиевой кислоты.

*Гемолитические анемии* – группа анемий, обусловленных повышенным разрушением эритроцитов в связи с уменьшением длительности их жизни. Существует большое количество классификаций гемолитических анемий. В России наиболее часто используется классификация Л.И. Идельсона (1975), в соответствии с которой выделяют:

1) наследственные гемолитические анемии, связанные с нарушением: а) структуры мембраны эритроцита (микросфероцитоз, эллиптоцитоз, стоматоцитоз); б) активности ферментов эритроцитов (дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, пируваткиназы); в) структуры или синтеза гемоглобина (гемоглобинопатии);

2) приобретенные гемолитические анемии: а) иммунные; б) связанные с изменением структуры мембраны эритроцита; в) развивающиеся в результате механического повреждения оболочки эритроцитов; г) обусловленные химическим повреждением эритроцитов; д) вследствие недостатка витаминов (Е и др.); е) связанные с паразитарным разрушением эритроцитов (малярия).

Указанные наследственные или приобретенные нарушения приводят к изменению структуры и функции эритроцитов, что сопровождается уменьшением их стойкости к различным воздействиям и снижением продолжительности жизни (в норме – 120 суток). В результате гиперплазии эритроидного ростка продолжительность жизни эритроцитов может уменьшаться до 20 суток без развития анемии (компенсированный гемолиз). Гемолитическая анемия развивается при продолжительности жизни эритроцитов менее 15 суток, когда костный мозг не способен адекватно восполнять преждевременное разрушение эритроцитов.

В зависимости от механизма развития и локализации выделяют внутриклеточный (внесосудистый) и внутрисосудистый (внеклеточный) гемолиз.

Внутриклеточный гемолиз обусловлен наследуемым внутренним дефектом эритроцитов (патология мембраны, структуры гемоглобина или энзимов) или наличием на поверхности эритроцитов иммуноглобулинов, к которым

макрофаги имеют рецепторы (приобретенные аутоиммунные гемолитические анемии). Преждевременное разрушение эритроцитов осуществляется преимущественно макрофагами селезенки при прохождении крови через ее синусоиды.

При внутрисосудистом гемолизе разрушение эритроцитов происходит во время их циркуляции. Основные причины внутрисосудистого гемолиза: а) переливание крови, несовместимой по системам АВО или Rh; б) дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы; в) некоторые виды аутоиммунных гемолитических анемий (значительно реже, чем при внутриклеточном гемолизе); г) пароксизмальная ночная гемоглобинурия. Внутрисосудистый гемолиз может развиваться также при наличии искусственных протезов сосудов или клапанов сердца, микроангиопатиях, гемолитико-уремическом синдроме, сепсисе. При малярии развивается смешанный гемолиз.

При разрушении эритроцитов в сосудистом русле высвобождается гемоглобин, который прочно соединяется с гаптоглобином. Комплекс гемоглобин-гаптоглобин удаляется из плазмы клетками системы мононуклеарных фагоцитов. При превышении связывающей способности гаптоглобина в плазме возрастает концентрация свободного гемоглобина, который проходит через базальную мембрану почечных канальцев. Реабсорбирующая способность почечных канальцев ограничена, поэтому при выраженном внутрисосудистом гемолизе свободный гемоглобин может определяться в моче.

*Гемоглобинопатии (гемоглинозы)* – наследственные гемолитические анемии, связанные с врожденными изменениями структуры или синтеза цепей глобина.

Эта группа включает собственно гемоглобинопатии и талассемии. При гемоглобинопатиях происходит замена одной или нескольких аминокислот в цепи глобина, что приводит к появлению аномального гемоглобина. При талассемиях нарушается синтез одной из цепей глобина.

При гетерозиготной гемоглобинопатии аномальный гемоглобин присутствует наряду с гемоглобином А, при гомозиготном в крови имеется только патологический гемоглобин.

Серповидно-клеточная анемия – наиболее частая форма гемоглобинопатии, обусловленная нарушениями структуры гемоглобина.

Изменения крови при серповидно-клеточной анемии характеризуются нормохромной анемией с наличием вытянутых (серповидных) и мишеневидных эритроцитов. Специфична проба с 2% раствором метабисульфита натрия, в результате которой эритроциты принимают серповидную форму.

Наиболее точным и доступным методом диагностики серповидно-клеточной анемии (как и других гемоглобинопатий, связанных с носительством аномальных гемоглобинов), является электрофорез гемоглобина.

Основой лечения гомозиготной формы гемоглобинопатии S является профилактика и лечение вазоокклюзионных кризов и инфекционных ос-

ложнений, а также адекватная гемотрансфузионная терапия. В последние годы внедряются препараты, препятствующие полимеризации гемоглобина (бензальдегиды, имидазол), и трансплантация аллогенных гемопоэтических стволовых клеток

Причиной развития талассемий является наследственное нарушение синтеза одной из цепей глобина. В зависимости от типа цепи, синтез которой нарушается, выделяют  $\alpha$ -,  $\beta$ -талассемии (редко  $\gamma$ - и  $\delta$ -). Талассемии относятся к наиболее распространенным генетическим заболеваниям.

*Апластические анемии* – разнородная группа гематологических заболеваний, морфологическим признаком которых является панцитопения в периферической крови и аплазия миелоидной ткани в костном мозге. Развитие апластической анемии обусловлено большим числом эндогенных и экзогенных факторов, вызывающих качественные и количественные изменения со стороны стволовой кроветворной клетки и ее микроокружения.

*Сидеробластные анемии* – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся наличием аморфных депозитов железа (фосфата или оксида железа) в митохондриях эритробластов. Насыщенные железом митохондрии часто располагаются по периферии ядра (особенно на поздних стадиях созревания эритроидных клеток), образуя кольцо, что и явилось основанием для введения термина «кольцевые сидеробласты».

Накопление железа обусловлено недостаточным синтезом гема в эритроидных клетках в связи со снижением синтеза протопорфирина или нарушением взаимодействия между атомами железа и протопорфирином. Транспорт железа не страдает, поэтому железо постепенно накапливается в митохондриях. В итоге развиваются неэффективный эритропоэз, гипохромия и микроцитоз.

### **Классификация сидеробластных анемий**

Наследственные сидеробластные анемии

1. Сцепленные с X-хромосомой.
2. Наследуемые по аутосомно-доминантному типу.
3. Наследуемые по аутосомно-рецессивному типу.
4. Другого генеза:
  - а) спорадические (наследственный характер не установлен);
  - б) ассоциированные с митохондриальной цитопатией (синдром Пирсона);
  - в) синдром DIDMOAD.

Приобретенные сидеробластные анемии.

1. Идиопатические.
2. Ассоциированные с гематологическими опухолями (миелопролиферативные заболевания, острый лейкоз) и химиотерапией.

Обратимые сидеробластные анемии, ассоциированные с:



- 1) алкоголизмом;
- 2) некоторыми медикаментами (изониазид, хлорамфеникол);
- 3) дефицитом меди;
- 4) гипотермией.

В группе наследственных сидеробластных анемий наиболее часто встречается сидеробластная анемия, сцепленная с X-хромосомой. Приобретенные формы встречаются чаще, чем наследственные.

Причина приобретенной сидеробластной анемии может оставаться неясной (вариант миелодиспластического синдрома), в остальных случаях появление сидеробластов ассоциируется с различными онкогематологическими заболеваниями и проведением химиотерапии. При определенных условиях (алкогольная интоксикация, воздействие ряда медикаментов и др.) сидеробластная анемия может быть обратимой.

Наследственные сидеробластные анемии – разнородная по спектру генетических нарушений и выраженности клинических проявлений группа.

*Порфирии* – группа заболеваний, которые развиваются вследствие специфических наследственных дефектов в биохимической цепи синтеза гема и нередко сопровождаются анемией.

Для порфирий характерны два основных клинических синдрома: кожная фотосенсибилизация и синдром неврологических расстройств. Фотосенсибилизация кожи – результат реакции откладывающихся в коже порфиринов на солнечное облучение. Неврологические расстройства обусловлены повышенной продукцией и экскрецией порфириновых предшественников 5-аминолевуленовой кислоты и порфобилиногена. При дефектах двух и более ферментов, участвующих в синтезе гема, диагностируется двойная порфирия.

## 8.2. Патология эритроцитозов

*Эритроцитозы* – различают эритроцитозы абсолютные (истинные) и относительные (ложные).

Абсолютные эритроцитозы делят на первичные и вторичные.

Первичные эритроцитозы – заболевания системы красной крови – бывают двух видов: эритремия и семейные наследуемые эритроцитозы.

Эритремия (истинная полицитемия, болезнь Вакеза) – миелопролиферативное заболевание опухолевой природы, относимое к гемобластозам. Характеризуется активизацией и качественным нарушением процессов эритропоэза, а также (в меньшей степени) лейкопоэза и тромбоцитопоэза (существенное увеличение в костном мозге и крови количества эритроцитов сочетается с повышением числа лейкоцитов и тромбоцитов). Сопровождается значительным увеличением количества клеток-предшественниц миело- и тромбоцитопоэза (в результате усиленной их пролиферации). Основные проявления эритремии является увеличение в крови количества

эритроцитов (как правило, до  $6-12 \times 10^{12}/л$ ) и абсолютного содержания гемоглобина (обычно до 180-200 г/л); некоторое снижение цветового показателя; увеличение количества лейкоцитов (базофилов, эозинофилов и нейтрофилов), а также тромбоцитов; повышение объёма циркулирующей крови; увеличение вязкости крови (сопровождается сгущением крови); увеличение сердечного выброса; развитие артериальной гипертензии; возникновение расстройств микроциркуляции; повышение содержания витамина В<sub>12</sub> и транскобаламина-3 (вместо транскобаламина-2); ускорение обмена железа; понижение резистентности эритроцитов; прогрессирующий зуд кожи (главным образом за счёт повышения выхода из базофилов гистамина) и т.д.

Вторичные эритроцитозы возникают в ситуации компенсаторного увеличения образования эритроцитов в крови. Наиболее частыми причинами являются: а) хронические обструктивные заболевания легких (хронический обструктивный бронхит, бронхиальная астма, обструктивная эмфизема легких), сопровождающиеся выраженной дыхательной и сердечно-легочной недостаточностью; б) врожденные или приобретенные пороки сердца с признаками нарушения периферического кровообращения и гипоксией органов; в) первичная легочная гипертензия (болезнь Аэрза); г) синдром Пиквика (ожирение, сочетающееся с артериальной гипертензией и легочной недостаточностью); д) пребывание в высокогорных районах; е) стеноз почечных артерий; ж) поликистоз почек; з) ряд злокачественных новообразований: гипернефроидный рак почек, первичный рак печени, рак надпочечников, аденома гипофиза; и) болезнь и синдром Кушинга, а также лечение стероидами.

Относительные эритроцитозы развиваются вследствие уменьшения объема плазмы и сгущения крови без усиления эритропоэза. Они отмечаются при стрессовом состоянии, повышенной физической нагрузке, усиленном потоотделении, голодании.

### 8.3. Онкогематологические заболевания

Онкогематологические заболевания – злокачественные новообразования, морфологическим субстратом которых являются трансформированные кроветворные клетки.

Онкогематологические заболевания классифицируются в соответствии с линией дифференцировки клеток: миелоидные, лимфоидные, гистиоцитарные / дендритноклеточные и из тучных клеток. Каждое заболевание характеризуется комбинацией морфологических, иммунофенотипических, генетических признаков и клинических проявлений. Острые и хронические опухоли из кроветворных клеток могут быть миелопролиферативными или лимфопрлиферативными.

В зависимости от характера опухолевого процесса такую патологию, обозначаемую гемобластомами, классифицируют следующим образом.

## Классификация гемобластозов

### I. Лейкозы:

1. Острые лейкозы
  - нелимфобластные
  - лимфобластные
2. Хронические лейкозы
  - миелопролиферативного ряда
  - лимфопролиферативного ряда

### II. Лимфомы:

1. Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз)
2. Неходжкинские лимфомы

## Клинические формы хронических лейкозов

- Лейкозы миелоидного роста кроветворения:
  - хронический миелолейкоз;
  - хронический мегакариоцитарно-гранулоцитарный миелоз;
  - истинная полицитемия;
  - эссенциальная тромбоцитопения;
  - пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- Лейкозы лимфоидного роста кроветворения:
  - хронический лимфолейкоз;
  - волосатоклеточный лейкоз;
- Плазмочитарные опухоли:
  - множественная миелома;
  - макроглобулинемия Вальденстрема.

## По скорости прогрессирования заболевания гемобластозы подразделяют:

- злокачественные: острый лейкоз, терминальная стадия ХМЛ, некоторые гематосаркомы;
- доброкачественные: хронический лимфолейкоз, хронический моноцитарный лейкоз, эритремия, сублейкемический миелоз.

**Острый лейкоз** может быть самостоятельным заболеванием или возникнуть после цитостатической или лучевой терапии таких нозологических форм, как лимфома Ходжкина, полицитемия и другие. Острым лейкозом болеют как взрослые (преимущественно миелоидными формами ОЛ), так и дети (чаще лимфоидными вариантами острого лейкоза), мужчины и женщины примерно в равной степени.

Острые лейкозы (ОЛ) – злокачественные опухоли, происходящие из гемопоэтических клеток, предшественников лимфоидной или нелимфоидной линии, как правило первично поражающие костный мозг. Морфологическим

субстратом опухоли являются злокачественно трансформированные клетки-предшественники гемопоэза, не способные к нормальной дифференцировке до зрелых клеточных форм – «бласты».

Острые лейкозы представляют собой отдельную нозологическую форму и никогда не трансформируются в хронические лейкозы.

Выделяют два вида заболевания, которые различаются по течению, характеру проводимой химиотерапии и результатам лечения:

1) острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ), составляющий 80-90% в структуре лейкозов детей;

2) острые миелоидные лейкозы (ОМЛ), которые в 80% случаев развиваются у взрослых. Средний возраст больных ОЛЛ составляет 10 лет, ОМЛ – 60–65 лет, однако обе формы ОЛ могут возникать в любом возрасте. Заболеваемость ОМЛ составляет 2,5-3 случая на 100000 населения в год, ОЛЛ – 1,5–2 случая на 100000 населения в год.

В связи с особенностями течения заболевания в различном возрасте выделяют две основные группы: ОЛ детей (до 15 лет) и ОЛ взрослых (старше 15 лет). Выделяется также третья группа – ОЛ пожилых (старше 60 лет), эффективность лечения в которой существенно ниже из-за плохой переносимости интенсивной химиотерапии.

В большинстве случаев **этиологию** заболевания установить невозможно. В связи с частым выявлением в опухолевых клетках различных хромосомных изменений в качестве причин ОЛ предполагаются различные канцерогены.

**Ионизирующая радиация.** У лиц, переживших атомную бомбардировку Хиросимы и Нагасаки, отмечено 30-50-кратное увеличение частоты вторичных ОЛ (практически всегда – ОМЛ), причем наибольшее количество заболеваний возникло через 4-8 лет после воздействия ионизирующего излучения.

Повышенному риску развития ОМЛ способствует лучевая терапия и, особенно, комбинированное химиолучевое лечение. Лейкозогенное влияние малых доз ионизирующей радиации (диагностические рентгенологические или радионуклидные исследования) и электромагнитных полей не доказано.

**Сигаретный дым** содержит множество различных канцерогенов, в связи с чем является фактором риска развития ОЛ. Так, у курящих больных старше 60 лет часто выявляются специфические хромосомные нарушения, типичные для воздействия химических мутагенов. Предполагается, что не менее 20% случаев ОМЛ связано с курением.

**Химическими соединениями** со строго доказанными лейкозогенными свойствами являются бензол и цитостатические препараты. Бензол способствует развитию вторичных ОЛ при длительном производственном контакте.

**Вторичные лейкозы** – ОМЛ, возникающие в различные сроки (чаще через 5–6 лет) после завершения химио- и/или лучевой терапии по поводу опухолевых или неопухолевых заболеваний. Среди цитостатических препаратов

наибольшим лейкозогенным потенциалом обладают алкилирующие агенты и подофиллотоксины. Вероятность развития вторичного ОМЛ увеличивается у больных раком молочной железы и раком яичников, получавших алкилирующие агенты. Среди алкилирующих агентов наименьшим лейкозогенным потенциалом обладает циклофосфамид. Применение подофиллотоксинов (этопозид и тенипозид) и алкилирующих агентов при ОЛЛ детей увеличивает частоту вторичного ОМЛ. Лечение подофиллотоксинами у взрослых и детей сопровождается повышенной частотой вторичного острого монобластного лейкоза с хромосомной аномалией 11q23. Использование этопозида, доксорубицина увеличивает риск развития острого промиелоцитарного лейкоза (ОПЛ).

**Генетические заболевания.** Некоторые генетические дефекты (синдром Дауна, анемия Фанкони, синдром Блума, атаксия-телеангиэктазия) сопровождаются повышенным риском развития ОЛ. При синдроме Дауна наблюдается 20-кратное увеличение частоты ОЛ (у детей до 3-х лет – мегакариобластного лейкоза, старше 3-х лет – пре-В-ОЛЛ). У больных анемией Фанкони достоверно чаще развивается ОМЛ, при атаксии-телеангиэктазии – ОЛЛ и неходжкинские лимфомы.

**Вирусы.** Установлено, что Т-лимфотропный ретровирус человека (HTLV-1) имеет значение в возникновении Т-клеточной лейкемии/лимфомы взрослых). Роль онкогенных ретровирусов в развитии ОЛ человека не доказана. Вирус Эпштейна-Барр (EBV) имеет значение в онкогенезе при В-ОЛЛ, эндемичных лимфомах Беркитта и лимфомах, ассоциированных с вирусом иммунодефицита человека.

**Иммунологическая предрасположенность к развитию ОЛ** не доказана, однако анализ различных цитогенетических вариантов ОМЛ позволил выявить ассоциацию между определенными локусами HLA и нарушениями кариотипа.

### **Патогенез.**

Острые лейкозы возникают вследствие клональной неопластической пролиферации бластных клеток, которые характеризуются блокадой дифференцировки в более зрелые клетки крови и способностью к практически неограниченному делению. При ОЛ опухоль представляет собой клон – потомство одной злокачественной клетки. Накапливаясь в костном мозге, лейкозные бласты вытесняют клетки нормального гемопоэза, что, в конечном счете, приводит к появлению симптомов заболевания. При лабораторных исследованиях ОЛ в организме больного обнаруживается около  $10^{11}$  бластных клеток, при развитии клинической симптоматики –  $10^{12}$  бластов (приблизительно один килограмм). Лейкозные клетки циркулируют в крови и других тканях организма, которые поражаются с различной частотой в зависимости от варианта ОЛ. В отличие от хронических лейкозов, имеющих фенотипические и биологические характеристики более зрелых клеток, ОЛ развиваются и биологически сходны с примитивными гемопоэтическими клетками-предшественницами. Фенотипическая гетерогенность лейкозных

клеток свидетельствует, что ОЛ могут возникать на различных стадиях дифференцировки.

Для детей и молодых людей более типично острое начало, при котором пациентов беспокоят прогрессирующая общая слабость, недомогание, головная боль, одышка, миалгии, оссалгии, реже – боли в животе, лихорадка. В зрелом и пожилом возрасте заболевание обычно развивается медленнее и характеризуется преобладанием симптомов анемии и интоксикации. Реже первым проявлением ОЛ являются кровоизлияния на коже, носовые кровотечения, примесь крови при дефекации, кровоточивость слизистых оболочек, гипертрофический гингивит, язвенно-некротический стоматит. Наконец, у 5% больных диагноз устанавливается при случайном исследовании периферической крови.

У большинства больных определяется бледность кожи и слизистых оболочек, обусловленная анемией, и проявления геморрагического синдрома (петехии и/или экхимозы на слизистых оболочках полости рта и на коже, возможны признаки внутреннего кровотечения). Реже отмечается увеличение печени и селезенки, лимфаденопатия.

Различные метаболические нарушения могут выявляться у больных ОЛ при диагностике заболевания и проведении химиотерапии. Чаще всего наблюдается гипокалиемия, которая может развиваться как до лечения (при моно- и миеломоноцитарных ОМЛ вследствие высокого уровня лизоцима, вызывающего проксимальную канальцевую дисфункцию), так и на его фоне (назначение препаратов, нарушающих функцию почек: больших доз салуретиков, аминогликозидов, парентеральное назначение амфотерицина В). Возможно развитие гиперкалиемии, что в большинстве случаев обусловлено массивным цитолизом.

Быстрая и массивная гибель лейкозных клеток приводит к выбросу внутриклеточных метаболитов, таких, как мочевая кислота, калий и фосфор, способных вызвать развитие опасного для жизни осложнения, известного как синдром лизиса опухоли.

Синдром лизиса опухоли наиболее часто развивается при ОЛЛ и наиболее тяжело протекает при гиперлейкоцитозе (количество бластов в периферической крови больше  $100 \times 10^9/\text{л}$ ).

*Нарушения функции печени* обычно развиваются на фоне химиотерапии и зависят от её интенсивности. Первыми клиническими проявлениями токсического гепатита является повышение активности трансаминаз. Другой важной причиной патологии печени являются вирусные гепатиты, осложняющие проведение дальнейшего лечения ОЛ, а в ряде случаев делающие его невозможным.

При развернутой клинической картине ОЛ в той или иной степени выражены следующие синдромы: 1) синдром опухолевой интоксикации (слабость, утомляемость, снижение массы тела, не связанное с инфекцией повышение температуры тела); 2) анемический синдром (одышка при обычной физиче-

ской нагрузке, головокружения, бледность кожи и слизистых оболочек); 3) геморрагический синдром (кровоизлияния, кровоточивость слизистых, в тяжелых случаях – профузные кровотечения различной локализации, кровоизлияния в головной мозг); 4) синдром лейкемической пролиферации (оссалгии, увеличение лимфатических узлов, печени, селезенки, гипертрофический гингивит, нейролейкоз); 5) синдром инфекционных осложнений (локальные или генерализованные инфекции).

Инфекционные осложнения (прежде всего, респираторные, бактериальный сепсис) редко развиваются в дебюте заболевания, но имеют важное практическое и прогностическое значение. Осложнения различной этиологии (бактериальные, вирусные, грибковые) обычно возникают на фоне лечения, наиболее часто при развитии агранулоцитоза и являются одной из основных причин летальных исходов.

Нейролейкоз в большинстве случаев манифестирует менингеальным симптомокомплексом или симптомами внутримозговой опухоли (тошнота, рвота, головная боль), значительно реже отмечается изолированное поражение черепных нервов (nn. oculomotorius, facialis).

*Острые миелоидные лейкозы* характеризуются более яркой симптоматикой: у больных обычно выражены интоксикационный, анемический и геморрагический синдромы, чаще развиваются тяжелые инфекционные осложнения. У 90% больных ОМЛ развивается синдром ДВС. Острый моноцитарный, реже – миеломоноцитарный лейкоз чаще других вариантов ОМЛ сопровождаются гипертрофическим гингивитом, лимфаденопатией, появлением лейкемидов на коже и высоким лейкоцитозом (рис. 39–42, цв. вкл.). При остром эритромиелозе ведущим является анемический синдром, макроцитоз и нормоцитоз периферической крови. Острый мегакариобластный лейкоз обычно характеризуется выраженным миелофиброзом, что затрудняет получение аспирата костного мозга и служит основанием для выполнения трепанобиопсии костного мозга с целью верификации диагноза.

*Острые лимфобластные лейкозы* характеризуются скудными клиническими проявлениями: в меньшей степени выражены интоксикационный, анемический и геморрагический синдромы, реже возникают инфекционные осложнения. В то же время у больных ОЛЛ значительно чаще отмечаются оссалгии, лимфаденопатия (в том числе увеличение средостения), гепатоспленомегалия и нейролейкоз.

### **Принципы химиотерапии острых лейкозов**

Современная химиотерапия позволяет получить полные ремиссии у 50–95% взрослых больных ОЛ, однако в большинстве случаев развивается рецидив, и заболевание в конечном итоге обычно приводит к летальному исходу (5-летняя безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта ОЛ составляет 20–30%).

Лечение больных ОЛ необходимо начинать сразу же после установления диагноза, поскольку при отсутствии терапии продолжительность жизни пациентов не превышает трех месяцев. Терапия должна проводиться в специализированном гематологическом стационаре (отделении).

Цитостатическая терапия при ОЛ основана на двух постулатах: 1) в организме больного имеются две пролиферирующие линии клеток: нормальная (поликлональная) и лейкемическая (моноклональная); 2) для восстановления нормального кроветворения необходима эрадикация (уничтожение) лейкозного клона, что достигается с помощью цитостатической терапии.

Полная ремиссия (ПР) – единственная значимая форма клинического ответа при ОЛ. Достижение ПР четко коррелирует с выживаемостью и является первым и необходимым шагом к излечению. Внедрение молекулярно-генетических методов, которые обладают высокой чувствительностью и дают возможность выявить одну лейкозную клетку среди  $10^5$ - $10^6$  нормальных, позволило установить, что группа больных ОЛ в стадии ПР разнородна: у части пациентов обнаруживается остаточная популяция лейкемических бластов (минимальная резидуальная болезнь), и в этих случаях рецидивы ОЛ возникают чаще и раньше.

*В соответствии с современной терапевтической стратегией лечение ОЛ делится на две основные части: 1) индукцию ремиссии; 2) постремиссионную химиотерапию.*

*Индукционная терапия* направлена на максимальную эрадикацию лейкозного клона с целью достижение полной ремиссии. Современные схемы химиотерапии часто приводят к развитию глубокой обратимой депрессии нормального кроветворения (анемия, агранулоцитоз, тромбоцитопения) продолжительностью от 2 до 5 недель. После восстановления нормального гемопоэза у большей части пациентов развивается ПР.

*Постремиссионная химиотерапия* направлена на эрадикацию минимальной резидуальной болезни, обеспечивает профилактику рецидива ОЛ и, возможно, излечение больного. Постремиссионная химиотерапия включает в себя различные подходы: консолидацию (и/или интенсификацию) и поддерживающую терапию. При ряде вариантов ОЛ (прежде всего ОЛЛ) должна проводиться профилактика нейролейкоза.

*Консолидирующая терапия* используется после достижения ПР и проводится по тем же программам, которые использовались при индукции.

*Интенсификация* предполагает использование значительно более высоких доз препаратов, чем при индукции ремиссии.

*Поддерживающая терапия* – использование препаратов в значительно меньших дозах на протяжении длительного периода времени.

**Хронические лейкозы** включают в себя хронические лимфоцитарные лейкозы и хронические миелоцитарные лейкозы и отличаются от острых лейкозов дифференцировкой опухолевых клеток и длительным стадийным течением.



Первая стадия (моноклоновая, доброкачественная) заболевания определяется наличием одного клона опухолевых клеток, может протекать годами, относительно доброкачественно.

Вторая стадия (злокачественная) характеризуется появлением вторичных опухолевых клонов, злокачественным течением с появлением множества бластов. Около 80% больных хроническими лейкозами погибают в стадии бластного криза. Как уже говорилось, острый лейкоз никогда не переходит в хронический.

Злокачественная трансформация кроветворных клеток при хронических лейкозах происходит на стадиях стволовых клеток.

При хронических лейкозах лейкозные инфильтраты обнаруживаются в костном мозге, печени, селезенке и лимфатических узлах.

*Хронический лимфоцитарный лейкоз (ХЛЛ, лимфолейкоз)* – это новообразование, характеризующееся накоплением зрелых форм лимфоцитов в крови и костном мозге. Это В-лимфоциты (около 90%), которые могут быть инфильтрированы селезенка и лимфатические узлы. Обычно поражает больных зрелого (старше 50 лет) возраста.

*Хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ)* – заболевание, характеризующееся спленомегалией и увеличенной продукцией гранулоцитов.

Вначале процесс протекает бессимптомно, но заканчивается бластным кризом.

Общие проявления хронического лейкоза включают повышенную утомляемость, слабость, потерю веса, повышение температуры и боли в костях, судороги, рвоту, нарушение зрения. У больных выявляется анемия, которая возникает в результате уменьшения количества эритроцитов. Снижается количество функционально нормальных лейкоцитов, что повышает риск развития инфекционных заболеваний. Несмотря на значительное повышение числа лейкоцитов у таких больных, они функционально не полноценны, и не защищают от инфекции. Наблюдается уменьшение числа тромбоцитов, что сопровождается кровоизлияниями, кровотечениями из носа и десен. Лейкоз из костного мозга может распространяться в центральную нервную систему, сопровождаться увеличением лимфатических узлов, печени и селезенки.

*Лечение хронического миелоидного лейкоза (ХМЛ)*

Применяется химиотерапия, комбинации цитостатических препаратов, применяемых для лечения острых лейкозов, трансплантация костного мозга.

*Принципы лечение хронического лимфоцитарного лейкоза (ХЛЛ).*

При доброкачественной форме показано наблюдение, контрольные анализы крови.

При нарастании лейкоцитоза, увеличении лимфатических узлов, появлении гепатоспленомегалии, аутоиммунных реакциях, учащении инфекционных осложнений, трансформации в злокачественную лимфоидную опухоль применяют соответствующие препараты. При селезеночной форме показана спленэктомия с последующим применением лекарственной терапии. Лучевая

терапия применима для облучения селезенки при наличии массивной лимфаденопатии. Высокодозная терапия с последующей ауто или аллотрансплантацией костного мозга может проводиться у соматически сохраненных больных моложе 50-60 лет.

**Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз)** развивается в любом возрасте и сопровождается увеличением лимфатических узлов в различных частях тела, особенно в области шеи, подмышечных впадин, грудной и брюшной полостей. *Патогенез* лимфогранулематоза связывают с опухолевыми механизмами.

**Неходжкинские лимфомы** – гетерогенные по морфологии, клиническому течению, прогнозу и исходу неопластические заболевания, характеризующиеся пролиферацией за пределами костного мозга лимфоидных клеток разной степени незрелости.

Таким образом, лечение гемобластозов проводится в специализированных отделениях. Оно включает применение цитостатических средств, миелотрансплантацию, лучевую терапию, симптоматическое лечение.

#### 8.4. Патология лейкоцитозов и лейкопений

*Лейкоцитозы* характеризуются повышением содержания лейкоцитов больше соответствующей нормы ( $4-9 \times 10^9/\text{л}$ ).

**Абсолютные** (во всем объеме крови, в результате нарушения процессов лейкопоэза и лейкодиереза), **относительные** (вследствие изменения соотношения форменных элементов и плазмы) и **перераспределительные** (в результате нарушения элиминации клеток из крови в ткани и обратно, выброса крови из депо, депонирования в органах, пристеночного стояния лейкоцитов);

**Патологические** (возникают при патологических процессах и заболеваниях) и **физиологические** (встречают при беременности, интенсивной мышечной работе, приеме пищи и т.д.)

*Лейкопении* характеризуются снижением содержания лейкоцитов меньше соответствующей нормы ( $4-9 \times 10^9/\text{л}$ ). Лейкопении бывают симптомом или входят в синдром того или иного заболевания, но могут иметь и функциональный характер (например, во время сна).

#### 8.5. Патология тромбоцитарного звена системы крови

*Тромбоцитопатии* – тромбоцитарные дисфункции (проявляются петехиями, экхимозами, кровотечениями при повреждениях кожи и слизистых оболочек, маточными, носовыми и кишечными кровотечениями).

*Тромбоцитопения* – снижение количества тромбоцитов ниже  $150 \times 10^9/\text{л}$ , что характеризуются повышенной кровоточивостью. Как состояние может сопровождать практически любые гематологические заболевания. В качестве самостоятельного заболевания диагностируется как аутоиммунная тромбо-

цитопеническая пурпура (болезнь Верльгофа). Основными причинами являются нарушение продукции тромбоцитов и/или повышенное разрушение тромбоцитов, а также эпидемиологические и инфекционные: ВИЧ, гепатиты, осложнения на острые проявления герпесовой инфекции, инфекционный мононуклеоз, простудные заболевания, грипп; вызванная экзогенными факторами, в том числе медикаментами. Наиболее часто встречается аутоиммунная тромбоцитопения. Идиопатическими называются тромбоцитопении, причина возникновения которых не установлена.

Основное симптоматическое лечение гормональными препаратами класса стероидов. Для болезни Верльгофа в определенных случаях проводят удаление селезёнки (спленэктомия). При неэффективности спленэктомии применяют химиотерапию. В отдельных случаях ещё до назначения гормональных препаратов практикуется плазмаферез.

Среднее общее время обследования, принятия решения и возможного окончания лечения составляет 2-6 месяцев без учета последующего диспансерного наблюдения. При отмене преднизолона, особенно после длительного курса или внутримышечного (внутривенного) введения, в течение от 2-3 суток до недель наблюдается т. н. «синдром отмены»: головные боли, тахикардия, повышенное АД, лихорадка, анорексия, нарушения сна как в сторону сонливости, так и бессонницы, психические расстройства. Терапия симптоматическая: но-шпа, валокордин, анестетики, парацетамол и сон.

*Тромбоцитоз* – это повышение количества тромбоцитов в периферической крови более  $400 \times 10^9/\text{л}$ . Нормальный уровень тромбоцитов составляет  $(150-400) \times 10^9/\text{л}$ .

Тромбоцитозы делят на первичные и вторичные (симптоматические).

Первичные тромбоцитозы характерны для всех хронических миелопролиферативных заболеваний (хронический миелолейкоз, первичный идиопатический миелофиброз, эссенциальная тромбоцитемия – ЭТ, эритремия).

Для лечения первичного тромбоцитоза назначаются цитостатические препараты, которые по истечении нескольких недель нормализуют количество тромбоцитов. В случаях нарушения микроциркуляции назначаются антиагреганты.

Вторичные тромбоцитозы встречаются:

- при острых и хронических воспалительных процессах (ревматоидный артрит, узелковый периартериит, неспецифический язвенный колит, остеомиелит и др.), а также при сепсисе;
- при амилоидозе;
- после острой кровопотери;
- при железодефицитных состояниях на фоне хронической кровопотери;
- при злокачественных новообразованиях как проявление паранеопластической реакции (рак предстательной железы, рак почки, мезотелиома, лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы);

- при гемолитической анемии;
- после спленэктомии;
- в ответ на некоторые препараты (введение витамина В12, андрогенов, эпинефрина, эритропоэтина и др.).

Многообразие причин, приводящих к вторичным тромбоцитозам, обусловлено особенностями регуляции мегакариопоэза и тромбоцитопоэза.

При вторичном тромбоцитозе проводят лечение основного заболевания, которое вызвало повышение количества тромбоцитов в крови.

## ГЛАВА 9. ПАТОЛОГИЯ ПИЩЕВАРЕНИЯ

- 9.1. Патология ротоглотки и пищевода. Патогенез дисфагии
- 9.2. Этиопатогенез заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки
- 9.3. Нарушения пищеварения в тонкой и толстой кишке
- 9.4. Этиопатогенез панкреатита
- 9.5. Патология печени
- 9.6. Виды опухолей

Классификация расстройства пищеварения:

- ▶ по этиологии: экзогенные (недостаточное питание, некачественная пища, физические, химические и биологические патогенные факторы) и эндогенные (нарушения центральной и периферической нервной системы, центральных железистых и внежелезистых звеньев эндокринной системы, центрального и периферического отделов иммунной системы, расстройства жизнеобеспечивающих исполнительных систем, токсическое действие метаболитов);
- ▶ по особенностям функционирования: гиперфункция, гипофункция, дисфункция;
- ▶ по клиническому течению: острые и хронические;
- ▶ по степени компенсации нарушенных функций: компенсированные, или субклинические, и некомпенсированные, или манифестные;
- ▶ в зависимости от тяжести заболеваний: лёгкие, средней тяжести и тяжёлые;
- ▶ в зависимости от локализации нарушений в пищеварительном тракте: 1) в ротовой полости; 2) в желудке; 3) в тонкой кишке; 4) в толстой кишке;
- ▶ по нарушению вида пищеварения: внеклеточного, полостного; мембранного; внутриклеточного;
- ▶ по нарушению функции пищеварительного тракта: секреторной, моторной, всасывательной, резервуарной, эвакуаторной, экскреторной и инкреторной.

### 9.1. Патология ротоглотки и пищевода. Патогенез дисфагии

Нарушения пищеварения в ротовой полости проявляются расстройствами: механического размельчения и перемешивания пищи с участием зубов, челюстей, нижнечелюстных суставов, жевательных мышц, языка.

Нарушения слюноотделения могут быть количественными (повышение – гиперсаливация, понижение – гипосаливация) и качественными (изменения состава слюны).

Гиперсаливация – повышение выделения слюны, обычно пониженной вязкости. Возникает при стоматитах, гингивитах, действии никотина и различных лекарств (активизирующих парасимпатическую нервную систему и

тормозящих симпатическую нервную систему), интоксикациях, гельминтозах, неврозах, энцефалитах.

Гипосаливация – снижение выделения слюны, чаще повышенной вязкости. Сухость во рту, способствует активации воспалительных, дистрофических, инфекционных и гнилостных процессов в органах и тканях ротовой полости, а также нарушению смачивания пищи.

Возможные причины гипосаливации: хронические инфекционно-воспалительные заболевания слюнных желез и их протоков; выраженная и длительная лихорадка различного генеза; обезвоживание организма; торможение активности парасимпатической и стимуляции симпатической нервной системы; хронический стресс.

Качественные изменения состава слюны проявляются расстройствами количества и (или) активности: ферментов (гликозидаз –  $\alpha$ -амилазы и мальтазы; протеаз – нуклеаз, катепсинов, калликреина; гидролазы – лизоцима; пероксидазы, фосфатазы), иммуноглобулина А, макро- и микрофагов, гормонов (глюкокортикоидов, глюкагона и др.), ФАВ (паротина, ответственного за регуляцию обмена кальция в зубах и скелете; тонина, урогастрола, фактора летальности и др.), муцина, белков и других азотсодержащих веществ, неорганических веществ (катионов, анионов), воды.

Функции ротоглотки и пищевода в системе пищеварения также состоят из перемещения пищевого комка изо рта в желудок и защите дыхательных путей от аспирации. Они регулируются через нейромышечные взаимодействия, которые определяют последовательные расслабление и сокращение сегментов ротоглотки и пищевода, что формирует их перистальтику, продвигающую пищевой комок по направлению к желудку. В связи с особенностями строения ротоглотка и верхняя часть пищевода состоят из поперечнополосатых мышц, а остальная часть пищевода из гладких мышц. Перистальтика частей, состоящих из поперечнополосатых мышц, регулируется ЦНС, а в гладкомышечной части пищевода осуществляется локальной системой нервной регуляции стенки пищевода. Поэтому заболевания поперечнополосатых и гладких мышц, центральной нервной системы и локальной системы нервной регуляции стенки пищевода приводят к нарушению продвижения пищи изо рта в желудок и аспирации. Проявляется это дисфагией (затруднение при глотании) или одинофагией (боль при глотании).

Недостаточность перистальтики и нижнего пищеводного сфинктера вызывают рефлюкс содержимого желудка, что приводит к эзофагиту или аспирации содержимого в воздухоносные пути.

В области ствола головного мозга локализованы нейроны, составляющие центр глотания. При нарушениях кровообращения в области ствола, полиомиелите, амиотрофическом латеральном склерозе возникают расстройства глотания. Это может быть причиной аспирации пищевых масс и жидкостей и развития аспирационной пневмонии.

Патологические изменения мышц языка и глотки вследствие полимиозита, дерматомиозита и миопатий (дистрофическая миотония, офтальмоплегическая миопатия), болезни Паркинсона вызывают дисфагию и аспирацию.

К дисфагии приводит синдром сужения верхнего пищеводного сфинктера – наследственного заболевания. Дисфагия может быть вызвана ахалазией (недостаточность тормозной нервной регуляции расслабления и сокращения гладких мышц тела пищевода и нижнего пищеводного сфинктера), диффузный спазм пищевода (следствие недостаточности тормозной регуляции при нормальной холинергической регуляции сокращения нижнего пищеводного сфинктера) и некоторые первичные коллагенозы (на уровне пищевода приводит к замещению нормальных мышц стенок полого органа плотной фиброзной тканью).

Как следствие – угнетение перистальтики стенок пищевода и тонуса нижнего пищеводного сфинктера, неполное смыкание которого обуславливает гастроэзофагеальный рефлюкс, что вызывает пептические язвы слизистой оболочки, эзофагит и вторичные стриктуры пищевода, а действие протонов как канцерогенов может привести к образованию аденокарциномы пищевода.

## 9.2. Этиопатогенез заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки

Нарушения пищеварения в желудке проявляются расстройствами депонирующей (депонирование пищи), секреторной, моторной, эвакуаторной, всасывательной (всасывание в кровь небольшого количества веществ, поступивших с пищей), инкреторной (образование активных веществ), защитной (бактерицидное и бактериостатическое действие желудочного сока) функций.

Расстройства двигательной активности желудка (моторной, эвакуаторной) определяется изменениями перистальтики (гипер- и гипокинез, антиперистальтика), мышечного тонуса (гипер- и гипотония), нарушениями (ускорением или торможением) эвакуации химуса из желудка в тонкую кишку, а также возникновением пилороспазма, изжоги, рвоты и отрыжки. В защите слизистой оболочки желудка от кислотно пептической агрессии желудочного сока играют роль синтез простагландина клетками слизистой оболочки, секреция бикарбоната и слизи.

Расстройства секреторной функции желудка характеризуются количественными и качественными изменениями секреции желудочного сока и его переваривающей способности. Количественные изменения выражаются в форме гиперсекреции и гипосекреции желудочного сока.

Причины развития желудочной гиперсекреции связаны с увеличением выработки и выделения гастрина, гистамина и чрезмерной парасимпатическая стимуляция желудка.

Причины развития желудочной гипосекреции связаны с повреждением обкладочных клеток слизистой оболочки желудка, увеличением образования

энтерогастроны и снижением выработки и выделения гастрина. Последствия ахлоргидрии желудочного сока связаны с уменьшением выделения секретина слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки и снижением активности пептических ферментов желудочного сока.

Расстройства функций проявляются синдромом желудочной диспепсии (изжога, рвота, тошнота, отрыжка).

*Изжога* представляет собой заброс желудочного содержимого в пищевод, что приводит к раздражению слизистой оболочки пищевода кислым содержимым. В механизме образования изжоги участвуют недостаточность кардиального сфинктера, повышенное давление в желудке и повышенная кислотность желудочного сока.

При раздражении рвотного центра, спазме привратника, антиперистальтике желудка, открытии кардиального сфинктера и извержении наружу содержимого желудка возникает рвота.

В патогенезе висцеральной рвоты определяется вагусная афферентная импульсация из рефлексогенных зон пищевода, желудка, желчного пузыря, желчных протоков, поджелудочной железы, мочеточников и др.

При гематогенно-токсической рвоте важную роль в патогенезе играют экзогенные и эндогенные интоксикации.

При центральной рвоте основными причинами являются органические поражения ЦНС или психогенные факторы.

*Тошнота* возникает при возбуждении рвотного центра, недостаточного для возникновения рвоты, но вызывающее антиперистальтику желудка. Тошнота часто предшествует рвоте.

*Отрыжка* – это сокращение мускулатуры желудка при открытом кардиальном отверстии. Отрыжка может быть воздухом (при заглатывании воздуха во время еды, образовании углекислого газа при взаимодействии соляной кислоты с бикарбонатом), с запахом прогорклого масла (усиление процессов брожения в ЖКТ), с запахом тухлых яиц (при усилении процессов гниения), горьким (заброс желчи при дискинезии желчевыводящих путей), кислым (усиление кислотообразующей функции желудка).

### **Типовые формы патологии**

*Острый гастрит* – впервые возникший воспалительный процесс, протекающий с преимущественным поражением слизистой оболочки желудка (реже – более глубоких слоев желудочной стенки).

Острый гастрит проявляется в виде повреждения железистого аппарата слизистой оболочки желудка и поверхностного эпителия, воспалений.

Классификация острых гастритов.

В зависимости от изменений в слизистой оболочке желудка выделяют формы:

- катаральная,



- фибринозная,
- некротическая (коррозивная),
- флегмонозная (гнойная).

В зависимости от наличия эрозий:

- острый эрозивный гастрит,
- острый неэрозивный гастрит.

В зависимости от глубины воспаления различают:

- крупозный (поверхностный) гастрит,
- дифтеритический (глубокий) гастрит.

В зависимости от площади, вовлеченной в воспалительный процесс, различают:

- очаговый (локальный),
- диффузный (распространенный) острый гастрит.

По этиологическому механизму возникновения выделяют: острые эндогенные и экзогенные гастриты.

Развитие острого эндогенного гастрита связано со спиралевидной бактерией *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), которая выделяет токсины и ферменты (уреазу и др.), под воздействием которых в слизистой оболочке желудка развиваются воспалительные реакции. Возбудителями эндогенных острых гастритов могут быть стрептококки, протей, стафилококки, кишечная палочка, цитомегаловирус, возбудители грибковых инфекций (кандидоза, гистоплазмоза и др.) и др.

Этиологическими факторами острого экзогенного гастрита чаще выступают пищевые агенты – термические, механические, химические.

Острый аллергический гастрит развивается при индивидуальной непереносимости определенных пищевых продуктов и сопровождается другими аллергическими проявлениями – крапивницей, ангионевротическим отеком, приступом бронхиальной астмы и др.

Основными принципами лечения острого гастрита являются устранение причин заболевания и профилактика осложнений. В первые 12-24 часа показано голодание, затем назначается щадящая диета. При пищевых или химических отравлениях производится промывание желудка. Необходим отказ от приема раздражающих желудок лекарственных препаратов, курения и алкоголя. Необходимо снятие болевого синдрома, а при наличии обезвоживания (вследствие рвоты) проводится инфузионная терапия.

Назначаются блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминных рецепторов, обладающих антисекреторным действием, ингибиторы протонной помпы, антацидные средства, гастропротекторы.

Лечение острого флегмонозного гастрита проводится хирургическим путем.

*Хронический гастрит* – это длительно протекающее заболевание, определяющееся развитием ряда морфологических изменений слизистой оболочки желудка с последующей постепенной атрофией эпителиальных клеток,

замещением нормальных желез соединительной тканью и их перестройкой по кишечному или пилорическому типу.

Этиологические факторы делят на экзогенные (нерегулярное питание, быстрый прием пищи и плохое пережевывание, еда всухомятку, употребление грубой пищи, острых специй, чрезмерно горячей пищи и напитков, злоупотребление алкоголем, курение, прием медикаментов, инфекции (*Helicobacter pylori*)) и эндогенные (связаны с теми или иными заболеваниями внутренних органов). Кроме того, определенное место в этиологии хронического гастрита занимают и наследственные факторы.

Патогенез хронического гастрита. Механизмы формирования гастрита типа А предполагают снижение иммунологической реактивности, обычно наследственно обусловленной. Реакция антиген-антитело, происходящая на уровне обкладочных клеток, ведет к их преждевременному отмиранию и нарушению созревания новых обкладочных клеток.

Важную роль в патогенезе хронического гастрита типа Б отводится нарушению регенерации и трофики слизистой оболочки желудка. Ведущую роль в патогенезе хронического гастрита лежит нарушение желудочного слизеобразования. В качестве важного патогенетического фактора хронического гастрита рассматривается дуоденогастральный рефлюкс желчи.

Выделяют поверхностный, хронический гастрит с поражением желез без атрофии слизистой оболочки, атрофический (без перестройки и с перестройкой эпителия), атрофически-гиперпластический и гипертрофический (рис. 43, цв. вкл.).

Кроме того, хронический гастрит разделяют на:

*Хронический гастрит* с нормальной или повышенной секрецией соляной кислоты (встречается преимущественно у больных молодого возраста, причем у мужчин чаще, чем у женщин. Воспалительные изменения слизистой оболочки желудка имеют поверхностный характер и сочетаются с воспалением слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки (гастродуоденит).

*Геморрагический (эрозивный) гастрит* (при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов, алкоголя и др.).

*Хронический атрофический гастрит* с секреторной недостаточностью (встречается преимущественно у лиц среднего и пожилого возраста, определяется выраженное падение секреции соляной кислоты вплоть до развития желудочной ахилии. Редкие формы хронического гастрита: ригидный антральный, полипозный и гипертрофический гастрит.

Лечение больных хроническим гастритом должно быть дифференцированным, учитывающим прежде всего морфологический вариант заболевания и уровень кислотной продукции, а также комплексным, включающим применение лекарственных препаратов, и борьбу с этиологическими факторами,

вызывающими развитие хронического гастрита, назначение соответствующей диеты, санаторно-курортное лечение.

*Язвенная болезнь* – представляет собой хроническое рецидивирующее заболевание, протекающее с чередованием периодов обострения и ремиссии, ведущим проявлением ЯБ служит образование дефекта (язвы) в стенке желудка или двенадцатиперстной кишки.

Согласно современным представлениям, патогенез ЯБ в общем виде сводится к нарушению равновесия между факторами кислотно-пептической агрессии желудочного содержимого и элементами защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки. Усиление факторов агрессии или ослабление факторов защиты приводит к нарушению этого равновесия и возникновению язвы. Агрессивное звено язвообразования включает в себя увеличение массы обкладочных клеток (часто наследственно обусловленное), гиперпродукцию гастрина, нарушение нервной и гуморальной регуляции желудочного кислотовыделения, расстройство выработки пепсиногена и пепсина, нарушение гастродуоденальной моторики (задержка или, наоборот, ускорение эвакуации из желудка), обсеменение слизистой оболочки микроорганизмами *H. pylori*.

Ослабление защитных свойств слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки может возникнуть в результате снижения выработки и изменения качественного состава желудочной слизи, уменьшения секреции бикарбонатов, снижения регенераторной активности эпителиальных клеток, ухудшения кровоснабжения слизистой желудка, уменьшения содержания простагландинов в желудочной стенке, например, при приеме нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП).

Определенное место в патогенезе ЯБ занимают также гормональные факторы (половые гормоны, гормоны коры надпочечников, гастроинтестинальные пептиды), биогенные амины (гистамин, серотонин, катехоламины), нарушения процессов перекисного окисления липидов.

Решающая этиологическая роль в развитии ЯБ отводится сегодня микроорганизмам *H. pylori*, обнаруженным в 1983 г. австралийскими учеными Б. Маршаллом (B. Marshall) и Дж. Уорреном (J. Warren).

Этиопатогенетические подходы к лечению больных язвенной болезнью:

- 1) терапия в период обострения, направленная на ликвидацию клинических проявлений и ускорение заживления язвы;
- 2) реабилитация, которая начинается с первого периода и продолжается до восстановления структурно-функциональных нарушений гастродуоденальной системы и наступления стойкой ремиссии;
- 3) в период стойкой ремиссии проводятся профилактические мероприятия по предупреждению рецидивов и удлинению продолжительности ремиссии.

*Рак желудка* – злокачественная опухоль, происходящая из эпителия слизистой оболочки желудка. Одно из наиболее распространённых онкологических заболеваний. Может развиваться в любом отделе желудка и распространяться на другие органы, особенно пищевод, лёгкие и печень.

Среди факторов, способствующих развитию рака желудка, называются нарушения диеты и факторы окружающей среды, курение, инфекционный и генетический факторы.

В настоящее время предпочтение отдают хирургическому методу лечения. Кроме того, применяют лучевое воздействие и химиотерапию.

### **9.3. Нарушения пищеварения в тонкой и толстой кишке**

*Нарушения пищеварения в тонкой кишке* проявляются расстройствами секреторной, моторной, инкреторной, всасывательной, экскреторной, эвакуаторной и защитной ее функций. При нарушении секреторной и моторной функций развиваются разнообразные расстройства внутриполостного, премембранного, мембранного и внутриклеточного гидролиза пищевых веществ с участием эндо- и экзогидролаз, особенно в условиях нарушенного рН не только в кишечной полости, но и в гликокаликсе мембран микроворсинок, и внутри клеток слизистой оболочки различных отделов тонкой кишки. Расстройства всасывательной функции тонкой кишки проявляются нарушениями всасывания воды, ионов натрия, калия, хлора, гидрокарбоната и других минеральных веществ, и их солей, а также аминокислот, моно- и дисахаридов, моноглицеридов, жирных кислот, фосфолипидов, холестерина, различных витаминов и ФАВ.

Особенности мембранного пищеварения заключаются в том, что оно происходит в практически стерильных условиях с высокой сопряжённостью переваривания и всасывания пищевых субстратов и осуществляется ферментами, фиксированными на мембране щёточной каёмке кишечника.

Расстройства взаимосвязанных и координированных сокращений различных отделов тонкой кишки зависят от нарушений:

- психоэмоционального состояния организма с участием коры больших полушарий, лимбических структур и ядер гипоталамуса;
- нервных центров, афферентных и эфферентных влияний (при возбуждении парасимпатических структур моторика усиливается, а симпатических – тормозится);
- метасимпатических структур;
- энтеринной гуморальной системы, действующей как прямо на миоциты кишки, так и на нейроны и рецепторы интрамуральной нервной системы.

*Нарушения секреторной функции толстой кишки* влияют незначительно на пищеварение белков, липидов и углеводов в составе химуса. Уменьшение рН сока толстой кишки, естественных (постоянно и в большом количестве

населяющих в норме толстую кишку) микроорганизмов ослабляет гидролиз нерасщепленных в тонкой кишке белков, липидов, углеводов и особенно клетчатки, пектина, гемицеллюлозы, целлюлозы. Стеаторею могут обусловить недостаточность синтеза панкреатических и кишечных липаз и ахолия.

Последствия ахолии связаны с ухудшением переваривания и всасывания жиров, белков, углеводов, нарушением активности микрофлоры кишечника, ослаблением моторики кишечника.

*Нарушения моторной функции толстой кишки* может проявляться как в ускорении, так и в замедлении продвижения химуса и каловых масс. К усилению перистальтики кишечника приводят ахилия, энтериты, повышение возбудимости рецепторов кишечной стенки. Ускорение продвижения содержимого толстой кишки сопровождается развитием *поноса* (диарея – патологическое состояние, проявляющееся учащённой дефекацией, при этом стул становится водянистым, часто сопровождается болевыми ощущениями в области живота), а замедление – развитием *запора* (спастического, атонического, обтурационного), *метеоризма* (вздутия кишечника образующимися газами) и *кишечной аутоинтоксикации*.

Недостаточность кишечного всасывания носит название *синдрома мальабсорбции* и характеризуется потерей одного или многих питательных веществ, поступающих в пищеварительный тракт из-за недостаточности их всасывания в тонкой кишке. Первично синдром развивается при генетически обусловленной энзимопатии: непереносимость фруктозы, глюкозо-галактозная непереносимость, нарушение абсорбции многих аминокислот, нарушение всасывания витамина В12 или фолиевой кислоты, а вторично возникает при панкреатите, гепатите, гастрите, энтерите, целиакии, колите и некоторых заболеваниях щитовидной железы.

Причины развития синдрома мальабсорбции связаны с атрофией микроворсинок тонкого кишечника, хроническими энтеритами, резекцией тонкого кишечника и ахолии.

Синдром кишечной мальабсорбции проявляется полигиповитаминозом, иммунодефицитами, похуданием, астенией, отеками и анемией.

Синдром недостаточного переваривания (мальдигестии) характеризуется нарушением полостного или пристеночного пищеварения в желудочно-кишечном тракте.

### **Типовые формы патологии**

*Дуоденит* – полиэтиологическое заболевание, сопровождающееся воспалением слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки. Может быть вызван различными микроорганизмами, особенно вирусами, а также паразитами, оказывающими токсико-аллергическое воздействие.

*Энтерит* – полиэтиологическое воспалительное заболевание слизистой оболочки различных отделов тонкой кишки, приводящее к расстройствам ее

трофики, пищеварительной, всасывательной, моторной и барьерной функций. Наиболее частыми причинами становятся бактерии, вирусы, паразиты, химические вещества, лекарственные средства (НПВС, антибиотики), радиоизлучение, наследственно-конституциональные дефекты нервно-гуморальной регуляции, а также ферментопатии. Характеризуется развитием диареи, стеатореи, креатореи и амилореи (т.е. соответственно поносом, жирным калом, наличием в нем мышечных волокон и внеклеточных зерен крахмала). Сопровождается снижением массы тела, гиповитаминозами, трофическими нарушениями кожи, языка и других органов.

*Дисбактериоз в толстой кишке* возникает в результате нарушения количества и соотношения облигатной (бифидумбактерии, бактероиды, лактобактерии, энтерококк, кишечная палочка и др.), факультативной (микро-, стрепто-, стафилококки, протей, дрожжеподобные грибы и др.), транзиторной (клостридии, синегнойная палочка и др.) и патогенной микрофлоры.

*Колит* – острое или хроническое воспаление слизистой оболочки толстой кишки. Характеризуется схваткообразными болями внизу живота, диспептическими явлениями (чередованием диарей и запоров, метеоризмом, тенезмами – болезненными позывами к дефекации), гнилостным и аммиачным запахом кала, наличием в нем значительного количества непереваренной пищи, слизи, лейкоцитов и эритроцитов.

*Парапроктит* – острое или хроническое воспаление клетчатки, расположенной около прямой кишки. Возникает чаще у мужчин 30-50 лет при попадании различными путями в параректальную клетчатку патогенной микрофлоры.

*Геморрой* – распространенное заболевание, характеризующееся расширением кавернозных телец дистальных отделов прямой кишки, особенно стенок ее анального канала. Возникает чаще у мужчин 30-50 лет вследствие нарушения оттока крови по венам от кавернозных телец и при гипертрофии последних. Проявляется наличием геморроидальных узлов (внутренних и/или наружных), их ущемлением и кровотечением, а также зудом и болью в области заднего прохода.

*Полипы и полипоз ободочной и прямой кишки* – отдельные и многочисленные доброкачественные новообразования эпителиального происхождения. Полипы на широком основании («на толстой короткой ножке») и полипозы могут малигнизироваться.

*Рак ободочной и прямой кишки* – злокачественное новообразование эпителиального происхождения. Чаще возникает у лиц 50-70 лет как мужского, так и женского пола. Опухоль возникает сначала в слизистой оболочке, а затем прорастает все слои кишечной стенки и окружающие ткани и органы.

*Терапия различных болезней системы пищеварения* может быть этиотропной, патогенетической (заместительной, стимулирующей, тормозной, корригирующей), саногенетической и симптоматической.

#### 9.4. Этиопатогенез панкреатита

*Острый панкреатит* – остро протекающее асептическое воспаление поджелудочной железы демаркационного типа, в основе которого лежат некробиоз панкреатоцитов и ферментная аутоагрессия с последующим некрозом и дистрофией железы и присоединением вторичной гнойной инфекции.

**Морфопатогенез** острого панкреатита в ранние стадии характеризуется интерстициальным отеком паренхимы железы и некрозом перипанкреатической жировой клетчатки.

Основное звено патогенеза острого панкреатита – это активация ферментов поджелудочной железы, которая связана с механическим препятствием оттоку секрета поджелудочной железы и забросом в железу желчи, а также может быть обусловлена действием эндогенных токсинов и экзогенных ядов, и происходить в результате нарушения кровообращения ткани железы. В активированном состоянии трипсин активирует калликреин, фосфолипазу  $A_2$  и эластазу, что приводит к самоперевариванию (аутодигестии) ткани железы.

Активированные панкреатические ферменты выходят в циркулирующую кровь и вызывают вазодилатацию и артериальную гипотензию, рост проницаемости стенок микрососудов, а также диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

В критических случаях синдром множественной системной недостаточности вследствие острого панкреатита составляет острая недостаточность системного кровообращения вследствие падения сократимости сердца и общего периферического сосудистого сопротивления, а также острая дыхательная недостаточность. Нередко синдром осложняется острой почечной недостаточностью.

*Хронический панкреатит* наблюдается при воспалительно-деструктивных заболеваниях двенадцатиперстной кишки, после перенесенных вирусных и бактериальных заболеваний, алиментарных причин, проявлениях пищевой аллергии, наличии хронических очагов инфекции, злоупотребления алкоголем, токсикоманиях. Причины снижения секреторной активности поджелудочной железы связаны с ослаблением парасимпатической стимуляции желез, снижением выработки и выделения холецистокинина, снижением выработки и выделения секретина, а также ахолией и желудочной ахилией (рис. 44, цв. вкл.).

Избыток холецистокинина и секретина вызывает гиперсекрецию панкреатического сока.

*Лечение острого панкреатита* происходит в хирургическом стационаре и заключается в строгой диете, воздействии на процесс воспаления, введении веществ, тормозящих выработку ферментов поджелудочной железы. Хирургическое лечение заключается в санировании брюшной полости, дренировании тканей поджелудочной железы, удалении некротизированных тканей.

При хроническом панкреатите лечение направлено на уменьшение болей, рациональную диетотерапию, коррекцию внешне- и внутрисекреторной недостаточности поджелудочной железы, а также на устранение причин развития панкреатита путем купирования воспалительного процесса в желчных путях.

### 9.5. Патология печени

Патология печени включает разнообразные клинические формы и синдромы, характеризующиеся снижением основных ее гомеостатических как пищеварительных, так и не пищеварительных функций. При патологии печени возможно нарушение практически всех видов обмена веществ (белков, ферментов, липидов, углеводов, гормонов, пигментов, витаминов, воды), процесса детоксикации, изменение количества циркулирующей крови и ее состава, активности свертывающей и антисвертывающей систем крови, желчеобразования, желчевыделения, переваривания в тонкой кишке пищи (особенно липидов), моторики всего кишечника, а также различных исполнительных и регуляторных систем.

Расстройства многофункциональной деятельности печени разделяют:

- **по происхождению:** первичные, или наследственные, и вторичные, или приобретенные;
- **по объему повреждения:** очаговые и диффузные;
- **по клиническому течению:** острые и хронические;
- **по степени компенсации нарушенных функций:** компенсированные и некомпенсированные;
- **по степени тяжести патологии:** легкие, средней степени, тяжелые;
- **по степени обратимости патологии:** обратимые и необратимые;
- **по направленности нарушений той или иной функции:** в виде снижения, повышения и извращения функции;
- **по нарушению основных структурных элементов печени:** в виде преимущественного повреждения гепатоцитов, эндотелиоцитов, соединительнотканых клеток, иммуноцитов, макрофагов либо их различного сочетания;
- **по характеру клинко-биохимического патологического процесса в печени:** преимущественно в виде воспаления, дистрофии, холестаза, цитолиза, печеночно-клеточной недостаточности и смешанные;
- **в зависимости от выраженности нарушений тех или иных гомеостатических функций:**
  - с преимущественным нарушением обмена белков, ферментов, липидов, углеводов, комплексных соединений, гормонов, витаминов;
  - с расстройством обмена желчных пигментов;
  - с нарушением желчеобразования и желчевыделения;
  - с расстройством обезвреживания токсических веществ;
  - с изменением фагоцитарной активности купферовских клеток, печеночных макрофагов и эндотелиоцитов, депонирования крови и др.;



- **по выраженности ведущего клинко-патофизиологического синдрома:** в виде портальной гипертензии, асцита, гепатолиенального синдрома, желтухи, печеночной комы.

*Синдром острой печеночной недостаточности* – это выраженные нарушения всех функций печени, приводящие к поражению мозга (печеночной энцефалопатии и коме).

Острая печеночная недостаточность развивается в результате массивного некроза печеночных клеток. Основными причинами являются острые вирусные гепатиты, септицемия при абсцессе печени, отравление печеночными ядами, алкоголем, лекарственными средствами. У части больных с острой печеночной недостаточностью она связана с раком печени. Для тотальной печёночной недостаточности характерны гипогликемия натощак, гипопроотеинемия (диспротеинемия), гипоонкия крови и гипербилирубинемия.

Для нарушений углеводного обмена при печёночной недостаточности характерны алиментарная гипергликемия, гипогликемия натощак и гипогликемия при длительных физических нагрузках. Для нарушений белкового обмена при печёночной недостаточности характерно уменьшение содержания протромбина и фибриногена в крови, мочевины в крови и в моче, диспротеинемия, гипопроотеинемия и увеличение содержания аммиака и ионов аммония в крови.

*Хроническая печеночная недостаточность* развивается на поздних стадиях цирроза печени.

Механизмы развития заключаются в снижении и выпадении детоксикационной функции печени. Токсическое воздействие продуктов метаболизма азотных соединений на мозг.

Печеночная энцефалопатия проявляется следующими стадиями:

Стадия I (продромальная) – характеризуется эмоциональной неустойчивостью, сонливостью днем, бессонницей ночью, легкий тремор, утомляемость.

Стадия II (начинающаяся кома) – сонливость, дезориентация, неадекватное поведение.

Стадия III (сопор) – выраженная дезориентация, нечеткая речь, гипорефлексия, патологические рефлексы (Жуковского), миоклонии, гипервентиляция, ригидность скелетных мышц.

Стадия IV (кома) – отсутствие сознания, угасание рефлексов, гипотония, дыхание Куссмауля.

Для печёночной комы характерны повышение содержания ионов аммония, аммиака, аминокислот и свободного (непрямого) билирубина в крови, а также снижение содержания мочевины в крови и в моче.

Затруднение тока крови из воротной вены в нижнюю полую вену формирует *синдром портальной гипертензии*. Повышение давления крови в системе воротной вены приводит к пропотеванию жидкости из сосудистого

русла в лимфатические сосуды, затем в брюшную полость из-за повышения давления в капиллярах. Уменьшение поступления крови по воротной вене в печень приводит к усилению внутрибрюшного кровотока в ущерб системному кровотоку, уменьшению ОПСС, повышению выработки альдостерона, АДГ и задержке натрия и жидкости, что приводит к *асцит*у. Образование асцита при циррозе печени обусловлено гипоальбуминемией, портальной гипертензией и вторичным гиперальдостеронизмом. Наряду с асцитом из-за повышения давления крови в системе воротной вены наблюдается спленомегалия и появление порто-кавальных анастомозов.

Желтуха (греч. *ikteros*) – это синдром желтушного окрашивания склер, слизистых оболочек и кожи, обусловленного избыточным накоплением в крови билирубина в результате нарушения его обмена (образования, захвата, связывания, выведения).

В соответствии с патогенетической классификацией выделяют три основных вида желтух: гемолитическую (предпеченочную, или надпеченочную), печеночно-клеточные и энзимопатические (печеночные), а также механическую (обтурационную, постпеченочную, или подпеченочную).

Причины желтухи:

- повышенный гемолиз эритроцитов,
- нарушение пигментного обмена, могут быть как инфекционные, так и неинфекционные факторы.
- затруднение оттока желчи из желчных протоков.

Патогенез различных видов желтухи.

*Гемолитическая желтуха* связана с накоплением в крови свободного билирубина, трансформацией свободного билирубина в связанный, увеличение поступления связанного билирубина в кишечник (кал гиперхоличен), всасывание в кровь стеркобилина (через геморроидальные вены) и выделение стеркобилина с мочой (моча темнеет).

*При паренхиматозной желтухе* (печёночно-клеточного типа) происходит повреждение гепатоцитов, нарушение захвата свободного билирубина из крови, выделение связанного билирубина в желчные протоки, откуда связанный билирубин поступает в кровь. Происходит повышение в крови содержания свободного и связанного билирубина, последний поступает в мочу (моча темнеет), уменьшается выделение стеркобилина с калом (кал светлеет). В клинически выраженной стадии желтухи печёночно-клеточного типа в крови и в моче исчезает уробилиноген, потому что нарушается выделение билирубина в кишечник.

*Вирусный гепатит А* вызывается РНК-вирусом семейства Picornaviridae. Заболевание передаётся алиментарным путём.

Вирус попадает в организм человека с загрязнёнными продуктами питания, водой, предметами обихода. Длительность преджелтушного периода несколько короче (чаще 5-7 дней), чем при вирусном гепатите В (чаще 8-10 дней).

Чаще наблюдается гриппоподобный вариант преджелтушного периода, реже – диспептический и астеновегетативный. В этот период отмечаются повышение температуры, слабость, головная боль, снижение аппетита. В конце преджелтушного периода моча становится темной, а кал обесцвечивается.

*Этиопатогенетические основы лечения.* Постельный режим в течение всего острого периода до исчезновения интоксикации. Легко усваиваемая диета. В период желтухи назначают желчегонные препараты, витамины. Больные лёгкими и среднетяжёлыми формами не требуют дополнительного медикаментозного лечения.

*Вирусный гепатит В* передается в большинстве случаев парентеральным путем и реже – половым, поэтому для его диагностики важен подробный анамнез с акцентом на парентеральный путь в течение инкубационного периода (чаще 60-120 дней). Преджелтушный период при вирусном гепатите В в отличие от энтеральных гепатитов более длительный. В это время больных часто беспокоят суставные боли.

В конце преджелтушного периода моча становится темной, а кал обесцвечивается, отмечается увеличение печени, повышается активность АсАТ и в значительной степени – АлАТ.

*Этиопатогенетические основы лечения.* Больные гепатитом В подлежат обязательной госпитализации в инфекционный стационар. Длительный, возможно пожизненный диетический режим. Лекарственные противовирусные препараты и симптоматическая терапия.

*Гепатит С* – антропонозное вирусное заболевание с парентеральным механизмом заражения, наиболее часто протекающее в виде посттрансфузионного гепатита с преобладанием безжелтушных форм и склонное к хронизации. От момента заражения до клинических проявлений проходит от 2 до 26 недель. В большинстве случаев никаких клинических проявлений болезни при первичном заражении не возникает.

В случае острого начала болезни начальный период длится 2-3 недели, сопровождается суставными болями, слабостью, расстройством пищеварения. Подъём температуры отмечается редко. Желтуха также мало характерна. Часто психическая депрессия и усталость являются единственными проявлениями хронических вирусных гепатитов.

*Этиопатогенетические основы лечения.* Комбинированная противовирусная терапия.

*Септические поражения печени* от других инфекционных желтух отличаются следующими клиническими особенностями: тяжесть течения, нередко с развитием септического шока, наличие очагов инфекции, геморрагического синдрома с признаками диссеминированного внутрисосудистого свертывания, гектическая или неправильная лихорадка с большими суточными размахами, ознобами, потливостью.

*Токсические гепатиты.* Поражение печени с развитием печеночной жел-

тухи может наблюдаться при различных токсических гепатитах. Для дифференциальной диагностики инфекционных и токсических гепатитов большое значение имеет наличие признаков острого инфекционного процесса (лихорадка, признаки общей интоксикации, экзантема, эпидемиологические данные и др.).

Подпеченочные желтухи могут быть обусловлены следующими факторами:

1) закрытием (обтурацией) печеночного и общего желчного протоков изнутри желчными камнями, гельминтами и др.;

2) сдавлением общего желчного протока снаружи (новообразование, увеличенный лимфатический узел);

3) сужением общего желчного протока рубцами и спайками (после оперативного вмешательства, перенесенного воспалительного процесса);

4) атрезией (гипоплазией) желчных путей.

Механическая желтуха характеризуется непроходимостью общего желчного протока и повышением давления в желчных капиллярах, что приводит к увеличению их проницаемости и диффузированию желчных пигментов в кровь. Для механической желтухи характерны брадикардия, повышение содержания прямого (конъюгированного) билирубина в крови, появление прямого билирубина в моче и уменьшение или исчезновение стеркобилина в кале и в моче. Возрастает выделение пигментов с мочой (моча темнеет) и уменьшается поступление желчи в кишечник (кал обесцвечивается).

**Цирроз печени** – заболевание печени, сопровождающееся необратимым замещением ее паренхиматозной ткани фиброзной соединительной тканью.

Цирроз развивается при длительной интоксикации алкоголем и на фоне вирусных гепатитов В, С и D, а также при болезни желчевыводящих путей, застойной сердечной недостаточности, избыточном приеме некоторых химических и лекарственных средств, а также при наследственных нарушениях обмена веществ (гемохроматоз, гепатолентикулярная дегенерация, недостаточность  $\alpha$ 1-антитрипсина), и окклюзионных процессах в системе воротной вены (флебопортальный цирроз), либо возникает первично без видимой причины (первичный билиарный цирроз печени) (рис. 45, цв. вкл.).

#### ***Этапы патогенеза***

Воздействие этиологических факторов приводит к активизации функции звездчатых клеток печени (periциты, содержащиеся в перисинусоидальном пространстве печёночной дольки), к избыточному разрастанию соединительной ткани в пространствах Диссе и перицеллюлярному фиброзу печени. Нарушается кровоснабжение паренхимы печени за счёт капилляризации синусоидов и уменьшения сосудистого русла с развитием ишемических некрозов гепатоцитов. Происходит активация иммунных механизмов цитолиза гепатоцитов.

Осложнениями цирроза являются печёночная кома, кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода, тромбоз в системе воротной вены, гепаторенальный синдром, формирование рака печени и инфекционные осложнения.

## 9.6. Виды опухолей

### Желудочно-кишечный тракт

Самые частые опухоли желудочно-кишечного тракта – аденокарциномы (рис. 46, цв. вкл.). В слизистой оболочке желудка и кишечника встречается своеобразная опухоль – карциноид, которая развивается из энтерохромаффинных клеток Кульчицкого. Эти клетки являются представителями APUD-системы, поэтому карциноид относят к апудомам. Чаще поражаются различные отделы кишечника (аппендикс), реже – желудок. Опухоль обычно небольших размеров, на разрезе желтого цвета, состоит из гнезд и тяжей полигональных клеток, разделенных прослойками соединительной ткани. Клетки содержат двоякопреломляющие липиды, а также зерна серотонина, в связи с чем дают хромаффинную и аргентаффинную реакцию. Карциноид может сопровождаться карциноидным синдромом (повышение артериального давления, поражение сердца и др.).

На сегодняшний день все нейроэндокринные опухоли являются злокачественными по своей биологии, т. к. они имеют потенциал к метастазированию. Их клиническое течение, проявления могут быть более или менее злокачественными в зависимости от наличия продукции биологических пептидов и развития соответствующих синдромов.

### Печень

Печеночно-клеточная аденома (гепатоаденома) – доброкачественная опухоль, построенная из гепатоцитов, формирующих трабекулы. Встречается в виде одного или нескольких узлов.

Печеночно-клеточный (гепатоцеллюлярный) рак может быть представлен одним большим узлом, охватывающим почти целую долю печени (массивная форма), несколькими изолированными узлами (узловатая форма) или узелками, рассеянными в ткани печени (диффузная форма). Опухоль построена из атипичных гепатоцитов, образующих тубулы, ацинусы или трабекулы (тубулярный, ацинарный, трабекулярный, солидный рак). Строма скудная с тонкостенными кровеносными сосудами.

### Поджелудочная железа

Опухоли островкового аппарата поджелудочной железы относятся к опухолям APUD-системы, или апудомам.

Аденомы из клеток островков называют инсуломами. Они гормонально-активны. Различают три вида инсулом:

- 1) инсулома из (бета-клеток, продуцирующих инсулин (бета-инсулома);
- 2) инсулома из альфа-клеток, продуцирующих глюкагон (альфа-инсулома);
- 3) инсулома из G-клеток, синтезирующих гастрин (G-инсулома).

Бета-инсулома проявляется гиперинсулинизмом и гипогликемией, альфа-инсулома – пароксизмальной или постоянной гипергликемией, G-инсулома – развитием язв в желудке и двенадцатиперстной кишке (ульцерогенная инсулома), что составляет сущность синдрома Золлингер-Эллисона.

*Випома.* Развивается из D1-клеток, продуцирующих гормон типа вазоактивного интестинального полипептидного гормона (ВИП). По строению солидно-трабекулярная, вызывает гипокалиемию и дегидратацию.

*Серотонинома.* Возникает из Ес-клеток, вырабатывающих 5-гидрокситриптамин. Имеет солидно-трабекулярное строение, вызывает карциноидный синдром.

*Соматостатинома.* Аденома из D-клеток. По строению напоминает солидно-трабекулярную аденому; характерны гипоинсулинемия, гипоглюкагонемия, стеаторея, ахлоргидрия.

Все нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы, как имеющие клинические проявления в виде синдромов, обусловленных продукцией специфических гормонов; в виде повышения уровня гормонов в крови без клинических проявлений; в виде признаков наличия объемного образования, например в области головки поджелудочной железы, так и/или выявляемые при помощи лучевых методов исследования ( $> 5$  мм) – злокачественны по своей биологии, т.к. имеют потенциал к метастазированию (чаще всего в печень и регионарные лимфоузлы).

Более того, высокодифференцированные нейроэндокринные опухоли (НЭО) и низкодифференцированные (нейроэндокринные раки) имеют различный механизм развития и таким образом НЭО в процессе прогрессии не могут дедифференцироваться до карцином.

Доброкачественными считаются только нейроэндокринные микрокарциномы поджелудочной железы – гормонально неактивные опухоли размером менее 5 мм, которые, как правило, выявляются случайно при аутопсийном исследовании, т.о. в клинической практике врачи с ними не могут столкнуться.

## ГЛАВА 10. ПАТОЛОГИЯ ПОЧЕК

### 10.1. Гломерулонефриты

### 10.2. Тубулоинтерстициальные болезни почек

### 10.3. Пиелонефрит

### 10.4. Почечная недостаточность

### 10.5. Принципы профилактики болезней почек

### 10.6. Опухоли мочевыделительной системы

Основные синдромы, характеризующие патологию мочевыделительной системы;

- Мочевой синдром проявляется развитием гематурии и выраженных протеинурии (свыше 3-4 г/сут), цилиндрурии, гипопротенемии, гиперлипидемии.
- Гипертензивный синдром характеризуется развитием артериальной гипертензии (до 160-180 / 90-100 мм рт. ст.).
- Отечный синдром проявляется развитием отеков различных тканей, особенно лица. Отеки возникают параллельно с развитием присоединяющегося липоидного нефроза.

### 10.1. Гломерулонефриты

Нефриты – группа заболеваний воспалительного происхождения, которые характеризуются, как правило, диффузным поражением различных почечных структур с вовлечением в патологический процесс сначала клубочков, потом канальцев нефронов, а позже – интерстициальной ткани и сосудов почки.

Клиника болезней почек (главным образом нефритов) впервые подробно была описана английским врачом Ричардом Брайтом (1827).

Среди различных (более 20) видов нефритов наиболее распространены острые и хронические диффузные гломерулонефриты. Их частота составляет 11-13 на 10 тыс. человек. Гломерулонефриты бывают первичными и вторичными (возникающими вследствие других заболеваний).

#### **Острый постстрептококковый гломерулонефрит**

Постинфекционный диффузный пролиферативно-экссудативный гломерулонефрит (ГН). Обычно встречается в виде спорадических случаев, также возможны спорадические вспышки. Возникает острый постстрептококковый гломерулонефрит (ОПСГН) после инфекций верхних дыхательных путей или кожи.

**Этиология.** В отличие от детей, причиной заболевания у взрослых служит не только стрептококк (на его долю приходится до 30%), но и стафилококк (около 25%), роль которого в последние годы растет. Факторы риска ОПСГН:

наследственность по аллергическим заболеваниям, очаги хронической инфекции, гиповитаминоз, гельминтозы.

**Патогенез.** Выделяют три возможных механизма развития.

Первый – сродство белков стрептококка и тканей почечного клубочка, запуск реакции «антиген-антитело» с формированием циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК). Следствие – повреждение базальных мембран.

Второй – повреждение нормальных иммуноглобулинов нейраминидазой стрептококка; при этом IgG играют роль аутоантигенов. Их взаимодействие с антистрептококковыми антителами приводит к образованию иммунных комплексов. Воспалительный процесс в нефроне стимулируется нейтрофилами и макрофагами.

Третий – перекрестная реакция антител к стрептококку за счет сходства антигенной структуры микробов и тканей клубочков, что вызывает повреждение гломерулярной базальной мембраны (ГБМ).

Предрасполагающим фактором служит наличие некоторых компонентов системы HLA. Носительство пациентами различных генотипов во многом определяет особенности клинической картины и течения ОПСГН.

**Морфология.** Типичны диффузные изменения всех клубочков с наличием пролиферативных и/или экссудативных процессов. Наблюдается увеличение гломерул, пролиферация мезангия, расширение матрикса, а также дистрофия эпителия канальцев, отек интерстиция. Под эпителием ГБМ выявляются крупные иммунные отложения (IgG, С3-фракция комплемента, реже – IgM, IgA) с деструкцией подоцитов. Депозиты иммуноглобулинов сохраняются до 6-8 нед. с начала заболевания, полное разрешение морфологических изменений наступает через 3-6 мес.

**Принципы лечения.** Постельный режим; при массивных отеках, росте АД и сердечной недостаточности до 3 нед. Ограничение соли, жидкости при отечном синдроме и гипертензии, малобелковая диета при снижении СКФ и азотемии.

Антибиотики назначаются только при наличии ярких симптомов острой стрептококковой инфекции, повышении титров антител к стрептококку. Нормализация АД и нефропротекция проводятся ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина, кальциевых каналов; купирование отеков – диуретиками. Необходимо поддержание водно-электролитного баланса.

### **Хронические гломерулонефриты**

Группа заболеваний с преимущественным поражением клубочков и закономерным вовлечением в патологический процесс канальцев и интерстиция.

Выделяются:

– первичные (идиопатические) ГН – при наличии повреждения только структур нефрона, следствием чего могут быть внепочечные проявления;



– вторичные ГН – изменения клубочков и канальцев являются частью симптомокомплекса, вызванного заболеванием другого органа или группы органов (тканей).

**Этиология.** Как правило, неизвестна, кроме некоторых инфекционных агентов: стрептококк при ОПСГН, вирус гепатита С при криоглобулинемическом ГН.

**Патогенез.** Исходно факторы, инициирующие поражение клубочков (инфекционные, лекарственные, токсические и др.), приводят к развитию ГН за счет формирования общих иммунных механизмов. Ведущую роль играет гуморальный иммунитет с отложением в гломерулах иммуноглобулинов и фракций комплемента. Эти депозиты вызывают пролиферацию клеток мезангия, разрушают подоциты и другие компоненты мембран с развитием протеинурии, стимулируют выброс цитокинов и факторов роста.

Принципы морфологической диагностики ГН. Исследование почечного биоптата (не менее 8 клубочков в препарате) включает световую, иммунофлюоресцентную и электронную микроскопию.

### **Классификация**

#### 1. Прролиферативные ГН:

- экстракапиллярный (ГН с полулуниями; быстро прогрессирующий);
- мезангиопролиферативный (варианты IgA-, IgM-, IgG-нефропатии);
- мембранознопролиферативный.

#### 2. Непролиферативные ГН:

- болезнь минимальных изменений (почек);
- мембранозная нефропатия;
- фокально-сегментарный гломерулосклероз.

### **Быстро прогрессирующий ГН; ГН с полулуниями (БПГН)**

Вариант пролиферативного ГН с формированием клеточных полулуний в значительной части клубочков и манифестацией ряда клинко-лабораторных синдромов (острого нефритического, нефротического, быстро прогрессирующей почечной недостаточности и др.).

**Этиология.** В ряде случаев показана связь с вирусными (ВИЧ), бактериальными инфекциями, системными заболеваниями, опухолями. Возможна роль экзогенных факторов: лекарства (пеницилламин), контакт с кокаином, промышленными углеводородами.

**Патогенез.** Ведущую роль выполняют межклеточные взаимодействия компонентов системы «моноцит-макрофаг», нейтрофилов, активных Т-лимфоцитов. Они инфильтрируют ткани клубочка, пространство капсулы Шумлянско-Боумена с образованием клеточных полулуний, синтезируют провоспалительные цитокины, факторы роста (коллаген, фибронектин). Эти процессы приводят к расширению зоны повреждения и стимулируют фиброз как полулуний, так и почечной ткани.

### **Классификация**

Основные типы БПГН:

Тип 1: ассоциирован с появлением специфических антител к базальной мембране клубочков и легочных альвеол; в острой фазе активно участвуют Т-лимфоциты.

Тип 2: иммунокомплексный; развивается с участием ЦИК.

Тип 3: олигоиммунный; отсутствуют ЦИК и антитела к ГБМ; в деструкции тканей почек участвуют антитела к цитоплазме нейтрофилов (АНЦА) вместе с Т-лимфоцитами.

**Морфология.** Макроскопически почки увеличены, с поверхностными петехиями. При микроскопии большинство клубочков содержат клеточные или клеточно-фиброзные полулуния, с разрывами ГБМ, очаговым некрозом гломерул, канальцев и микрососудов.

**Принципы лечения.** Диета с ограничением животного белка (менее 1 г/кг массы в сутки), ограничение воды и соли (при отеках и артериальной гипертензии). Лечение очагов хронической инфекции. Исключение курения, алкоголя. При нормальной СКФ и умеренной протеинурии на длительный срок назначаются нефропротекторы: ингибиторы АПФ, БРА (даже при нормальном АД). Если протеинурия выше 1 г/сут и СКФ менее 50 мл/мин, к лечению добавляется курс кортикостероидов на 6 мес. (целевое АД менее 125/75 мм рт. ст.). В случаях типичного течения болезни Берже не рекомендуется назначение цитостатиков, антиагрегантов, а также выполнение тонзилэктомии.

### **Мезангиопролиферативный ГН (МезПГН)**

ГН с клиникой острого нефритического, реже – нефротического синдрома; морфологией иммуновоспалительного процесса (пролиферацией мезангия, расширением матрикса, отложением иммунных комплексов в зоне мезангия и под эндотелием).

В настоящее время выделяются различные клинико-морфологические варианты в зависимости от класса иммуноглобулинов, преобладающих в депозитах.

#### **IgA-нефропатия (болезнь Берже)**

Занимает основное место в структуре МезПГН, рассматривается как самостоятельная нозологическая форма. Составляет более 10% всех ГН в Европе, более 30% – в Азии. Большинство больных – в возрасте от 16 до 35 лет. Описана в 1967 г.

**Этиология.** Возможные причины: вирусы гриппа, цитомегаловирус; некоторые пищевые антигены (глютен). Отмечены ассоциации с HLA-антигенами. Болезнь Берже часто выявляется при избыточной продукции IgA: при циррозе печени, целиакии, ВИЧ-инфекции.

**Патогенез.** В основе лежит избыточное поступление антигенов, вступающих в контакт с базальной мембраной с ростом их проницаемости и даль-

нейшим запуском реакции «антиген-антитело». Возможно также нарушение структуры нормальных IgA с отложением в клубочках в виде иммунных комплексов, синтезом провоспалительных цитокинов и формированием иммуннопатологического ответа.

### **Классификация**

Первичная (идиопатическая) IgA-нефропатия.

Вторичные IgA-нефропатии при системных заболеваниях (системная красная волчанка и др.).

Вторичные IgA-нефропатии с ростом синтеза иммуноглобулина или снижением его катаболизма (вирусные гепатиты В, С, цирроз печени, туберкулез, ВИЧ, карциномы).

**Морфология.** Характерны пролиферация мезангиоцитов, расширение мезангиального матрикса, атрофия эпителия канальцев, фиброз интерстиция. Выявляются депозиты в мезангии IgA, С3-, С4-фракций комплемента, иногда – IgG. Депозиты под эндотелием капилляров расцениваются как предиктор артериальной гипертензии. Отмечается также частое очаговое утолщение ГБМ, иногда – повреждение подоцитов, что сочетается с высокой протеинурией. Отложение IgA на базальной мембране трактуется как плохой прогностический признак.

### **Мембранознопролиферативный ГН (МБПГН)**

Вариант ГН с проявлениями нефротического и нефритического синдромов в сочетании с морфологической картиной пролиферации мезангия и значительного повреждения ГБМ.

Форма ГН с типичным прогрессирующим течением.

**Этиология.** Большинство случаев МБПГН носят вторичный характер. Среди наиболее частых причин выделяют: лимфомы, парапротеинемии, гепатиты В, С при наличии смешанной криоглобулинемии; ВИЧ, бактериальные инфекции (стрептококковые; эндокардит, туберкулез, малярия и др.).

Часто выявляется взаимосвязь с системными заболеваниями: СКВ, ревматоидный артрит, саркоидоз; с висцеральными опухолями; наследственными заболеваниями (синдром Марфана).

**Патогенез.** Возможен исходный генетический дефект фракций системы комплемента, которые вместе с криоглобулинами формируют «мембраноатакующий комплекс». При одновременном синтезе провоспалительных цитокинов происходит повреждение структур ГБМ и рост пролиферации клеток мезангия. В последующем при участии факторов роста прогрессирует нефросклероз и стойкое снижение функции почек.

**Морфология.** Характерны утолщение (удвоение) контуров ГБМ, в ряде случаев обнаруживаются полулуния (в 20% клубочков). Активная пролиферация мезангиальных клеток и расширение матрикса. Отложения IgM, IgG и С3-фракции комплемента (рис. 47, цв. вкл.).

**Принципы лечения.** При острых проявлениях клинической картины показан постельный режим. Начиная с ХБП СЗ, больному назначается малобелковая диета (белок менее 0,8 г/кг массы в сутки), дефицит незаменимых аминокислот восполняется назначением кетостерила. При уровне протеинурии менее 3 г/сут показана комплексная нефропротекция (препараты ингибиторов АПФ, БРА, статины). Картина полного нефротического синдрома требует начала базисной терапии: цитостатики внутрь (циклофосфамид, мофетила микофенолат) в сочетании с низкими дозами стероидов на срок до 6 мес. При отсутствии эффекта возможен переход на комбинированную пульс-терапию.

## 10.2. Тубулоинтерстициальные болезни почек

### Острый тубулоинтерстициальный нефрит (ОТИН)

Острое диффузное заболевание почек с преимущественным поражением тубулоинтерстиция; проявляется воспалением и отеком почечного интерстиция, в части случаев с исходом в острую почечную недостаточность. ОТИН является первопричиной  $\frac{1}{3}$  всех случаев ОПН.

**Этиология.** Наиболее частая причина ОТИН – воздействие лекарств; ведущую роль играют нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), антибиотики, сульфаниламиды, ингибиторы АПФ, цитостатики. Значимое место в этиологии занимают инфекции: вирусные – ВИЧ, ГЛПС; бактериальные; лептоспироз. В ряде случаев имеется связь с системными заболеваниями, интоксикацией тяжелыми металлами (кадмий, свинец).

**Патогенез.** Общие механизмы развития ОТИН – инициация иммунных реакций клеточного или гуморального типов с повреждением тубулоинтерстиция. Среди них можно отметить формирование аутоантигенов из клеток базальной мембраны канальцев; синтез антител к ним с образованием иммунных комплексов. Активно участвуют в патогенезе гемодинамические нарушения с почечной вазоконстрикцией, обструкцией канальцев, резким падением клубочковой фильтрации. Факторы риска ОТИН: резкое падение ОЦК (травма, шок, кровопотеря), застойная СН, сахарный диабет, АГ, дегидратация, предшествующая почечная дисфункция.

**Морфология.** Диффузный отек интерстиция, инфильтрация паренхимы моноцитами, нейтрофилами. Дистрофия или атрофия эпителия канальцев. Клубочки, как правило, интактны. Наиболее тяжелые изменения характерны для острого канальцевого некроза.

**Принципы лечения.** Срочно отменяются все предшествующие медикаменты, возможные токсические компоненты. Строгий постельный режим, обильное питье, малобелковая диета. Активная гидратация растворами глюкозы, хлорида натрия. Антигипертензивная терапия (без ингибиторов АПФ и БРА). При отсутствии восстановления функции почек в течение 48–72 ч и нарастании азотемии показан острый гемодиализ.

### **Хронический тубулоинтерстициальный нефрит (ХТИН)**

Диффузное медленно прогрессирующее заболевание почек с преимущественным поражением тубулоинтерстиция и преобладанием фиброзных изменений.

В структуре причин хронической почечной недостаточности ХТИН составляет не менее 30%. Как правило, основной симптомокомплекс проявляется в возрасте после 40–50 лет.

**Этиология.** Преобладает длительное воздействие лекарственных препаратов: анальгетиков, цитостатиков, препаратов лития; а также их сочетания с НПВС, антибиотиками. Выделяется группа ХТИН, в основе которых лежат выраженные нарушения метаболизма: гиперурикемия, оксалурия, гиперкальциемия, гипокалиемия. Особую роль играют хронические интоксикации (продолжительный контакт с тяжелыми металлами, радиационное облучение области почек). Существуют варианты ХТИН, ассоциированные с системными заболеваниями, отторжением почечного трансплантата.

Среди факторов риска – почечные дисплазии, генетически обусловленная повышенная чувствительность к медикаментозным аллергенам.

**Патогенез.** К основным механизмам развития ХТИН относятся: прямое токсическое действие на структуры тубулоинтерстиция с повреждением или некрозом базальных мембран эпителия канальцев; гемодинамические эффекты со снижением перфузии и фильтрации; иммунопатологические реакции, свойственные тубулопатиям при системных заболеваниях.

**Морфология.** Массивная клеточная инфильтрация лимфоцитами, макрофагами; атрофия эпителия канальцев; распространенный фиброз интерстиция с гиалинозом артериол. Наступает ишемическое сморщивание отдельных клубочков; на поздних стадиях возникает картина диффузного нефросклероза.

Следует подчеркнуть определенную неспецифичность морфологической картины ХТИН различной природы, которая значимо не отличается от изменений при артериальной гипертензии, сахарном диабете, ХГН. Это существенно снижает информативность исследования нефробиоптата.

**Принципы лечения.** При отсутствии органных осложнений назначается палатный режим. Показана малобелковая диета с ограничением соли, продуктов, богатых пуринами, оксалатами. Исключаются прием нефротоксичных медикаментов, контакты с токсическими веществами. Необходим отказ от курения и злоупотребления алкоголем.

Патогенетическое лечение не разработано. Проводится антигипертензивная терапия (ингибиторы АПФ и БРА – до этапа ХБП С3; блокаторы кальциевых каналов; необходимо воздерживаться от диуретиков); лечение анемического синдрома – препараты железа, эритропоэтина; коррекция дисэлектролитемии; лечение гиперурикемии аллопуринолом курсами. На этапе ХБП С3 малобелковая диета дополняется препаратами незаменимых аминокислот (кетостерил).

### 10.3. Пиелонефрит

**Пиелонефрит** (*pyelonephritis*, от греч. *pyeloso* – лохань, *nephros* – почка, *itis* – окончание, означающее воспалительный процесс) – инфекционно-воспалительное заболевание с преимущественным поражением чашечно-лоханочных мочевыводящих структур и интерстициальной (соединительной) ткани почек.

Заболевание может быть первичным или вторичным. Оно протекает как остро, так и хронически.

#### Острый пиелонефрит

**В этиологии** заболевания принимает участие самая разнообразная бактериальная флора (кишечная палочка, протей, кокки, микоплазма и др.), а также сниженный специфический и неспецифический иммунитет. Возбудители могут проникать в почку восходящим путем (при уретритах, циститах, пиелитах, простатитах), а также гематогенно и лимфогенно, особенно при мочекаменной болезни, затруднениях венозного оттока и мочеотделения.

**В патогенезе** острого пиелонефрита большое значение придают инфекционному воспалительному процессу интерстиция мозгового слоя почек, его отеку, особенно вокруг сосудов, с разрастанием соединительной ткани, а также дистрофическим изменением канальцев почек (схема 32-2, см. CD).

Острый пиелонефрит характеризуется тремя основными симптомами: 1) приступами высокой лихорадки с сильными ознобами и обильным потом, 2) ноющими болями в области поясницы и 3) нарушением мочеиспускания (болезненная поллакиурия, нередко развивается полиурия). Симптом Пастернацкого положительный (болезненность при постукивании по поясничной области). Отмечают умеренную протеинурию (обычно до 1 г/сут), выраженную лейкоцитурию вплоть до пиурии (гноя в моче), эритроцитурию, цилиндрурию, бактериурию. В крови определяют лейкоцитоз, анемию, увеличение СОЭ.

#### Хронический пиелонефрит (ХрПН)

Неспецифическое инфекционно-воспалительное заболевание почек с преимущественным поражением полостной системы почек и тубулоинтерстиция, последующим вовлечением других почечных структур.

Первичный хронический необструктивный пиелонефрит в настоящее время рассматривается в Российской Федерации как редкое заболевание. В классических руководствах по нефрологии западных стран данная нозология отсутствует.

Абсолютное большинство случаев ХрПН относится к вторичному варианту, который подразделяется на обструктивный и необструктивный (рефлюкснефропатия).

**Этиология.** Ведущим возбудителем является кишечная палочка (30–40%), затем – энтерококки, протей, стафилококки и клебсиелла. Характерны микробные ассоциации (в  $1/4$  случаев), чаще сочетание кишечной палочки и фекального энтерококка.

**Патогенез.** Как правило, преобладает восходящий путь распространения инфекции; только в случаях сепсиса у тяжелых больных обсуждается гематогенная природа ХрПН. Кишечная палочка обладает рядом приспособительных механизмов: подвижность против тока мочи, фиксация на эпителии мочевых путей, размножение внутри эпителиоцитов (что защищает возбудителя от действия антибиотиков). Антигены *E. coli* подавляют фагоцитоз и тормозят перистальтику мочевых путей, что облегчает фиксацию колоний. Очаговый воспалительный процесс приводит к активации местного иммунитета почек, для которого исходно существуют генетические дефекты. Следствием является деструкция эпителия и интерстиция канальцев с последующим формированием фиброза. Роль обструкции и рефлюксов заключается в обратном токе мочи, повышении давления в верхних отделах мочевых путей и ЧЛС, что способствует распространению урогенной инфекции. Частые рецидивы постепенно приводят к вторичному повреждению клубочков, гломерулосклерозу и почечной дисфункции.

**Морфология.** Наблюдается клеточная инфильтрация лимфоцитами и нейтрофилами зоны интерстиция, дистрофия и атрофия эпителия канальцев и разрывы базальной мембраны; очаговый интерстициальный фиброз. В клубочках – пролиферация мезангия, перигломерулярный фиброз; позднее – гиалиноз артерий и артериол. В терминальной стадии – сморщивание клубочков, рубцы, диффузный фиброз интерстиция.

**Принципы лечения.** До начала терапии, прежде всего антибиотиков, необходимо исключить возможность обструкции мочевых путей с восстановлением пассажа мочи. Оценка уровня азотемии важна для подбора лекарств и их дозы. При лихорадке и выраженной интоксикации назначается постельный режим, обильное питье; при азотемии – малобелковая диета.

ХрПН легкой и средней тяжести: препаратами выбора являются пероральные фторхинолоны, амоксиклав; альтернатива – пероральные цефалоспорины 3-4-го поколения. Длительность лечения – до 2 нед.

Тяжелый или осложненный ХрПН: препараты первого ряда – парентеральные фторхинолоны или цефалоспорины 3-4-го поколения; альтернатива – защищенные пенициллины, аминогликозиды. После купирования лихорадки возможен переход на пероральные средства. Смена антибиотиков каждые 10-14 дней с учетом посевов мочи. Длительность лечения не менее 4 нед. При выявлении микробных ассоциаций, высеве синегнойной палочки, клебсиеллы, хламидий требуется комбинация антибиотиков с использованием карбапенемов. Следует учитывать, что сочетание антибактериальных средств и диуретиков увеличивает риск нефротоксичности.

После отмены антибиотиков возможно назначение уроантисептиков: фурадонин, макмирор, фурамаг; однако в связи с быстрым выведением эффективность препаратов на уровне почек невелика, а частота побочных эффектов – около 30%. Применение фитотерапии сегодня не имеет доказательной базы.

#### 10.4. Почечная недостаточность

##### Острая почечная недостаточность

Внезапное нарушение функции почек в результате острого нарушения почечного кровотока, фильтрации и реабсорбции; с нарастающими азотемией и расстройствами водно-электролитного, кислотно-щелочного баланса; носящее потенциально обратимый характер.

##### Классификация.

Выделяются три этиопатогенетических варианта острой почечной недостаточности или острого поражения почек.

##### 1. Преренальная ОПН (ишемическая).

##### Этиология:

а) гиповолемия – травмы, шок, массивный распад тканей, острое кровотечение, ожоговая болезнь, обезвоживание, сепсис;

б) падение сердечного выброса – кардиогенный или аритмический шок, миокардит, хроническая сердечная недостаточность, тромбоэмболия легочной артерии, легочная гипертензия;

в) системная артериальная вазодилатация – эндотоксический шок, анафилактический шок, декомпенсированный метаболический ацидоз, передозировка антигипертензивных препаратов.

**Патогенез:** тяжелые нарушения микроциркуляции при шоковых состояниях с расстройством центральной гемодинамики; следствием становится внутривисцеральная вазоконстрикция приносящих артериол с острой ишемией коркового слоя и резким падением фильтрации в клубочках.

Наиболее распространенная форма ОПН с частотой от 40 до 70% всех случаев.

##### 2. Ренальная ОПН.

##### Этиология:

а) острый канальцевый некроз – острая некомпенсированная гиповолемия, действие токсинов (метанол, этиленгликоль и т. д.), лекарственных препаратов, рентгеноконтрастов; внутриканальцевая обструкция при синдроме длительного раздавливания, рабдомиолизе, острой мочекишечной нефропатии;

б) острый тубулоинтерстициальный нефрит – лекарственный (антибиотики, сульфаниламиды, НПВС, диуретики), инфекционный;

в) поражение внутривисцеральных сосудов – тромбоз почечной артерии, почечной вены, некротизирующий васкулит, атеросклеротическая эмболия, острый ДВС-синдром.



**Патогенез:** диффузное повреждение базальных мембран с падением клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции, внутривисочечная вазоконстрикция, отек интерстиция, сдавление канальцев.

Острый канальцевый некроз вызван тяжелым повреждением цитоскелета клеток тубулярного эпителия с их ишемией, ростом мембранной проницаемости и отслойкой. Рабдомиолиз приводит к обструкции канальцев миоглобиновыми цилиндрами с нарушениями внутривисочечной гемодинамики.

Частота ренальной ОПН составляет 25–40%.

### 3. Постренальная ОПН.

#### **Этиология:**

а) обструкция мочеточника, уретры – конкременты, сгустки, опухоль; стриктуры, воспаление;

б) поражение мочевого пузыря – конкременты, туберкулез, гиперплазия и опухоли простаты.

**Патогенез:** уростаз с последующим повреждением (сдавлением) канальцев вплоть до некроза, с интерстициальным отеком и тубулярной обструкцией. В ряде случаев даже односторонняя закупорка мочевыводящих путей может послужить причиной острого повреждения почек.

Относительно редкая форма ОПН, наиболее распространена среди лиц старше 60 лет. Характерна для старческого возраста, особенно с наличием сахарного диабета и значимых неврологических расстройств как причин острого нарушения оттока мочи из мочевого пузыря.

Таким образом, различные по этиологии виды ОПН объединены общими механизмами патогенеза, среди которых следует выделить прежде всего диффузные повреждения канальцев с резким нарушением реабсорбции и других тубулярных функций, массивным отеком интерстиция, обструкцией канальцев. В формировании острой почечной дисфункции участвуют гуморальные факторы: активация РААС, эндотелина, катехоламинов, рост синтеза провоспалительных цитокинов и др. Важную роль играют нарушения внутривисочечной гемодинамики со спазмом, микротромбозом артериол и падением СКФ.

К факторам риска развития ОПН относятся: сахарный диабет, распространенный атеросклероз, портальный цирроз печени, подагра, ХСН, хронический алкоголизм, ВИЧ-инфекция, перенесенные операции на сердце и крупных сосудах, первичные и вторичные нефропатии.

**Принципы лечения.** Строгий постельный режим, диета № 7а.

Комплекс диагностических и лечебных мероприятий проводится на базе отделения интенсивной терапии персоналом отделения; терапевт (нефролог) принимает участие в трактовке результатов исследований и наблюдения за больным, в выборе адекватных методов лечения.

Для прerenальной варианта ОПН основу терапии составляет комплекс-

ная коррекция нарушений гемодинамики, включающая антигипертензивные препараты (исключая ингибиторы АПФ и БРА), восполнение ОЦК активной гидратацией; инотропная поддержка для купирования низкого сердечного выброса; ультрафильтрация.

Отмена всех нефротоксичных препаратов на первом этапе лечения ренальной ОПН дополняется инфузионной терапией (хлорид натрия, бикарбонат натрия, глюкоза), коррекцией гиперкалиемии (стимулирование диуреза после достаточной гидратации, введение солей кальция; при отсутствии эффекта – ультрафильтрация или острый диализ).

Коррекция постренальной ОПН требует исходного устранения обструкции мочевых путей с участием уролога (эпицистостомия, литотрипсия и т. д.). После восстановления нормального пассажа мочи возможна инфузионная терапия, при необходимости – острый диализ.

### **Хроническая почечная недостаточность (ХПН)**

Симптомокомплекс, исходно связанный с первичным или вторичным хроническим заболеванием почек, с постепенной функциональной и морфологической гибелью нефронов.

После внедрения в клиническую практику понятия «хроническая болезнь почек» ХПН в узком смысле рассматривается не в качестве нозологической формы, а как один из клинко-лабораторных синдромов, отражающих поздние стадии ХБП (с С3 до С5).

**Этиология.** В основе синдрома ХПН лежит единый морфологический эквивалент – нефросклероз. ХПН является исходом любого заболевания почек.

К факторам, ускоряющим формирование и развитие ХПН, относятся: активность основного заболевания, гемодинамические и метаболические механизмы (АГ, ангиосклероз, гипергликемия, гиперлипидемия, анемия). Важна роль неспецифических факторов: перегрузка пищи белком, натрием, фосфором; курение, употребление алкоголя, наркотиков; наличие интеркуррентных инфекций, беременность.

**Патогенез.** Уменьшение массы нефронов при основном заболевании почек приводит к ряду гемодинамических нарушений: снижению резистентности артериол, внутриклубочковой гиперфильтрации и гипертензии. В последующем реализуются метаболические и сосудистые процессы: задержка натрия и жидкости, рост продукции системных гормонов и ростовых факторов, протеинурия, гиперкалиемия, гиперурикемия, азотемия.

Структурные изменения завершаются гипертрофией клубочков, пролиферацией и расширением мезангия, микротромбозами капилляров клубочков, атрофией канальцев, клеточной инфильтрацией интерстиция.

С началом развития ХПН важное значение приобретают эффекты уремических токсинов (мочевины, метаболитов креатинина и т. д.). Наряду с этим патологически действующими факторами становятся нарушения транспор-

та электролитов, водно-солевого обмена, метаболизма глюкозы, азота и липидов.

**Принципы лечения.** Начиная с ХБП С3а, пациентам с синдромом хронической почечной недостаточности показана малобелковая диета, восполнение незаменимых аминокислот препаратом кетостерил. Ограничивается соль до 3 г/сут, а также продукты, богатые калием, фосфором, пуринами.

Антигипертензивная терапия проводится блокаторами кальциевых каналов, предпочтительно недигидропиридинами (дилтиазем, верапамил); бетаблокаторами, возможно применение диуретиков. Начиная с ХБП С3б, применение ингибиторов АПФ и БРА не рекомендуется в связи с риском нарастания азотемии. Антианемическая терапия включает препараты железа (сорбифер, венофер в/в), эритропоэтины. При отсутствии патологии печени назначаются статины для нефропротекции и нормализации липидного обмена. В лечении используются препараты витамина D. Начиная с ХБП С5, пациентам планируют заместительную почечную терапию и возможную трансплантацию почек.

### **Хроническая болезнь почек (ХБП)**

ХБП – это наличие любых маркёров повреждения почек, персистирующих в течение более трех месяцев вне зависимости от нозологического диагноза.

Термин был предложен группой экспертов Национального почечного фонда США в 2002 г. Основой для его внедрения в клиническую практику послужило единство основных механизмов возникновения и развития патологического процесса в почках, факторов риска прогрессирования заболеваний почек различной этиологии. ХБП по сути является наднозологическим понятием.

Основные маркёры ХБП:

- стойкое повышение экскреции альбумина с мочой более 10 мг/сут;
- мочевого синдром (гематурия, цилиндрурия, лейкоцитурия);
- изменения почек при визуализирующих методах исследования;
- изменения в составе крови, мочи;
- стойкое снижение СКФ менее 60 мл/мин;
- патоморфологические изменения ткани почек по данным нефробиопсии.

Частота. Наблюдается рост основных причин ХБП: число больных сахарным диабетом в 2010 г. достигло 240 млн; суммарное количество людей с АГ и метаболическим синдромом приближается к 3 млрд. Таким образом, ориентировочное число больных с ХБП различных стадий ее развития составляет 600 млн в общей популяции.

### **Классификация**

В табл. 9 приведены стадии хронической болезни почек в зависимости от значений СКФ.

Таблица 9

**Стадии ХБП по уровню СКФ**

Обозначение	Характеристика функции почек	СКФ, мл/мин
C1	Высокая и оптимальная	Более или равно 90
C2	Незначительно сниженная	60-89
C3a	Умеренно сниженная	45-59
C3b	Существенно сниженная	30-44
C4	Резко сниженная	15-29
C5	Терминальная почечная недостаточность	Менее 15

В настоящее время рекомендованным методом определения СКФ является формула СКД-ЕРІ, предложенная в 2009 г. (табл. 10).

Таблица 10

**Стадии альбуминурии/протеинурии (АУ/ПУ)**

Обозначение	Характеристика функции почек	АУ/ПУ, мг/сут
АО	Оптимальная АУ/ПУ	Менее 10
A1	Повышенная	10-29
A2	Высокая	30-299
A3	Очень высокая	300-1999
A4	Нефротическая	2000 и более

Критерии прогрессирования ХБП:

- снижение СКФ с изменением стадийности ХБП на одну стадию;
- устойчивое снижение СКФ более чем на 5 мл/мин в год.

При выявлении больного с признаками ХБП в условиях терапевтического отделения показана консультация нефролога. Она выполняется по следующим показаниям:

- развитие острого повреждения почек или внезапное устойчивое снижение СКФ;
- персистирующая альбуминурия (АУ) более 300 мг/сут или протеинурия (ПУ) 0,5 г/сут и выше;
- признаки прогрессирующей ХБП;
- необъясненная гематурия более 20 эритроцитов в п/з;
- артериальная гипертензия, рефрактерная к терапии четырьмя и более препаратами;
- персистирующие нарушения обмена калия;
- рецидивирующий нефролитиаз.

**Принципы лечения.** При высоком риске ХБП рекомендуется ограничение животного белка в рационе не более 1 г/кг массы в сутки, соли менее 5 г/сут. Показана адекватная физическая нагрузка для поддержания индекса массы тела 20–25 кг/м<sup>2</sup>. Рекомендуется исключить курение.

В качестве антигипертензивных средств у пациентов с ХБП препаратами первой линии служат ингибиторы АПФ или БРА (при отсутствии противопоказаний). При АУ более 30 мг/сут у взрослых антигипертензивная терапия начинается с АД более 140/90 мм рт. ст. Если альбуминурия превышает 30 мг/сут, лечение АГ начинается с АД более 130/80 мм рт. ст.

Высокий уровень липидов при низком значении ЛПВП является независимым предиктором снижения функции почек в общей популяции. Назначение статинов у больных ХБП способствует ренопротекции и замедляет темпы атерогенеза и почечного фиброза.

Начиная с ХБП 3а, пациентам при развитии интеркуррентных заболеваний не рекомендовано применение потенциально нефротоксичных препаратов: ингибиторов АПФ, диуретиков, НПВС, метформина, дигоксина. Препараты базисной терапии необходимо дозировать в зависимости от уровня СКФ.

### **Характеристика других синдромов и заболеваний почек и мочевыделительных путей**

– *Нефрокальциноз (nephrocalcinosis)* – дистрофическое поражение почек, сопровождающееся образованием и отложением в их паренхиме нерастворимых фосфорно-кальциевых солей и приводящее к нефросклерозу с развитием почечной недостаточности.

– *Нефросклероз (nephrosclerosis)* – замещение паренхимы почек соединительной тканью, приводящее к их уплотнению, сморщиванию и резкому нарушению гомеостатических функций.

– *Нефроптоз (nephroptosis)* – патологическое состояние, характеризующееся опущением и значительной подвижностью почки (почек) вследствие слабости связочного аппарата почки, а также нарушений гемо- и уродинамики.

– *Почечнокаменная болезнь (nephrolithiasis)* – хроническое заболевание, обусловленное нарушениями обмена веществ, в результате чего образуются конкременты (камни) в чашечках и лоханках почек. Конкременты приводят к различным патологическим изменениям почек, мочевыводящих путей, количества и состава мочи и обычно сопровождаются почечной коликой.

### **К факторам, обуславливающим развитие уро- и нефролитиаза относят:**

- ▶ уменьшение содержания в моче солюбилизаторов (веществ, которые помогают растворять липофильные вещества в воде),
- ▶ инфицирование паренхимы почек и мочевыводящих путей,
- ▶ увеличение концентрации солей в моче,
- ▶ протеинурия,
- ▶ ретенция мочи.

– *Почечная колика* – болевой синдром, проявляющийся острыми сильными болями в поясничной области (чаще в момент движения конкрементов по мочевыводящим путям), иррадирующими по ходу мочеточников. Кроме обструкции мочеточников или просвета сфинктера мочевого пузыря, к коли-

ке приводят поликистоз почек, гидронефроз и др. Провоцирующие факторы почечной колики – прыжки, бег, длительная ходьба, поднятие тяжестей и др.

*Опухоли* почек, мочеточников, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала. Доброкачественные опухоли почек (фибромы, липомы и др.) встречаются в 5% случаев, злокачественные – в 95%. Чаще развивается аденокарцинома, клетки которой метастазируют в легкие, кости, печень, головной мозг, лимфатические узлы и другие органы.

– *Пиелит (pyelitis)* – воспаление слизистой оболочки почечной лоханки. Пиелит обычно переходит в пиелонефрит.

– *Цистит (cystitis)* – воспаление слизистой оболочки мочевого пузыря, чаще микробного происхождения. Факторами риска затруднения оттока мочи из мочевого пузыря являются беременность, запоры, воспаление половых органов, уретриты, охлаждение, местные нарушения кровообращения.

– *Уретрит (urethritis)* – воспаление слизистой оболочки мочеиспускательного канала, как правило, инфекционной природы (возбудители – гонококки, протей, кишечная палочка, трихомонада и др.). Сопровождается выделениями из мочеиспускательного канала, жжением, зудом, болями при мочеиспускании.

### 10.5. Принципы профилактики болезней почек

Выделяют следующие принципы профилактики болезней почек:

Предупреждение возникновения и лечение острых и хронических инфекций (тонзиллитов, скарлатины, фарингита, кариеса зубов, ринитов, энтероколитов и др.).

Не допускать формирования хронических очагов воспаления в ротовой полости, дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем.

Предупреждать возможность развития иммунодефицитов, аллергических реакций и заболеваний.

Осуществлять закаливание организма к действию низких температур и влажного воздуха. Избегать переохлаждения и перегревания организма.

Тщательно соблюдать гигиену кожи и слизистых оболочек, особенно области промежности, наружных половых органов, пищеварительной и мочевыделительной систем, своевременно их санировать.

Не допускать длительных задержек мочеиспускания и дефекации.

Принимать не менее 1,5 л жидкости, в том числе чистой, особенно артезианской и ключевой, воды.

Питаться регулярно, используя качественную и разнообразную пищу, ограничивая или исключая прием консервированных продуктов и специй.

Предупреждать развитие гиподинамии. Вести активный, подвижный образ жизни.

Не допускать развития длительных и/или интенсивных стрессов, имеющих отрицательное биологическое и социальное значение для организма.

## 10.6. Опухоли мочевыделительной системы

К доброкачественным опухолям относят аденомы, к злокачественным – варианты почечно-клеточного и уротелиального рака.

Среди аденом почек на сегодняшний день рассматривают только папиллярную, выделявшиеся ранее темноклеточная (базофильная), светлоклеточная (гипернефроидная) и ацидофильная рассматриваются как минимальные проявления соответствующих раков.

Темноклеточная (базофильная) аденома может иметь строение тубулярной, солидной аденомы или цистопапилломы. Иногда она достигает размера самой почки. Светлоклеточная (гипернефроидная) аденома обычно небольших размеров, окружена капсулой, на разрезе желтого цвета, иногда с кровоизлияниями; построена из крупных полиморфных, светлых, богатых липидами клеток. Ацидофильная аденома – редкая опухоль, достигает больших размеров, имеет тубулярное, солидное или папиллярное строение. Клетки опухоли полигональные, светлые, с ацидофильной зернистостью.

Почечно-клеточный (гипернефроидный) рак имеет несколько вариантов: светлоклеточный (гипернефроидный), зернистоклеточный (хромофобный); папиллярный и др. Ранее отдельно выделялся саркомоподобный (веретено- и полиморфноклеточный) рак, который сейчас рассматривается как одна из степеней дифференцировки (grade IV) почечноклеточных раков с различными цитологическими и архитектурными характеристиками. Каждый из вариантов рака почки может иметь разную степень дифференцировки, которая определяется в соответствии с ядерными характеристиками клеток опухоли. Самый частый вариант – светлоклеточный.

Светлоклеточный (гипернефроидный) рак – наиболее часто встречающаяся злокачественная опухоль почек. Представлена узлом мягкой и пестрой ткани, состоит из содержащих липиды светлых полигональных и полиморфных клеток (рис. 48, цв. вкл.). Раковые клетки образуют альвеолы и дольки, железистые и сосочковые структуры, разделенные скудной стромой с синусоидными сосудами; типичны некрозы и кровоизлияния. Характерно прорастание опухоли лоханки и рост ее по венам («опухолевые тромбы»). Рано возникают гематогенные метастазы в легких, костях, печени, противоположной почке.

Нефробластома (эмбриональная нефрома, эмбриональный рак почки, опухоль Вильмса) – самая частая опухоль почек у детей до 15 лет, составляет около 85% опухолей почек в данной возрастной категории.

Опухоль Вильмса у взрослых старше 30 лет – исключительная редкость, большинство из описанных случаев ассоциированы с предшествующей химиотерапией.

Опухоль Вильмса или нефробластома представляет из себя трехкомпонентное (бластема, эпителиальный и стромальный компоненты) новообра-

зование, соотношение компонентов и степень зрелости каждого из них могут существенно варьировать, что определяет сложности при ее гистологической диагностике. Отчасти именно с морфологическими особенностями связаны диагностические ошибки, особенно во взрослой популяции.

Эта опухоль развивается из тотипотентных клеток метанефрогенных бластемных остатков. Средний возраст заболевших 3–4 года, до 98% случаев развивается в возрасте до 10 лет. Самые частые клинические проявления – болевой синдром и гематурия, у детей может определяться объемное образование в животе без каких-либо других проявлений. По данным лучевых методов исследования опухоль Вильмса характеризуется высокой частотой гетерогенного строения за счет присутствия некрозов и кровоизлияний, нет рентгенологических признаков специфичных для нефробластомы. Пункционная биопсия в случае несоответствия лучевых данных типичным проявлениям почечноклеточного рака, может позволить уточнить диагноз на дооперационном этапе.

Наличие отдаленных метастазов на момент диагностики у взрослых встречается чаще чем у детей (29% и 10% соответственно), самая частая локализация метастазов – легкие, на втором месте – печень.

В целом прогноз при соответствующей стадии у взрослых по сравнению с детьми хуже. Они, как правило, не получают предоперационную химиотерапию и хуже переносят послеоперационную. Неблагоприятным гистологическим прогностическим признаком у пациентов, не получавших неоадъювантную терапию вне зависимости от возраста, является наличие фокальной или диффузной анаплазии.



## ГЛАВА 11. ПАТОЛОГИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

### 11.1. Этиология и патогенез заболеваний нервной системы

### 11.2. Патофизиология боли, особенности механизмов развития лицевой боли, обезболивание

### 11.3. Опухоли нервной системы

#### 11.1. Этиология и патогенез заболеваний нервной системы

Заболевания нервной системы являются широко распространенными болезнями. Среди этиологических факторов заболеваний нервной системы можно выделить следующие:

– *экзогенные* – физические, химические, биологические, информационные, психогенные и др.;

– *эндогенные*:

- *первичные* – продукты промежуточного и конечного обмена, интенсивно образующиеся при расстройствах деятельности различных внутренних органов и опорно-двигательного аппарата, которые возникают при различных видах патологии (особенно при ишемии, гипоксии, воспалении, опухолях и др.);
- *вторичные* – образующиеся в самой нервной системе патотрофогены, аутоантигены, аутоантитела, нейротоксины, ингибиторы ферментов, ответственных за синтез и разрушение нейротрансмиттеров, пептидов

По анатомическому принципу выделяют:

- 1) нарушения периферической нервной системы,
- 2) нарушения центральной нервной системы.

Нарушения нервной системы по происхождению делят на:

- наследственно обусловленные;
- приобретенные.

В зависимости от вида нарушенных функций выделяют следующие расстройства деятельности нервной системы:

1) нарушения сенсорных функций (чувствительности), *которые* могут быть связаны с нарушением структуры, метаболизма и функций рецепторов и афферентных нервных проводников в любом участке сенсорного пути (от нейронов спинномозгового узла до нейронов коры больших полушарий). Различают потерю или отсутствие чувствительности (*анестезию*), снижение чувствительности (*гипестезию*), повышение чувствительности (*гиперестезию*), извращение чувствительности (*парестезию*). Нарушение чувствительности может быть общим, сочетанным и изолированным. Изменения чувствительности зависят не только от вида, интенсивности и характера афферентации по специфическим (например, по болевому, температурному и др.), но и по неспецифическим (с вовлечением структур ретикулярной формации, главным образом ствола мозга) путям.

2) нарушения эффекторных функций: двигательной, вегетативной, трофической. *Расстройства двигательных функций* нервной системы возникают в результате нарушения деятельности различных звеньев пирамидной и экстрапирамидной систем,  $\alpha$ - и  $\gamma$ -мотонейронов спинного мозга, тормозных нейронов (клеток Реншоу) ЦНС, эфферентных двигательных волокон, концевой нервно-мышечной пластинки. Проявления двигательных расстройств, связанных с различными структурами и уровнями нервной системы, крайне многообразны.

Наряду с соматическими нарушениями имеют большое клиническое значение *расстройства различных структур автономной (вегетативной) нервной системы*. Среди них наиболее важны нарушения функций следующих образований:

- высших автономных центров (коры головного мозга, особенно базальных поверхностей височных и лобных долей, медиальной поверхности височных долей, поясной извилины, гипоталамуса, полосатого тела и мозжечка);
- центров автономной нервной системы (среднего мозга, варолиева моста, продолговатого мозга, а также грудных, поясничных и крестцовых сегментов спинного мозга);
- низших автономных центров (ганглиев и микроганглиев);
- различных периферических пре- и постганглионарных симпатических, парасимпатических и метасимпатических волокон и рецепторов.

3) нарушения интегративных функций.

Патологические изменения интегративной деятельности нервной системы возникают по следующим причинам:

- органические дефекты в межнейрональных связях нервных структур, приводящие к нарушению их нормальных (физиологических) функций;
- формирование новых патологических нервных интеграций, не свойственных нервной системе в норме.

Патология нервной регуляции сопровождается разнообразными расстройствами деятельности различных уровней организации организма, возникающими из-за нарушений тех или иных центральных и/или периферических структур соматической и/или автономной нервной системы.

На нервную систему может действовать как один патогенный фактор, так и множественный. В ответ на них обычно возникает комбинированный ответ. Он может сопровождаться усилением основного патологического процесса или появлением качественно нового ответа вследствие вовлечения новых структур в реакцию организма в одном либо в нескольких направлениях.

Важное место в развитии патологии нервной системы отводят:

- исходному функциональному состоянию нервной системы,
- наследственности,
- конституции,
- возрасту,

- полу,
- состоянию гематоэнцефалического барьера,
- дефициту или избытку многообразных питательных веществ, времени года и суток,
- температуре,
- влажности,
- радиоактивным и другим влияниям.

Типовые патологические процессы в нервной системе. Основные характеристики денервационного и деафферентационного синдромов

Типовые патологические процессы сопровождаются расстройствами деятельности нервной системы:

- регулирующей,
- согласованной,
- координирующей,
- интегрирующей.

Типовые патологические процессы, протекающие в центральной нервной системе, характеризуются:

- а) отсутствием одной специфической причины (полиэтиологичностью);
- б) они обладают способностью составлять патогенетическую основу разных нейропатологических синдромов.

Такое универсальное патогенетическое значение имеют недостаточность тормозных механизмов и растормаживание нервных структур.

Нейроны, их клетки-сателлиты обладают свойством растормаживаться при выпадении или недостаточности системных интегрирующих (тормозных) влияний в ЦНС.

При этом выпадение тормозных влияний автоматически приводит к преобладанию влияний возбуждающих, что обуславливает гиперактивацию соответствующих нейронов, их совокупностей и отделов ЦНС.

Рассматривают ряд синдромов, характеризующих типовые патологические процессы в ЦНС:

Денервационный синдром составляет изменения в постсинаптических нейронах, органах и тканях после прекращения нервных влияний на данные структуры.

В денервированных периферических тканях возникают признаки недостаточной (неокончательной) дифференциации клеток специализированных тканей (дедифференцировка). Если орган обладает локальной системой нервной регуляции, то дедифференцировки не происходит, и денервация приводит к дизрегуляции.

Деафферентационный синдром характеризует рост чувствительности постсинаптических структур. В патогенетическом отношении близким к деафферентационному синдрому состоянием является спинальный шок после перерыва спинного мозга, при котором деятельность спинного мозга ниже

перерыва сопровождается растормаживанием из-за выпадения нисходящих тормозных влияний.

Дезинтеграция центральной нервной системы – это также типовой патологический процесс, который отражает и вызывает энтропию биологической системы организма при патологическом процессе, болезни и умирании.

Дефицит процесса торможения в ЦНС приводит к патологическому растормаживанию нервных структур, находящихся под контролем тормозных структур, что снижает приспособительные и гомеостатические возможности.

Нейродистрофический процесс. Возникает в разных органах и тканях в результате выпадения или нарушения нервных влияний со стороны афферентных, ассоциативных и эфферентных нейронов (их тел и отростков) соматической и автономной нервной системы.

Патологические изменения интегративной деятельности нервной системы возникают по следующим причинам:

- органические дефекты в межнейрональных связях нервных структур, приводящие к нарушению их нормальных (физиологических) функций;
- формирование новых патологических нервных интеграций, не свойственных нервной системе в норме.
- Расстройства интегративной деятельности нервной системы проявляются в следующих разнообразных видах:
  - патологический рефлекс;
  - патологический парабриоз;
  - патологическая доминанта;
  - генератор патологически усиленного возбуждения в ЦНС;
  - патологическая детерминанта;
  - патологическая система;
  - недостаточность антисистемы.

### **Расстройства вегетативной нервной системы**

Наиболее важны нарушения функций следующих образований:

– высших автономных центров (коры головного мозга, особенно базальных поверхностей височных и лобных долей, медиальной поверхности височных долей, поясной извилины, гипоталамуса, полосатого тела и мозжечка);

– центров автономной нервной системы (среднего мозга, варолиева моста, продолговатого мозга, а также грудных, поясничных и крестцовых сегментов спинного мозга);

– низших автономных центров (ганглиев и микроганглиев);

– различных периферических пре- и постганглионарных симпатических, парасимпатических и метасимпатических волокон и рецепторов.

К основным клиническим формам нарушений интегративной деятельности высших отделов ЦНС относят различные по характеру, тяжести течения

и исходам виды неврозов, психопатий, психозов, энцефалопатий, инсультов, менингитов, энцефалитов, полиомиелитов, рассеянного склероза, рассеянного энцефаломиелита, опухолей головного и спинного мозга и др.

### **Патогенез системных расстройств при черепно-мозговых травмах**

Причины и общие патогенетические механизмы развития приобретенных расстройств высшей нервной деятельности и поведения при черепно-мозговых травмах.

Приобретенные расстройства высшей нервной деятельности и поведения возникают в результате взаимодействия с организмом непосредственно влияющих на центральную нервную систему (ЦНС) травматического, токсического экзогенных факторов. Кроме того, они могут быть вторичными по отношению к ряду болезней (патологических состояний), которые характеризуют системные нарушения гомеостаза и расстройства функциональных систем.

Непосредственными причинами травматических расстройств высшей нервной деятельности являются ранение, кровоизлияние в мозг, тромбоз мозговых сосудов, опухоли, а также действие на центральную систему отрицательного психоэмоционального стресса. Токсинами, чье действие на ЦНС определяет расстройства высшей нервной деятельности и поведения, являются спирты, отравляющие вещества, токсины, нейротропные лекарственные средства, ряд эндогенных продуктов метаболизма, а также аутоантитела к аутоантигенам нейрональной ткани и ее медиаторам.

Из болезней и патологических состояний, обуславливающих расстройства высшей нервной деятельности и поведения, следует выделить тяжелую патологическую боль, паркинсонический синдром, болезни регуляции вегетативной нервной системы.

К возникновению приобретенной патологии поведения и высшей нервной деятельности предрасполагают наследственные особенности деятельности мозга, которые во многом определяют ее типологические особенности.

Особую роль в возникновении приобретенных расстройств высшей нервной деятельности человека играет вторая сигнальная система. Как указывает акад. Г. Н. Крыжановский, «...слово, если оно представляет собой образ и отражение неблагоприятной ситуации прошлого опыта, экстремальных и драматических событий, реальную опасность или сигнал о неизбежных роковых событиях может играть весьма важную роль в возникновении нарушений высшей нервной деятельности».

Отдельно выделяют приобретенную (функциональную) патологию высшей нервной деятельности, которая возникает в результате патогенных влияния через естественные информационные каналы (рецепторы и др.) В частности, к приобретенным расстройствам высшей нервной деятельности относят различные формы неврозов и неврозоподобных состояний.

Такая функциональная по своему происхождению патология центральной нервной системы всегда имеет свой морфопатогенетический эквивалент в виде определенных патологических изменений структур мозга, которые электронная микроскопия выявляет в нейронах неокортекса, ряда субкортикальных образований и в клетках глии. Такие изменения носят ультраструктурный и нейрохимический характер.

Устойчивые нарушения высшей нервной деятельности могут быть следствием слабых, но постоянных неблагоприятных воздействий социальной среды, которые обуславливают постепенное накопление патологических ультраструктурных и нейрохимических изменений в соответствующих популяциях нейронов.

Патология высшей нервной деятельности – это частое следствие так называемых информационных перегрузок или дефицитов:

1. Большой или меньший оптимального подлежащий переработке объем информации.
2. Ограниченное время на переработку такой информации.
3. Высокий уровень необходимости (мотивации) переработки такой информации.

Если данная триада факторов возникновения приобретенных расстройств высшей нервной деятельности действует длительное время, то может возникнуть невроз как вид информационной патологии высшей нервной деятельности.

Действие данных трех факторов возникновения неврозов само по себе может обусловить астенизацию как элемент приобретенной предрасположенности центральной нервной системы и всего организма к расстройствам высшей нервной деятельности.

Предрасполагает к возникновению приобретенных расстройств высшей нервной деятельности астенизация нервной системы вследствие инфекций и интоксикаций, нарушений метаболизма, расстройств мозгового кровообращения.

Генетическая предрасположенность к возникновению приобретенных расстройств нервной системы проявляет себя в фенотипе определенным типом высшей нервной деятельности. При этом наиболее предрасположенным к развитию патологии высшей нервной деятельности является слабый тип, который характеризуется низким уровнем реализации действия как возбуждающих, так и тормозных процессов.

Неврозы (приобретенные расстройства высшей нервной деятельности) – это социально обусловленные заболевания. Состояние высшей нервной деятельности и ее резистентность по отношению к действию факторов возникновения неврозов во многом определяются психологическим климатом в семье, на работе, социальным положением больного, а также неудовлетворенностью от его деятельности и жизни.

Общими патофизиологическими механизмами, действие которых обуславливает возникновение неврозов, является деятельность гиперреактивных патологических констелляций нейронов, которые играют роль патологических детерминант, а также возникающих под их влиянием патологических систем.

#### *Расстройства нервной трофики*

Нервная трофика – это особый вид межклеточных взаимодействий, то есть специальные влияния нейронов, необходимые для поддержания нормальной жизнедеятельности иннервируемых ими структур – постсинаптических нейронов и клеток различных тканей.

Регуляция трофических процессов в клетке осуществляется, в частности, через действие нейромедиаторов и нейромодуляторов. Собственно, нейротрофические влияния реализует действие специальных нейротрофических факторов. При этом нейротрофические факторы реализуют медленные несинаптические взаимодействия.

Данные факторы осуществляют рост, развитие, дифференцировку нейронов и участвуют в определении их нейромедиаторной природы. Молекулярная структура нейротрофических факторов (НТФ), а также их физиологические свойства весьма вариабельны.

Недостаток НТФ в развивающейся нервной системе и в культуре нервных клеток нарушает формирование связей между нейронами и вызывает их гибель. Недостаточность действия НТФ на дифференцированные клетки обуславливает развитие нейродистрофического процесса. Денервационный синдром во многом обусловлен недостаточным действием на клетки НТФ. Прекращение поступления или дефицит НТФ в тканях, граничащих с внешней средой, может привести к возникновению трофической язвы.

Основными патогенетическими механизмами, действие которых приводит к возникновению нейротрофической язвы, являются:

1. Дедифференциация клеток как причина приобретения ими свойства чужеродности относительно системы иммунитета больного.
2. Падение регенераторного потенциала в денервированных тканях из-за дефицита влияний НТФ как факторов клеточного роста.

Не исключено, что нервные окончания в тканях в патологических условиях высвобождают вещества, эффекты которых обуславливают расстройства нервной трофики (патотрофогены). Патотрофогены могут играть роль в индукции генератора патологически усиленного возбуждения, патологических детерминанты и системы нервной регуляции.

Как указывает академик Г.Н. Крыжановский «Нейрон, иннервируемая им клетка, а также связанный с ним глиоцит составляют регионарную трофическую систему, внутри которой происходит постоянный взаимный обмен трофическими веществами. Нейроны ЦНС связаны между собой не только функционально, но и трофически».

### **Болезни нервной регуляции. Этиология. Общие закономерности патогенеза**

Расстройство функциональных систем, то есть недостаточность полезного приспособительного результата как системообразующего фактора определенной системы, может быть не только следствием недостатка в органах нормальных клеток, а также дефицита массы и энергии в клеточных эффекторах функций. Расстройства функциональных систем могут быть следствиями нарушений регуляции организма нервной системой. В таких случаях говорят о болезнях нервной регуляции.

При данных болезнях расстройства в системах нервной регуляции функциональных систем выступают ведущим звеном патогенеза.

При этом патогенные влияния со стороны систем регуляции на органы-эффекторы определяют в последних одностороннюю экспрессию генома клеток как причину альтерации тканей, а также дефицита массы и энергии в клетках, что снижает пластичность полезного приспособительного результата всей функциональной системы.

В основном патогенез болезней нервной регуляции связан с формированием в центральной нервной системе (ЦНС) патологических детерминанты и системы. К болезням нервной регуляции можно отнести:

1. Некоторые виды сердечных аритмий.
2. Первичную артериальную гипертензию.
3. Дискинезию желчных путей.
4. Бронхиальную астму (неаллергическую).
5. Панические атаки с артериальной гипотензией и диспноэ.

Данный список следует считать далеко неполным.

При болезнях нервной регуляции всегда есть патологические изменения органов-эффекторов. Так, у военнослужащих в отдаленном периоде после ведения боевых действий ультразвуковое исследование сердца выявляет признаки его фиброзного перерождения вследствие нейрокардиодистрофии из-за закрепления отрицательным психоэмоциональным стрессом ведения боевых действий патологических систем на разных уровнях ЦНС.

### **11.2. Патофизиология боли, особенности механизмов развития лицевой боли, обезболивание**

Проблема боли и обезболивания традиционно привлекает внимание врачей всех специальностей, поскольку вслед за первым долгом – спасением жизни человека – важнейшей задачей было и остается избавление его от боли. Хронические болевые синдромы дезорганизуют функциональные системы организма, изменяют психику и поведение людей, отлучая их тем самым от общества, что является уже социальной проблемой (Калюжный Л.В., 1984).



Проблема боли и обезболивания существует в клинике хирургической, терапевтической и ортопедической стоматологии. Боль служит наиболее частым, а иногда единственным симптомом большинства нозологических форм в стоматологии. Одна из основных целей лечебных мероприятий в стоматологии – ослабление или устранение боли. Вместе с тем болевые ощущения различной интенсивности могут возникать и в процессе выполнения диагностических и лечебных стоматологических манипуляций.

### **Определение понятия боли**

Боль является одним из фундаментальных понятий в медицине. Несмотря на то, что каждый человек знает, что такое боль, ни одно из определений боли не может считаться исчерпывающим. Наиболее ограниченное определение боли – ноцицепция. Этот подход обоснован в эксперименте, но в клинической практике болевые синдромы редко представляются столь простыми. В отечественной литературе наибольшее распространение получили приведенные ниже определения понятия боли.

Боль – интегративная функция организма, которая мобилизует самые разнообразные функциональные системы для защиты организма от воздействия вредящего фактора и включает такие компоненты, как сознание, память, мотивации, эмоции, вегетативные, соматические и поведенческие реакции (Анохин П.К.).

Боль – типовой, эволюционно выработанный процесс, который возникает при действии на организм ноцицептивных факторов или при ослаблении противоболовой системы, включает в себя перцептуальный (осознание, восприятие боли), вегетативный, эмоциональный, поведенческий, двигательный, антиноцицептивный компоненты и направлен на защиту организма от повреждения и на устранение боли.

В клинике боль расценивается как неприятное чувство, причиняющее больному страдания различной интенсивности – от терпимого до невыносимого.

### **Классификация боли**

По характеру и локализации Р. Шмидт (1985) различает два основных вида боли: висцеральную и соматическую. Висцеральная боль локализуется во внутренних органах (почечная колика, болевой синдром при язвенной болезни, аппендиците и др.). Соматическая боль подразделяется на глубокую, которая ощущается в костях, соединительной ткани, суставах, мышцах, и поверхностную, которая локализуется в коже. Поверхностная боль существует в двух вариантах: в виде первичной и вторичной боли. Первичная (эпикритическая) боль быстро осознается, легко локализуется, длится столько, сколько действует стимул (укол, высокая температура). Вторичная (протопатическая) боль – эволюционно более древний и менее совершенный тип как сигнал опасности; осознается медленнее, плохо детерминируется и локализуется,

длится долго, имеет грубую, неприятную окраску; стимулом для ее возникновения является повреждение тканей.

Однако такая классификация боли не удовлетворяет современным требованиям как для оценки ощущений больного с точки зрения патофизиологии, так и для проводимой терапии. В связи с этим в последние годы предлагаются иные подходы к рассмотрению механизмов боли, ее проводящих путей и терапии, в частности – по клинически различным категориям. Одна из таких классификаций, безусловно, не лишенная недостатков, однако получившая наибольшее распространение в современной зарубежной литературе, приводится здесь кратко, а ниже будет изложена более подробно. В соответствии с этой классификацией выделяют следующие клинические категории боли: острая боль, терминальная боль, нейропатическая боль, хроническая боль, психогенная боль.

### **Этиология боли**

Боль, как правило, является симптомом какого-либо патологического процесса (воспаления, опухоли, рубцового раздражения и др.). Факторы, вызывающие ощущение боли, называют аллогенными (ноцицептивными). По своей природе аллогены могут быть механическими (удар, разрез, сдавление, растяжение и др.), физическими (высокие и низкие температуры, свет, звук, высокое и низкое барометрическое давление и др.), химическими (кислоты, щелочи, соли, никотин и др.). По источнику происхождения аллогены могут быть экзогенными (см. выше) и эндогенными, среди которых следует назвать, прежде всего, кинины, субстанцию P, ацетилхолин, гистамин, простагландины, ионы калия, водорода, лактат.

Кроме того, причиной боли, особенно хронической может быть нарушение противоболевой (антиноцицептивной) системы, например, при поражении на уровне заднего рога и других центральных противоболевых образований. Нарушение противоболевой системы может реализоваться и на уровне опиатных рецепторов: разрушение их или блокада ведет к снижению порога болевой чувствительности, к состоянию гипералгезии. Другой возможной причиной возникновения боли является нарушение соотношения между болевой системой и другой афферентной информацией, поступающей в спинной и головной мозг в результате раздражения тактильных, обонятельных, слуховых, зрительных, проприорецепторов. Дефицит этой информации, как полагают, уменьшает образование энкефалинов и эндорфинов и, таким образом, облегчает проведение ноцицептивной информации. Таков, вероятно, механизм формирования фантомных болей, каузалгий, боли при деафферентации. В ряде случаев причиной возникновения боли является дефицит наркотика или эндогенных опиоидов. Так у наркомана в состоянии абстиненции возникает симптомокомплекс с выраженным болевым синдромом. Ослабить функцию антиноцицептивной системы могут также депрессия, стресс, в том числе иммобилизационный.

### Нейрофизиология боли

Боль – рефлекторный процесс, поэтому включает все основные звенья рефлекторной дуги: рецепторный аппарат, болевые проводники, образования спинного и головного мозга, медиаторы, осуществляющие передачу болевых импульсов.

Рецепторный аппарат. По данному вопросу на сегодня не существует единой точки зрения. Первую научно обоснованную концепцию боли предложил М. Frey (1895). Его теория специфичности подразумевает существование специфических болевых рецепторов (ноцицепторов) и специфических афферентных болевых путей. Альтернативой данной точки зрения явилась теория интенсивности, впервые сформулированная А. Гольдштейдером (1894), согласно которой специальных болевых рецепторов не существует, а главное значение для формирования боли имеет интенсивность раздражения. Боль возникает, когда низкопороговые механо- и терморекцепторы стимулируются с интенсивностью, превосходящей определенный критический уровень. Концепция, объединяющая теорию специфичности и теорию интенсивности, была предложена С.В. Ревенко с соавт. (1992). В соответствии с ней в организме имеются специализированные ноцицептивные нейроны с С-аксонами. Их кожные окончания возбуждаются на низких частотах (менее 2 Гц) разнообразными неболевыми стимулами, а предъявление ноцицептивных стимулов ведет к высокочастотному возбуждению (свыше 2 Гц). На основе этих представлений авторами была выдвинута новая идея местного обезболивания – подавление высокочастотных разрядов ноцицепторов при сохранении низкочастотных, т. е. при сохранении тактильной чувствительности.

Разновидностью теории интенсивности явилась теория паттерна (Weddell G., 1955; Sinclair D.C., 1955), согласно которой все виды кожной чувствительности являются результатом пространственных и временных паттернов импульсов, а паттерн, типичный для боли, возникает при сильном раздражении неспецифических рецепторов.

Как бы там ни было, по мнению большинства авторов, ноцицепторы обладают, по крайней мере, двумя общими свойствами: а) являются высокопороговыми образованиями, то есть их возбуждение возникает при действии раздражителя большой силы; б) порог возбуждения ноцицепторов, хотя и высок, но изменчив. У человека его величина зависит от наследственных особенностей, в том числе свойств личности, эмоционального и соматического состояния, погодных и климатических условий, действия предшествующих факторов. Кроме того, величина порога чувствительности ноцицепторов различной локализации различна. Так ноцицепторы внутренних органов (миокард, паренхиматозные органы) имеют высокий порог. Ноцицепторы кожи, синовиальных оболочек, надкостницы, плевры, брюшины, слизистой глаза, пульпы, наружных половых органов имеют низкий порог, а в ткани мозга и

в костной ткани болевые рецепторы, как полагают, вовсе отсутствуют. Механизм возбуждения болевых рецепторов связывают с повышением проницаемости их мембран под действием аллогенных факторов, что увеличивает вход натрия с развитием процесса деполяризации, следствием чего и является возникновение болевого импульса.

Проводниковые и центральные болевые образования. В передаче болевых импульсов и формировании боли принимают участие нервные проводники, подкорковые образования и кора мозга. По современным представлениям, болевые импульсы поступают по тонким миелинизированным (А-дельта) и тонким немиелинизированным С-волоконкам. А-дельта волокна формируют так называемую первичную боль, осуществляют быстрое проведение (4–30 м/с) импульсов преимущественно тактильной и глубокой чувствительности. С-волокна формируют вторичную боль, являются медленнопроводящими (0,4–2,0 м/с). Первичные болевые волокна (афференты) заканчиваются в ядре мозгового пути тройничного нерва и в основании задних рогов серого вещества спинного мозга. Отсюда берет начало спиноталамический путь (антеролатеральная система). Его функция – передача сигналов болевой и температурной чувствительности. 1-й нейрон (условно) лежит в спинномозговом ганглии, 2-й нейрон – в задних рогах спинного мозга, 3-й – в ядрах таламуса.

Определенную роль в формировании боли играет и так называемая лемнисковая система, представленная толстыми волокнами. Ее функция – передача ощущения передвижения, прикосновения (глубокое проприорецептивное чувство). Первый нейрон этой системы расположен в спинномозговом ганглии, второй – в клиновидных ядрах продолговатого мозга (той же стороны). От ядер Голя и Бурдаха начинается лемнисковая петля (перекрест), которая заканчивается в ядрах таламуса.

Кроме заднего таламуса в формировании боли участвуют и другие центральные образования: гипоталамус, лимбические структуры, ретикулярная формация и, наконец, передний отдел коры (соматосенсорная зона S1 и S2).

**Медиаторы боли.** Существует ряд химических веществ, которые в большей или меньшей степени участвуют в механизмах формирования ноцицептивного раздражения на разных уровнях болевого проведения, а также на уровне нисходящего контроля интенсивности боли.

На уровне рецепторов возбуждающим действием обладают гистамин, серотонин, ацетилхолин, простагландины; на уровне первичных афферентов усиливает проведение импульсов субстанция Р, а тормозят его нейротензин, холецистокинин, норадреналин, серотонин, ГАМК, глицин. На уровне задних рогов спинного мозга усиливают проведение импульсов глутамат, вещество Р, холецистокинин, нейротензин, тормозят – ГАМК, серотонин, дофамин, соматостатин, норадреналин, энкефалин, ацетилхолин.

### **Антиноцицептивная система**

Антиноцицептивная система имеет свое морфологическое строение, физиологические и биохимические механизмы. Для ее нормального функционирования необходим постоянный приток афферентной информации. Антиноцицептивная система представлена сегментарным и центральным уровнями контроля, а также гуморальными механизмами (опиоидная, моноаминергическая и холин-ГАМК-ергическая системы).

**Опиатные механизмы обезболивания.** В организме образуются вещества, способные обеспечивать аналгезию – эндогенные опиаты: эндорфины и энкефалины. Эти соединения образуются при расщеплении В-липотропина (гормона гипофиза) и отличаются друг от друга молекулярной массой. Энкефалины являются олигопептидами, а у эндорфинов молекулярная масса больше, они имеют в своем составе молекулы энкефалина. Эндорфины содержатся в основном в гипоталамусе, при необходимости выделяются в спинномозговую жидкость и плазму, что позволяет им контактировать с опиатными рецепторами, расположенными на всех уровнях ноцицептивной системы, включая периферические рецепторы. Эндорфины представлены фракциями  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Энкефалины, наоборот, широко локализованы в ЦНС (в задних рогах спинного мозга, ретикулярной формации, ядрах гипоталамуса и даже во фронтальной коре), связываются с опиатными рецепторами прямо, местно, а не через кровь или спинномозговую жидкость, представлены фракциями *meth* и *ley*.

**Адренергические механизмы обезболивания** реализуются с участием норадреналина, дофамина и серотонина. Норадреналин тормозит проведение болевых импульсов на уровне спинного мозга и ствола, ретикулярной формации. При сильном болевом воздействии происходит активация центральных адренергических структур и формируется аналгезия с подавлением эмоционально-поведенческих и гемодинамических проявлений боли. Гемодинамические сдвиги при боли (повышение АД) включают болеутоляющие механизмы за счет прямого барорецепторного влияния. Активация дофаминовой системы усиливает морфиновую анестезию. При болевом воздействии и стрессе резко активизируется симпатoadреналовая система, мобилизуются тропные гормоны, в частности  $\beta$ -липотропин, вследствие чего эндорфины попадают в спинномозговую жидкость, взаимодействуют с опиатными рецепторами на разных уровнях и вызывают аналгезию. Другими гормональными продуктами, оказывающими аналгетический эффект без активации опиатной системы, являются вазопрессин, ангиотензин, окситоцин, соматостатин, нейротензин (в 100-1000 раз сильнее энкефалинов).

Косвенным доказательством роли серотонина в реализации антиноцицептивных механизмов является существование так называемой серотониновой головной боли. Перед приступом боли регистрируется избыток серотонина в плазме с развитием вазоконстрикции, что ведет к усиленному выведению

его с мочой в неизмененном виде и распаду под влиянием МАО. Следствием этого является снижение содержания серотонина в плазме и в мозговых структурах антиноцицептивной системы, возникновение боли.

*Холинергические механизмы* обезболивания реализуются через накопление ацетилхолина вследствие активации холинергической системы, что усиливает морфиновую анальгезию. Есть предположение, что ацетилхолин, связываясь с М-холинорецепторами, стимулирует высвобождение опиоидных пептидов.

*ГАМК-ергические механизмы* обезболивания обеспечиваются  $\gamma$ -аминомасляной кислотой, которая подавляет эмоционально-поведенческие реакции на боль. Боль, активируя ГАМК и ГАМК-ергическую передачу, обеспечивает адаптацию к болевому стрессу. Известно, что эффект наркотических анальгетиков более выражен при сочетании их с ГАМК-позитивными препаратами (баклофен, депакин).

*Сегментарный контроль* осуществляется на уровне задних рогов спинного мозга, согласно воротной теории Melzak R., Wall P. (1965). В роли «ворот» выступает желатинозная субстанция (S.G.), клетки которой тормозят болевоспринимающие нейроны (Т-клетки – от англ. transmission). Принцип работы «ворот» заключается в том, что если преобладает афферентная импульсация по толстым волокнам лемнисковой системы, то происходит возбуждение нейронов S.G., тормозящих активность Т-клеток, а значит, подавление чувства боли. Если преобладает афферентная импульсация по тонким волокнам антеролатеральной системы, то происходит торможение нейронов S.G., снимается их тормозящее влияние на Т-клетки, боль усиливается. Иными словами, восприятие интенсивности боли – результат баланса входной активности толстых и тонких волокон, подтверждением чему может служить факт уменьшения боли при поглаживании, растирании ушибленного места, когда преобладает поступление импульсов по толстым волокнам, а также анальгезирующий эффект методов рефлексотерапии, например, акупунктуры.

*Надсегментарный (центральный) контроль* обеспечивается влиянием на спинной мозг различных структур головного мозга. Так, при активации ядер гипоталамуса, ядра шва ствола мозга, центрального серого околоводопроводного вещества, гигантоклеточного ядра наступает мощная анальгезия, а их разрушение усиливает боль. Роль соматосенсорной зоны коры в антиноцицепции заключается в подавлении защитных и соматовегетативных рефлексов на боль.

### **Обезболивание**

В современной медицинской практике для облегчения или снятия боли используются следующие методы:

- 1) психологические;
- 2) физические;

- 3) хирургические;
- 4) фармакологические.

*Психологические методы* направлены на снятие напряжения, чувства страха, беспокойности больного, которые, как известно, понижают болевой порог. Врач добивается этого проведением беседы с больным, введением плацебо, путем аутотренинга, расслабляя больного. Для обезболивания используется гипнотическое внушение. Интересно, что у людей, находящихся в состоянии гипнотического сна, внушение боли, как и реальное болевое раздражение (укол кожи иглой), вызывает на ЭЭГ реакцию десинхронизации.

Указанные выше сравнительно простые процедуры, вероятно, усиливают выброс энкефалинов в спинномозговую жидкость и образование эндорфинов, которые, блокируя проведение болевых импульсов, уменьшают или полностью прекращают болевое ощущение.

В последние годы, особенно для лечения головных и шейных болей, обусловленных повышенным напряжением мышц, используют метод биологической обратной связи, который заключается в том, что после прохождения специального курса больные могут произвольно вызывать расслабление мышц, добиваясь таким образом снятия стресса и уменьшения боли.

*Хирургические методы.* Хирургическое вмешательство уменьшает, а нередко и полностью устраняет боль. Например, удаление гнойника, репозиция отломков, вправление кости, шинирование конечности, удаление вросшего ногтя, удаление камней желчного пузыря, мочеочника, аппендэктомия, декомпрессия спинномозговых корешков при радикулитах и т. д.

У больных с травматическими невритами, невромами, ампутированными фантомными болями иссекают рубцы, невромы, производят реампутацию. При болях с вовлечением вегетативных образований осуществляется десимпатизация, ганглиэктомия.

Уменьшение или исчезновение боли после проведения хирургических вмешательств связано с устранением причин, приводящих к поступлению ноцицептивной информации в головной мозг и формированию боли.

Общим правилом, особенно в хирургии, является обязательное первоначальное установление причины боли и только в последующем использование обезболивающих средств. Это связано с тем, что, например, при прободной язве, гнойном перфоративном аппендиците назначение анальгетиков притупляет бдительность больного и врача, может привести к развитию перитонита и даже смерти больного. *Нейрохирургическое обезболивание* заключается в прекращении передачи болевой информации или стимуляции нисходящих анальгетических влияний через вживленные электроды в область центрального серого околоспинального вещества и ядер шва. Например, при фантомных болях нейрохирурги практикуют стереотаксические операции по разрушению таламических ядер заднего вентрального, дорзомедиального,

срединного центра, а также разрыв болевой системы на уровне других участков I-III нейронов. Это шейно-грудная спиноталамическая хордотомия, перидуральная анестезия. Тем не менее, анализируя недостатки в обезболивании, Б.В. Петровский указывает на редкое использование нейрохирургических методов коррекции боли, особенно у больных с нестерпимыми болями, типа антеролатеральной хордотомии, спинальной комиссуротомии, алкоголизации гипофиза, операций невролиза.

*Физические методы обезбоживания.* Физическими методами обезбоживания являются чрескожная электростимуляция, физиотерапевтические методы – ультразвук, электрофорез, диадинамические токи. Следует отметить, что при этом за счет длительного и слабого раздражения низкопороговых рецепторов и проведения импульсов по толстым миелиновым волокнам усиливается образование энкефалинов в желатинозной субстанции спинного мозга и эндорфинов в области центрального серого околоспинального вещества, ядер шва, таламуса. Нельзя не учитывать и возможное влияние серотонина, которому принадлежит важная роль в нисходящих антиноцицептивных влияниях, так как при разрушении центрального серого околоспинального вещества, дорзомедиальных ядер гипоталамуса акупунктура неэффективна. За счет образования энкефалинов и серотонина блокируется проведение болевых импульсов, а также снимается длительное возбуждение и напряжение. При акупунктурной аналгезии у человека обнаружено повышение в ликворе и плазме крови уровня энкефалинов и серотонина в ядрах шва и спинномозговой жидкости. Акупунктура первично возбуждает нейроны гипоталамуса, с последующей активацией опиоидов дорзомедиального отдела гипоталамуса и центрального серого околоспинального вещества, что сопровождается поступлением их в спинномозговую жидкость и кровь и блокадой проведения болевых импульсов на участках их переключения, начиная от задних рогов спинного мозга и заканчивая корой больших полушарий.

Таким образом, при акупунктуре и, вероятно, при других физических воздействиях процесс обезбоживания обусловлен стимуляцией опиоидного и адренергического механизмов, а также стимуляцией нисходящих тормозных влияний, ибо при удалении гипофиза акупунктурная аналгезия не развивается. Причем, чем длительней акупунктура, тем более доминирующее значение в аналгезии приобретают серотонинергические механизмы. Эффективность чрескожной электрической стимуляции при острой посттравматической и послеоперационной боли, таких болевых синдромах, как цефалгия, мигрень, корешковые боли, составляет 80%, а при хронической боли положительный эффект отмечен у 25% больных.

Установлено, что у экспериментальных животных и беременных женщин с угрожающим выкидышем электрическое раздражение биологической точки ВМ-147 сопровождалось у экспериментальных животных улучшением



кровообращения в матке, что проявлялось улучшением микроциркуляции и формированием гиперемии, а у женщин – уменьшением или полным исчезновением болей и появлением ощущения комфорта. Вероятно, образование энкефалинов и эндорфинов не только блокирует проведение боли, но и, понижая возбудимость симпатoadренальной системы, реализует свои эффекты на уровне микроциркуляции, улучшая кровообращение в органе и, таким образом, нивелируя гипоксию и повреждение клеток матки.

Таким образом, обезболивание при акупунктурном электрическом раздражении связано не только с образованием энкефалинов, эндорфинов, серотонина, но и, как следствие, с нормализацией и улучшением кровообращения в органе – источнике боли. Применением чрескожной электростимуляции удается сохранить беременность и добиться рождения здоровых детей у 93,7% женщин с привычным невынашиванием беременности.

Снятие боли может осуществляться методом центральной аналгезии, получаемой с помощью электронаркоза. Импульсные токи при центральной аналгезии, применяемые при электронаркозе, замедляют проведение нервных импульсов в лобных долях головного мозга, уменьшают активность эмоциональных зон лимбической системы и гипоталамической области.

В настоящее время при хронических труднопереносимых болях широко используется для обезболивания электростимуляция через электроды, вживленные в область центрального серого околоспинального вещества, ядра шва и другие образования мозга с включением серотонинергического механизма аналгезии.

*Фармакологические методы обезболивания.* Фармакологические препараты могут влиять на боль, действуя на различных уровнях нервной системы – рецепторном, проводниковом, на уровне заднего рога спинного мозга, ствола мозга, коры больших полушарий.

*Другие методы обезболивания.* Другие методы обезболивания включают улучшение качества жизни (формирование здорового, активного образа жизни).

### 11.3. Опухоли нервной системы

Опухоли нервной системы отличаются большим разнообразием, так как возникают из разных элементов нервной системы: центральной, вегетативной, периферической, а также входящих в состав этой системы мезенхимальных элементов. Они могут быть более или менее зрелые, т. е. доброкачественные и злокачественные. Однако, локализуясь в головном или спинном мозге, они по существу всегда являются злокачественными, так как даже при медленном росте оказывают давление на жизненно важные центры и вызывают нарушения их функций. Опухоли ЦНС подразделяются на нейроэктодермальные и менингососудистые.

### Нейроэктодермальные опухоли

Нейроэктодермальные (нейроэпителиальные) опухоли головного и спинного мозга построены из производных нейроэктодермы. Они чаще, чем опухоли других органов, имеют дизонтогенетическое происхождение, т. е. развиваются из остаточных скоплений клеток-предшественников зрелых элементов ЦНС, и их гистогенетическая принадлежность иногда устанавливается с большим трудом. Чаще клеточный состав опухолей соответствует определенным фазам развития нейрональных и глиальных элементов нервной системы. Среди нейроэктодермальных опухолей выделяют: астроцитарные; олигодендроглиальные; эпендимальные и опухоли хориоидного эпителия; нейрональные; низкодифференцированные и эмбриональные. Злокачественные нейроэктодермальные опухоли метастазируют, как правило, в пределах полости черепа и крайне редко – во внутренние органы.

### Астроцитарные опухоли

Астроцитарные опухоли (глиомы) составляют около 50% от всех опухолей нервной системы.

Выделяют две категории астроцитарных опухолей – диффузные и узловые.

Диффузные астроцитомы характеризуются инфильтративным ростом, их преимущественная локализация – полушария большого мозга и его ствол, реже мозжечок и спинной мозг. Эти опухоли подразделяются на несколько разновидностей в зависимости от степени злокачественности: *диффузную астроцитому и олигодендроглиому (грейд ВОЗ II)*, состоящие из опухолевых астроцитов (фибриллярных, протоплазматических или тучных) и олигодендрцитов, полиморфизм клеток и ядер в таких опухолях не выражен, митозы отсутствуют (рис. 49, цв. вкл.); *анапластическую астроцитому и анапластическую олигодендроглиому (грейд ВОЗ III)*, характеризующиеся повышением клеточной плотности, полиморфизмом и гиперхроматозом ядер и митозами; *глиобластому*, характеризующуюся высокой митотической активностью, множественными очагами некроза, «псевдопалисадным» расположением ядер опухолевых клеток по краям очагов некроза, артериовенозными шунтами, бластоматозной пролиферацией эндотелия и клеток наружной оболочки опухолевых сосудов (рис. 50, цв. вкл.). Диффузные астроцитомы примерно в 70% случаев подвержены прогрессии в более злокачественные варианты. Выделяют также смешанные опухоли: олигоастроцитому и ее анапластический вариант.

Узловые астроцитомы характеризуются экспансивным ростом, их делят на следующие гистологические варианты.

*Пилоидная астроцитома* – наблюдают преимущественно у детей, они часто локализуются в мозжечке, хиазме и диэнцефальной области, реже в стволе головного мозга, височных долях, подкорковых структурах. Для них характерно образование кист. Опухоль бифазная, состоит из клеток вы-

тянутой формы с обилием глиальных волокон, тела и отростки опухолевых клеток подвержены розенталевской дистрофии, и отросчатых клеток звездчатой формы, формирующих микрокистозные участки, розенталевская дегенерация волокон в которых определяется в виде гранулярных телец. Малингизируются редко.

*Плеоморфная ксантоастроцитома* встречается редко, преимущественно у лиц молодого возраста. Опухоль локализуется в коре и подлежащем белом веществе и прорастает в мягкую мозговую оболочку, часто содержит крупные кисты. Характеризуется резко выраженным полиморфизмом клеток и ядер, гигантскими многоядерными клетками и очагами ксантоматоза.

*Субэпендимарная гигантоклеточная астроцитома* локализуется в боковых желудочках головного мозга, развивается из астроцитов субэпендимальной зоны и характерна для туберозного склероза. Эта опухоль состоит из крупных полиморфных астроцитов с большим количеством цитоплазмы.

### **Олигодендроглиальные опухоли**

Олигодендроглиомы составляют около 5% от всех опухолей центральной нервной системы. Они локализуются в полушариях большого мозга, до 50% случаев в лобных долях. Выделяют *зрелую* и *анапластическую* олигодендроглиому. Отличительной чертой этой группы опухолей являются петрификации, нередко крупные, выявляемые рентгенологически. Типичным признаком считают «сотовидную» структуру опухолевых клеток, которую им придают светлые перинуклеарные ободки. При *анапластическом* варианте наблюдают большую плотность клеток, многочисленные митозы и пролиферацию эндотелия опухолевых сосудов. Нередко олигодендроглиомы считают компонентом смешанных опухолей.

Олигодендроглиома имеет вид очага однородной серо-розовой ткани. Построена из небольших круглых или веретенообразных клеток, характерны мелкие кисты и отложения извести. Олигодендроглиобластома (злокачественная олигодендроглиома) отличается клеточным полиморфизмом, обилием патологических митозов, появлением очагов некроза.

### **Эпендимальные опухоли**

Эпендимальные опухоли составляют примерно 6% от всех новообразований ЦНС. Чаще всего эти опухоли локализуются в боковых и IV желудочках головного мозга, а также интрамедуллярно и в области конского хвоста. Эпендимомы подразделяют на несколько гистологических вариантов: *классический*, *светлоклеточный* и *миксопапиллярный*. Последний вариант характерен для эпендимом, локализующихся в области конского хвоста. Отличительный гистологический признак – истинные эпендимальные розетки и периваскулярные псевдорозетки. *Анапластический* вариант отличается высокой митотической активностью, пролиферацией эндотелия сосудов и

очаговыми некрозами. *Субэпендимома* (субэпендимальная астроцитома) – доброкачественная опухоль, сочетающая в своей структуре гистологические признаки эпендимомы и астроцитомы.

### **Эмбриональные нейроэктодермальные опухоли**

Такие опухоли считаются злокачественными, проявляющими тенденцию к имплантационному метастазированию по путям циркуляции спинномозговой жидкости в головном и спинном мозге. К этому виду опухолей относят следующие. *Медуллоэпителиомы* – опухоли раннего детского возраста (до 5 лет), локализующиеся в полушариях головного мозга. Опухоль состоит из тубулярных структур, выстланных эмбриональным медулярным эпителием, среди которых нередко видны участки хрящевой и мышечной тканей. *Полушарная нейробластома* и *ганглионейробластома* по строению аналогичны опухолям периферической нервной системы. *Эпендимобластома* локализуется в полушариях головного мозга, встречается у детей в возрасте до 5 лет. В отличие от анапластических эпендимом, состоит из скоплений истинных эпендимальных розеток. *Медуллобластома* – эмбриональная опухоль мозжечка, составляющая до 20% опухолей ЦНС у детей, наблюдают и у взрослых. Локализация опухоли – червь и полушария мозжечка, нередко с прорастанием в полость IV желудочка и его латеральные карманы. Медуллобластомы делят на два варианта: «классический», содержащий розетки Хомера-Райта и колоннарные структуры; десмопластический, состоящий из соединительной ткани и зон нейрональной дифференцировки («бледных островков»). Метастазы медуллобластомы по системе циркуляции спинномозговой жидкости отмечают в 40-60% случаев.

Среди этих опухолей к доброкачественным относятся эпендимома и хориоидная папиллома, а к злокачественным – эпендимобластома и хориоидкарцинома.

Эпендимома – глиома, связанная с эпендимой желудочков мозга. Она имеет вид интра- или экстравентрикулярного узла, нередко с кистами и фокусами некроза. Типичны скопления уни- или биполярных клеток вокруг сосудов (псевдорозетки) и полости, выстланные эпителием (истинные розетки).

Эпендимобластома – злокачественный вариант эпендимомы (злокачественная эпендимома). Отличается выраженным клеточным атипизмом. У взрослых людей может напоминать глиобластому, а у детей – медуллобластому. Растет быстро, инфильтрируя окружающие ткани и давая метастазы по ликворной системе.

Хориоидная папиллома (хориоидпапиллома) – папиллома из эпителия сосудистого сплетения мозга. Имеет вид ворсинчатого узла в полости желудочков мозга, состоит из многочисленных ворсинчатых разрастаний эпителиальных клеток кубической или призматической формы.

Хориоидкарцинома (злокачественная хориоидная папиллома) имеет вид узла, располагается в желудочках, связана с сосудистым сплетением. Постро-

ена из анаплазированных покровных клеток сосудистого сплетения (папиллярный рак). Встречается редко.

### **Опухоли сосудистых сплетений желудочков**

*Хориоидпапиллома* и *хориоидкарцинома* составляют в среднем 1,5% от всех новообразований ЦНС. *Хориоидпапилломы* имеют структуру, типичную для сосудистого сплетения в норме. Для *хориоидкарцином*, встречающихся преимущественно у детей 1-го десятилетия жизни и чаще локализующихся супратенториально, характерны утрата папиллярных структур и солидные клеточные поля с высокой митотической активностью. Хориоидкарциномы склонны к метастазированию по ликворной системе.

### **Шваннома**

Шваннома исходит чаще всего из преддверно-улиткового и тройничного нервов, а в позвоночном канале локализуется преимущественно в задних корешках, может развиваться из любых периферических нервов.

Опухоль состоит из вытянутых клеток, формирующих пучковые структуры, часто с «палисадным» расположением ядер, или ретикулярные структуры. При росте за пределы позвоночного столба опухоль приобретает форму песочных часов.

### **Менингиомы**

Менингиомы занимают второе место в структуре опухолей ЦНС и составляют около 20%. Эти опухоли происходят из клеток арахноэндотелия или клеток стромы сосудистых сплетений желудочков головного мозга. Микроскопически характерны «вихреобразные» структуры, образованные опухолевыми клетками.

Их делят на доброкачественные (менинготелиоматозный, фибробластический, переходный и другие варианты), атипические (с митотической активностью) и анапластические (с множественными митозами и некрозами), иногда врастают в ткань головного мозга.

### **Краниофарингиома**

Доброкачественная дизэмбриогенетическая опухоль, локализуется в области зрительного перекреста – турецкого седла и полости III желудочка, нередко распространяется по нижней поверхности головного мозга. Клетки опухоли могут подвергаться кератоидной дегенерации, характерны отложения солей кальция в строме и её оссификация, образование кист. Выделяют адамантинотоматозный и папилломатозный варианты, для которых кератинизация и обызвествление нехарактерны. Опухоль может врастать в диэнцефалическую область. К нейрональным опухолям относят ганглионеврому (ганглиоцитому), ганглионейробластому (злокачественная ганглиоцитому) и нейробластому.

**Ганглионеврома (ганглиоцитомы)**

Редкая доброкачественная опухоль, локализуется в области дна III желудочка, реже – в полушариях большого мозга. Построена из зрелых ганглиозных клеток, их скопления разделены пучками глиальной стромы.

**Ганглионейробластома**

Злокачественный аналог ганглионевромы (злокачественная ганглиоцитомы) – чрезвычайно редкая опухоль ЦНС. Отличается клеточным полиморфизмом, подобна злокачественной глиоме.

Нейробластома – редкая высокозлокачественная опухоль мозга, встречается у детей. Построена из крупных клеток с пузырьковидным ядром, многочисленными митозами; клетки растут в виде синцития, много тонкостенных сосудов (рис. 51, цв. вкл.).

## ГЛАВА 12. ЭНДОКРИНОПАТИИ

### 12.1. Причины расстройств эндокринного звена систем регуляции организма

#### 12.2. Основные формы эндокринопатий

#### 12.3. Нарушения функций эндокринной системы

#### 12.4. Подходы к лечению нарушений эндокринной системы.

#### 12.5. Опухоли органов эндокринной системы

### 12.1. Причины расстройств эндокринного звена систем регуляции организма

Эндокринное звено систем регуляции организма находится под постоянным контролем и находится в непрерывной взаимосвязи с высшими нервными центрами, в том числе на уровнях коры больших полушарий, подкорковых структур и гипоталамуса. Поэтому нарушения внутрицентральных отношений на любом уровне центральной нервной системы могут вызывать патогенные сдвиги эндокринной регуляции (рис. 52).

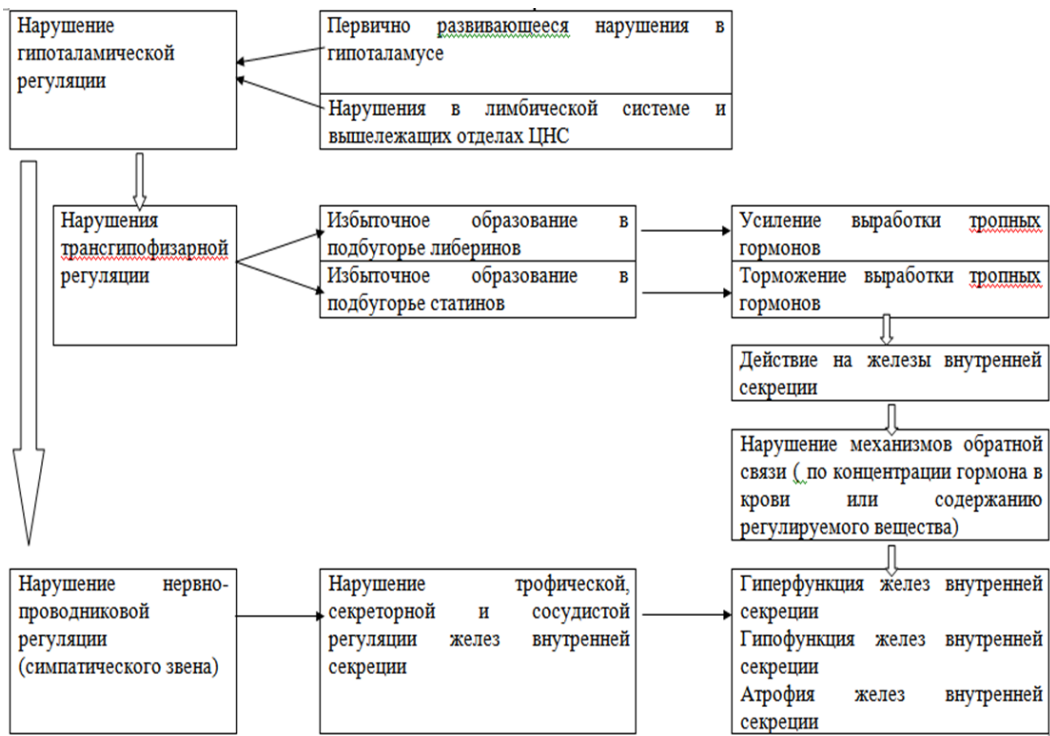


Рис. 52. Нарушение центральных механизмов эндокринной регуляции.

Известно, что неврозы, психозы, хронический отрицательный эмоциональный стресс нарушают функции половых желез, щитовидной железы и вызыва-

ют другие эндокринопатии. Почти всегда в патогенез эндокринопатий такого происхождения вовлечены лимбическая система и гипоталамические центры.

Непосредственной причиной расстройств эндокринного звена систем регуляции организма на уровне гипоталамуса и гипофиза является недостаточное или избыточное образование либеринов, статинов, тропных гормонов, что приводит к нарушениям функций периферических эндокринных желез (рис. 53). При этом могут возникать нарушения регуляции секреции гормонов в соответствии с принципом отрицательной обратной связи, в результате которых изменения концентрации гормонов периферических желез в циркулирующей крови не оказывают нормального влияния на секрецию рилизинг-факторов и тропинов (гормонов аденогипофиза).



Рис. 53. Нарушение периферических механизмов эндокринной регуляции.

Падение роста секреции гормона периферической железы в ответ на действие тропина аденогипофиза может быть обусловлено патологическими изменениями клеток периферической железы. При аномальных изменениях периферических желез секреция их гормонов может длительно находиться на патологически низком уровне, что обуславливает хроническое возрастание секреции тропина. Так как спектр эффектов тропинов не ограничивается лишь влиянием на секрецию гормонов периферических желез, то избыточное высвобождение тропных гормонов аденогипофиза может быть причиной болезней, расстройств гомеостаза и обмена веществ.



Эндокринопатии могут быть следствием патологически высокого уровня секреции тропина, несмотря на нормальную секрецию и концентрацию в циркулирующей крови гормона периферической железы, что также представляет собой нарушение регуляции секреции гормонов по принципу обратной связи.

Возникновение опухолей периферических желез, их гиперплазия обуславливают соответствующие расстройства эндокринной регуляции при патологически низком уровне секреции тропинов аденогипофизом.

Аномалии эндокринного звена системной регуляции могут представлять собой результат мутаций генов гормонов, а также протеинов, составляющих их рецепторы, а также генов-ферментов, участвующих в синтезе и катаболизме гормонов. Генетический фактор предрасположенности к эндокринопатиям может реализовать себя на полигенной основе. Аутоиммунное поражение рецепторов, гормонов также могут быть непосредственными причинами эндокринопатий. Так, например, патогенная и закрепившаяся в ряду поколений мутация генов рецепторов тиреотропина обуславливает их аутоиммунное поражение. При этом образование антител к рецептору тиреотропина воспроизводит постоянное (а значит аномально интенсивное) влияние тропного гормона на периферическую железу, что лежит в основе тиреотоксикоза при диффузном токсическом зобе.

Для расстройств эндокринной системы (*эндокринопатий*), характерно нарушение дифференцировки, деления, созревания, питания, роста клеток и межклеточных структур, метаболических, структурных и физиологических процессов, происходящих в организме, патология устойчивой и мобильной регуляции координации, интеграции и согласованности в деятельности различных уровней организации организма, а также нарушение постоянства внутренней среды, адаптации, резистентности, жизнедеятельности, работоспособности, продолжительности жизни организма, воспроизводства и структурность организма и его составных частей.

Расстройства эндокринной системы приводят к нарушениям деятельности регуляторных (нервной, иммунной, гуморальной и др.) и исполнительных (кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения и др.) систем. Причинами нарушения секреции гормонов и изменения их эффектов на клетки-мишени являются расстройства синтеза и депонирования гормонов, нарушение транспорта гормонов до клеток-эффекторов с кровью и в межклеточных пространствах, нарушения взаимодействия гормонов с клеточными рецепторами, нарушение или полное прекращение передачи информации клетке-мишени секреторией гормона, гиперактивация клетки.

## 12.2. Основные формы эндокринопатий

Различают следующие *основные формы эндокринопатий*.

По объему и соотношению количества-качества гормональной активности – гипо-, гипер- и дисфункции эндокринной системы.

По наличию патологического процесса – первичные и вторичные.

По степени компенсации – компенсированные и некомпенсированные.

По степени развития – острые и хронические.

По степени выраженности – частичную, тотальную.

По степени тяжести – легкой, средней и тяжелой степени тяжести.

В зависимости от стадии развития организма – препубертатные, пубертатные, постпубертатные, климактерические, сенильные.

В зависимости от особенности воздействия на клетки-мишени – абсолютные и относительные;

В зависимости от наследственного фактора – наследственные и приобретенные (внутриутробно и в постнатальном периоде).

В зависимости от обратимости процесса – обратимые и необратимые;

Этиологические факторы, вызывающие развитие эндокринопатий, могут быть:

- психоэмоциональные – интенсивные и длительно действующие, а также имеющие отрицательное биологическое значение стресс-факторы;
- факторы физической природы – механическая, радиационная, тепловая и др. травматизация различных структур ЦНС и самих органов внутренней секреции;
- биологические факторы – биотоксические, инфекционные;
- химические – факторы токсической природы;
- алиментарные факторы – недостаток аминокислот, холестерина, витаминов, микроэлементов, кислорода, необходимых для синтеза гормонов, макроэргов.

Этиологические факторы оказывают прямое и опосредованное действие на эндокринную систему (на генетическом уровне, посредством изменения регуляции центральных и периферических вегетативных и соматических нервных образований, через иммунную систему, а также через системы: кровообращения, дыхания, пищеварения, выделения).

### 12.3. Нарушения функций эндокринной системы

Расстройства эндокринной системы, особенности их течения и исхода зависят от исходного состояния организма, характера регуляции со стороны ЦНС, наличия заболеваний.

В зависимости от уровня организации эндокринной системы патогенетические пути могут быть представлены:

- Нарушением центральных механизмов регуляции функций железы внутренней секреции (расстройства механизмов регуляция деятельности гипоталамуса и гипофиза).
- Наличием патологических процессов в железе (звеньев синтеза и инкреции гормонов).

- Нарушением внежелезистых механизмов (звеньев транспорта, элиминации, метаболизма, выделения гормонов, а также эффекторного звена).

### **Нарушения центральных механизмов регуляции функций железы внутренней секреции**

В основе расстройств лежат нарушения механизмов регуляция деятельности гипоталамуса и гипофиза с участием прямых и обратных, положительных и отрицательных связей.

Начальным механизмом является появление патологического процесса первичного и (или) вторичного в центрах гипоталамуса или в различных отделах ЦНС, связанных между собой нервно-проводниковыми и гуморально-гормональными связями.

Эти нарушения заключаются в расстройстве деятельности нейросекреторных ядер гипоталамуса, синтезирующих либерины и статины, а также пептидных гормонов (вазопрессина, окситоцина). Кроме того, могут быть изменения чувствительности клеток аденогипофиза к либерином, статинам и вазопрессину, что приводит к нарушению образования гормонов (АКТГ и др.).

Ведущим механизмом расстройств регуляции эндокринных желез считают гуморальный, а нервно-проводниковый механизм регуляции является второстепенным.

Расстройства механизмов обратной (отрицательной и положительной) связи присутствуют на уровне звена регуляции гипоталамусом и гипофизом, а также на железистом уровне.

### **Наличие патологических процессов в железе**

Эндокринные нарушения, вызванные развитием патологических процессов непосредственно в железе внутренней секреции, обусловлены прямым или опосредованным (через гипоталамус и гипофиз) повреждением различными факторами (физическими, биологическими и др.) на клеточные структуры периферических желез, расстройством кровообращения, газообмена, питания и метаболизма желез, опухолевым процессом, аутоиммунной патологией, генетическими дефектами процессов биосинтеза гормонов, изменением чувствительности рецепторов клеток эндокринных желез к гормону и т.д.

### **Нарушения внежелезистых механизмов**

Эндокринопатии, протекающие с расстройствами внежелезистых механизмов, являются следствием нарушения звена транспорта гормонов, процесса выведения гормонов в биологически активной (свободной) форме или в метаболизированной (инактивированной) форме из организма (с мочой, потом, желчью и калом), а также расстройства эффекторного звена эндокринной системы (при изменении количества и чувствительности соответствующих гормональных рецепторов, нарушении взаимодействия гормона с рецепторами клеточных мембран, структур цитоплазмы и ядра, изменении количества и активности антагонистов и синергистов гормонов).

К заболеваниям, обусловленным частичным или полным поражением гипофиза (гипопитуитарный синдром), относятся:

- болезнь Симмондса (гипоталамо-гипофизарная недостаточность);
- болезнь Шихана (послеродовой гипопитуитаризм);
- гипофизарный нанизм (гипофизарная карликовость);
- гипоталамо-гипофизарное ожирение;
- адипозогенитальная дистрофия (синдром Пехкранца-Бабинского-Фрелиха);
- несахарный диабет.

Заболевания, обусловленные гиперфункцией гипофиза, развиваются чаще при наличии гормонально активных опухолей:

- гипергидропексический синдром;
- акромегалия.

### **Патология надпочечников**

Мозговым веществом надпочечников выделяются катехоламины, функциональные эффекты которых зависят от преобладания в тканях одного из типов адренорецепторов (альфа или бета). Гипофункция мозгового слоя надпочечников является одним из механизмов формирования гипотензивных состояний.

Гипокортицизм представляет собой клинический синдром, обусловленный недостаточной секрецией гормонов коры надпочечников в результате нарушения функционирования звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Выделяют парциальные, смешанные и тотальные формы гипокортицизма.

Парциальная недостаточность функционирования клубочковой, пучковой или сетчатой зон коры надпочечников возникает при наследственном или приобретенном дефекте ферментов, участвующих в биосинтезе гормонов, а также при уменьшении количества и (или) чувствительности гормональных рецепторов на мембране клетки мишени. Гипокортицизм обычно возникает при сочетании недостаточности синтеза кортизола, альдостерона и (или) андрогенов и эстрогенов.

При смешанной и тотальной формах появляется общая слабость, адинамия, снижение аппетита, тошнота, неустойчивый стул, похудание. Кожа приобретает бронзовый оттенок, особенно заметный в складках кожи, на сосках, в промежности, на белой линии живота, вокруг ногтей. Наблюдаются поражения сердечно-сосудистой системы (гипотензия, брадикардия, уменьшение мышечной массы сердца).

*Острая надпочечниковая недостаточность* возникает в результате резкого снижения или прекращении секреции кортикостероидных гормонов, как правило, в результате двустороннего повреждения коры надпочечников.

К этиологическим факторам развития острой надпочечниковой недостаточности относят травмы, кровотечения, острые инфекционные и токсиче-

ские процессы, кровоизлияния в надпочечниках, аутоиммунную патологию, тяжелую физическую нагрузку, массивную глюкокортикоидную терапию, прием большого количества антикоагулянтов.

К факторам риска острой надпочечниковой недостаточности относятся травмы и хирургические вмешательства, гиповолемия, гипотермия, острые инфекционные заболевания, протекающие с лихорадкой, системное воспаление, инфаркт миокарда, болевой синдром, астматический статус, лекарственные средства (экзогенные опиоиды, барбитураты и др.).

Патогенез острой надпочечниковой недостаточности заключается в нарушениях водно-солевого, углеводного и других видов обмена, развитии острой сердечно-сосудистой недостаточности (табл. 11). Наблюдается снижение конечных продуктов азотистого обмена, нарушаются катаболические и анаболические процессы.

Таблица 11

### Клинические проявления острой надпочечниковой недостаточности

Нарушения регуляции органов и систем	Проявления
Нервной регуляции	Коллапс, прогрессирующая адинамия, нарушение сознания, судороги
Обменные процессы	Рвота, диарея, дегидратация организма, снижение количества внеклеточной жидкости, ОЦК, снижение содержания ионов $\text{Na}^+$ в крови, увеличение содержания ионов $\text{K}^+$ в крови и клетках (особенно в миокарде), уменьшение выделения калия с мочой, нарушение углеводного обмена, гипогликемическая кома.

*Хроническая надпочечниковая недостаточность* может быть первичной при повреждении надпочечников, вторичной – при выпадении кортикотропной функции аденогипофиза и третичной при гипоталамических нарушениях.

Классификация хронической надпочечниковой недостаточности.

I. Первичная недостаточность коры надпочечников (болезнь Аддисона):

- врожденная (врожденная гипоплазия коры надпочечников, гипоальдостеронизм, адренолейкодистрофия и др.);
- приобретенная [аутоиммунный адреналит, инфекционный адреналит (туберкулез, сифилис, микозы), амилоидоз, метастазы злокачественных опухолей].

II. Вторичная недостаточность коры надпочечников:

- врожденная (изолированная недостаточность кортикотропина, гипопитуитаризм);
- приобретенная (опухоли, кровоизлияние, инфекции, аутоиммунный гипофизит).

### III. Третичная недостаточность коры надпочечников:

- врожденная (недостаточность кортиколиберина, недостаточность гипоталамуса);
- приобретенная (травматическое поражение гипоталамуса).

### IV. Нарушение рецепции стероидных гормонов.

*Первичный гипокортицизм* развивается при аутоиммунной деструкции коры надпочечников, туберкулезе, амилоидозе, системном кандидозе, сифилисе, метастазировании опухолей, ВИЧ-инфекции, кровоизлиянии в надпочечниках на фоне терапии антикоагулянтами, врожденных и/или наследственных синдромах – адренолейкодистрофия, синдром рефрактерных надпочечников, врожденная гипоплазия коры надпочечников.

Первичный гипокортицизм туберкулезной и аутоиммунной этиологии обозначают как болезнь Аддисона, когда в результате гибели тканей коры надпочечников наблюдаются нарушения водного, минерального и углеводного обмена, деятельности сердечно-сосудистой системы, развитие адинамии, гиперпигментация кожных покровов. Заболевание является следствием аутоиммунного поражения надпочечников из-за врожденной недостаточности действий клеток иммуносупрессоров, что приводит к пролиферации иммунцитов, тропных к специфическим антигенам адренокортикальных клеток.

Патогенез нарушений заключается в снижении секреции кортикостероидов: кортизола, альдостерона, а также андрогенов. Недостаток альдостерона приводит к потере натрия через почки, желудочно-кишечный тракт вызывает обезвоживание с гиповолемией, гипотензией, падение уровня почечной фильтрации. Накопление ионов калия проявляется аритмиями, миокардиодистрофией. Снижение количества кортизола является основой нарушений глюконеогенеза, происходит развитие катаболического синдрома, гипогликемических состояний, уменьшаются адаптивные возможности организма, увеличивается секреция АКТГ, что проявляется меланодермией. В результате стрессорного роста секреции глюкокортикоидов у пациентов с болезнью Аддисона окончательно падает уровень секреции гормонов коры надпочечников и развивается адреналовая кома.

Первичный гипокортицизм характеризуется утомляемостью к вечеру, похуданием, гипорексией, чередованием запоров и поносов, рвотой, снижением артериального давления. Позднее появляется пигментация кожи на разных частях тела, рубцах, сосках, складках кожи, на слизистых оболочках щек, на деснах вдоль корней зубов (при аутоиммунных поражениях надпочечников на коже могут иметься и участки депигментации), гипогликемия, депрессия, проявления психоза, частые головокружения и обмороки – ортостатический коллапс, у женщин – аменорея (табл. 12).

Таблица 12

**Признаки и патогенез болезни Аддисона**

Признаки	Звенья патогенеза
Прогрессирующие утомляемость и слабость	Гипогликемия и нарушения белкового обмена
Анорексия	Патологическое угнетение секреции нейропептида Y, связанное с низким содержанием кортизола в крови
Снижение массы тела	Гипоальдостеронизм является причиной потерь с мочой ионов натрия и воды
Тошнота, рвота, диарея, боли в области живота	Проявления желудочно-кишечной симптоматики, связанной с воздействием на систему пищеварения нарушений обменных и регуляторных процессов
Гипогликемия	Снижение уровня глюконеогенеза, интенсивности протеолиза, образования гликогена в печени, увеличение чувствительности клеток-мишеней к инсулину
Гиперпигментация	Рост секреции кортикотропина приводит к интенсификации секреции $\beta$ -липотропина и меланоцитстимулирующего гормона, что определяет изменения содержания пигментов в клетках
Витилиго	Аутоиммунная деструкция меланоцитов
Шок и артериальная гипотензия	Патологически низкий объем внеклеточной жидкости (следствие гипоальдостеронизма) Нарушение содержания ионов калия ведет к угнетению сократимости сердца и появлению сердечных аритмий Метаболический ацидоз приводит к снижению тонуса сосудов и угнетению сократимости миокарда

Вторичная недостаточность коры надпочечников возникает при первичном поражении гипофиза, следствием чего является недостаточная секреция адренкортикотропного гормона. Причинами поражения гипофиза являются травма, послеродовый некроз передней доли гипофиза, саркоидоз, гемохроматоз, опухоль или базальный менингит, гистиоцитоз, врожденная или приобретенная сосудистая патология, а также длительный прием глюкокортикоидов. Изолированная недостаточность секреции адренкортикотропного гормона, как правило, сопровождается нарушением секреции и других тропных гормонов гипофиза. Недостаточность секреции адренкортикотропного гормона приводит к атрофии пучковой и сетчатой зон коры надпочечников. Клубочковая зона и секреция минералокортикоидов подвержена влиянию в меньшей степени.

Третичная недостаточность коры надпочечников связана с нарушением функционирования гипоталамуса в результате врожденных или приобретенных заболеваний (травма, опухоли), следствием чего является недостаточность синтеза кортиколиберина.

При воздействии гормона на клетку-мишень могут возникать нарушения, приводящие к развитию эндокринопатии. Это нарушения рецепции гормона на клеткой-мишенью, нарушения в деятельности различных первичных или вторичных трансмиттеров передатчиков гормонального сигнала.

### **Патология щитовидной железы**

Диффузный токсический зоб (Базедова болезнь, болезнь Грейвса) – генетически обусловленное аутоиммунное заболевание. Патогенез болезни обусловлен наследственным дефектом супрессоров Т-лимфоцитов, что ведет к накоплению «запретных» клонов хелперов Т-лимфоцитов. В связи с этим стимулируется образование аутоантител к антигенам щитовидной железы. Уровень ТТГ чаще снижен вследствие подавления его гипофизарной продукции высокими концентрациями тиреоидных гормонов. Действие факторов, опосредуясь через периферическое кровообращение, приводит к расстройствам гемодинамики, к гипоксии и к тяжелому обменно-дистрофическому повреждению с развитием тиреотоксической кардиомиопатии.

Тиреотоксический криз – тяжелое, нередко угрожающее жизни больного осложнение диффузного токсического зоба, связанное с обострением всех его симптомов. В патогенезе криза основное значение имеют внезапное поступление в кровь больших количеств тиреоидных гормонов, усиление надпочечниковой недостаточности, активация высших отделов нервной системы, симпатoadреналовой системы.

### **Гипотиреоз**

В большинстве случаев (до 95%) заболевание обусловлено патологическим процессом в самой щитовидной железе, снижающим продукцию тиреоидных гормонов (первичный гипотиреоз). Нарушение регулирующего и стимулирующего эффекта гипоталамического релизинг-фактора (тиреолиберина) или гипофизарного ТТГ ведет соответственно к третичному и вторичному гипотиреозу. Не исключен также и периферический гипотиреоз, связанный либо с расстройством метаболизма тиреоидных гормонов на периферии (образование из Т4 не Т3, а лишь реверсивного Т3), либо со снижением чувствительности ядерных рецепторов органов и тканей к тиреоидным гормонам.

Первичный гипотиреоз наиболее часто возникает на основе хронического аутоиммунного тиреоидита. К числу других причин первичного гипотиреоза относят осложнения лечебных мероприятий (резекция железы, лечение радиоактивным йодом, лучевая терапия, применение тиреостатических средств – мерказолила, лития, длительный прием сульфаниламидных и гормональных препаратов), опухоли, острые и хронические инфекции, приводящие к деструктивным изменениям (тиреоидит, абсцесс, туберкулез, актиномикоз), аплазия и гипоплазия щитовидной железы вследствие дефектов внутриутробного развития.



Вторичный и третичный гипотиреоз развивается при воспалительных, деструктивных или травматических поражениях гипофиза и/или гипоталамуса (опухоль, кровоизлияние, некроз, хирургическая или лучевая гипофизэктомия) с недостаточным выделением ТРГ и ТТГ и последующим снижением продукции тиреоидных гормонов. Чаще вторичный гипотиреоз возникает в составе общей гипофизарной патологии и сочетается с гипогонадизмом, гипокортицизмом, избытком СТГ.

Патогенез гипотиреоза определяется уменьшением уровня тиреоидных гормонов с замедлением всех видов обмена, утилизации кислорода тканями, торможением окислительных процессов, ослаблением ферментативной активности, газообмена и основного обмена. Дефицит тиреоидных гормонов задерживает развитие ткани мозга и угнетает высшую нервную деятельность, особенно в детском возрасте.

### **Патология паращитовидных желез**

Наряду с тиреокальцитонином и активной формой витамина Д<sub>3</sub> (1,25-дихолекальциферол) паратгормон обеспечивает гомеостаз кальция и фосфора.

**Гиперпаратиреоз** – фиброзно-кистозная остео дистрофия, болезнь Реклингаузена, возникающая вследствие гиперпродукции паратгормона при гиперплазии, аденоматозе или канцероматозе паращитовидных желез. Характеризуется рассасыванием кости с новообразованием молодой, еще слабоминерализованной кости с меньшим содержанием кальция. Вследствие недостатка кальция кости делаются мягкими, под влиянием нагрузки легко ломаются (патологические переломы).

Избыточное выделение кальция почками приводит к полиурии и гипостенурии; часто формируется почечнокаменная болезнь, нефрокальциноз.

**Гипопаратиреоз Реклингаузена** недостаточность паращитовидных желез, обусловленная снижением секреции паратгормона, сопровождающаяся нарушением фосфорно-кальциевого обмена. Этиологически гипопаратиреоз бывает послеоперационный, лучевой, сосудистый, инфекционной природы, врожденный, аутоиммунный.

В патогенезе заболевания главную роль играет абсолютный или относительный дефицит паратгормона с гиперфосфатемией и гипокальциемией. Определяется нарушение всасывания в кишечнике кальция, снижение его мобилизации из костей и реабсорбции в почках. Недостаток паратгормона приводит к гипокальциемии самостоятельно или опосредованно, за счет с уменьшения синтеза в почках витамина Д<sub>3</sub>. Нарушается электролитный баланс с изменением соотношения Са-Р и Na-К.

Возникает расстройство проницаемости клеточных мембран, изменяются процессы поляризации в области синапсов. В результате возрастают нервно-мышечная возбудимость и общая вегетативная реактивность; появляются судороги.

### **Патология островкового аппарата поджелудочной железы**

**Сахарный диабет** характеризуется наличием гипергликемического синдрома и представляет собой группу клинических классов, в основе патогенеза которых лежит абсолютная или относительная инсулиновая недостаточность. Характеризуется нарушением обмена основных энергетических субстратов – прежде всего углеводов, а также белков и жиров, что сопровождается первичными или вторичными изменениями секреции контринсулярных гормонов, в т.ч. глюкагона, катехоламинов, СТГ, кортизола, или чувствительности к ним.

### **Патология половых желез**

**Первичная гипофункция яичников** характеризуется генетическими дефектами, выявляемыми воздействием различных экзогенных факторов и проявляется атрезией фолликулярного аппарата, низким уровнем продукции эстрогенов и прогестиннов.

Первичная гипофункция включает:

- дисгенезию яичников (синдром истощенных яичников – ранний климакс);
- синдром резистентных яичников;
- различные поражения яичников (химиотерапия, облучение, воспалительные заболевания, опухоли, кастрация).

Вторичная гипофункция яичников возможна при:

- функциональных нарушениях гипоталамо-гипофизарной системы (стресс, нервная анорексия, гиперпролактинемия и др.);
- изолированной гипогонадотропной гипофункции яичников;
- органических поражениях гипоталамо-гипофизарной системы (опухоль, инфекционно-воспалительные поражения, нарушение кровообращения, травмы, облучение, интоксикация, генетические дефекты).

**Гипофункция мужских половых желез** – патологическое состояние со снижением уровня андрогенов, характеризующееся недоразвитием половых органов и вторичных половых признаков, а также, как правило, бесплодием.

Первичный гипогонадизм.

#### 1. Врожденный:

- анорхизм,
- синдром Клайнфельтера,
- XX-синдром у мужчин (синдром Де ля Шапеля),
- синдром Шерешевского-Тернера у мужчин,
- синдром неполной маскулинизации.

#### 2. Приобретенный:

- инфекционно-воспалительное поражение тестикулов (орхит, эпидидимит, везикулит),
- вызванный воздействием повреждающих внешних факторов (охлаждение, перегревание, интоксикация),
- опухоли, травмы.

Вторичный гипогонадизм.

1. Врожденный:

- синдром Каллмена,
- изолированный дефицит лютеинизирующего гормона (ЛГ),
- гипофизарный нанизм,
- краниофарингиома,
- синдром Мэддока.

2. Приобретенный:

- инфекционно-воспалительные поражения гипоталамо-гипофизарной области,
- адипозогенитальная дистрофия,
- опухоли гипоталамуса и гипофиза,
- выпадение тропных функций в результате травматического или хирургического повреждения гипоталамуса и гипофиза,
- гиперпролактинемический синдром.

#### 12.4. Подходы к лечению нарушений эндокринной системы

Выделяют следующие **подходы к лечению нарушений эндокринной системы**.

Этиотропная терапия направлена на устранение или ослабление действия патогенных факторов и неблагоприятных условий (интоксикации, инфицирования, факторов алиментарного характера и др.) на эндокринные и другие органы и системы

Патогенетическая терапия направлена на устранение или ослабление патогенетических механизмов, которые определяют скорость развития и характер течения эндокринопатий.

Для этого назначают заместительную (введение гомонов при их абсолютной или относительной недостаточности), стимулирующую (введение соответствующего тропного гормона для дополнительной активизации периферической эндокринной железы), тормозящую (подавление чрезмерно повышенных функций эндокринного комплекса) или корригирующую (изменения контролируемых гормонами метаболических, структурных и физиологических процессов в нарушенных органах и системах организма) терапию.

Симптоматическая терапия способствует ослаблению или ликвидации объективных и субъективных нарушений, вызванных заболеванием, сопутствующими патологическими состояниями.

Саногенетическая терапия направлена на активизацию защитных, компенсаторно-приспособительных и восстановительных процессов организма. Могут быть использованы витамины, иммуномодуляторы, гормоны, микроэлементы и др., а также общеукрепляющие процедуры, дозированные физические нагрузки, физиотерапия.

## 12.5. Опухоли органов эндокринной системы

### Опухоли яичников

Опухоли яичников разнообразны и в зависимости от своего происхождения подразделяются на эпителиальные, опухоли стромы полового тяжа и герминогенные опухоли; они могут быть доброкачественными и злокачественными. Ниже дается описание некоторых из этих опухолей.

Серозная цистаденома – эпителиальная доброкачественная опухоль яичника, чаще односторонняя. Представляет собой кисту, иногда больших размеров, с поверхности гладкая.

На разрезе имеет белесоватый вид, состоит из одной или нескольких кист, заполненных серозной жидкостью. Кисты выстланы разнородным эпителием (иногда он напоминает трубный или цервикальный эпителий), встречаются сосочковые его разрастания; в этих случаях говорят о папиллярной цистаденоме.

Муцинозная цистаденома (псевдомуцинозная киста) – доброкачественная эпителиальная опухоль, однокамерная или многокамерная, обычно односторонняя. Она может достигать очень больших размеров и массы (до 30 кг). Кисты выстланы высоким призматическим эпителием, напоминающим эпителий кишки и сецернирующим слизь (мукоид); возможно образование сосочковых выростов эпителия в просвет кисты (сосочковая муцинозная цистаденома). В некоторых случаях стенка муцинозной кисты разрывается, ее содержимое изливается в брюшную полость, развивается псевдомиксома брюшины. При этом возможна имплантация клеток кисты по брюшине; в брюшной полости накапливается большое количество выделяемой клетками слизи.

Серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности (цистаденокарцинома) – эпителиальная злокачественная опухоль, одна из самых частых форм рака яичника.

Преобладают сосочковые разрастания анаплазированного эпителия, нередко возникают очаги солидного или аденоматозного строения.

Опухолевые клетки прорастают стенку кисты, распространяются по ее поверхности и переходят на брюшину (рис. 54, цв. вкл.).

Муцинозная карцинома (псевдомуцинозная цистаденокарцинома, рак из псевдомуцинозной кисты) – злокачественная муцинозная опухоль яичников. Состоит из многослойных пластов атипичных клеток, слизеобразующая функция которых снижается; клетки образуют железистые, солидные, криброзные структуры; характерен некроз тканей опухоли.

Текома – доброкачественная опухоль стромы полового тяжа яичника; нередко односторонняя, достигает больших размеров, плотная, желтого цвета. Чаще наблюдается в возрасте старше 50 лет. Опухоль может быть гормонально-неактивной, тогда она по строению напоминает фиброму, состоит из переплетающихся пучков веретенообразных клеток. При гормонально-активной текоме опухолевые клетки накапливают липиды, становятся округлыми, светлыми, напоминают эпителий. Они располагаются диффузно или гнездами. Между

опухолевыми клетками появляется хорошо развитая сеть капилляров. Гормонально-активная текома, продуцируя эстрогены, у девочек проявляется преждевременным созреванием, у молодых женщин – расстройством менструального цикла, у пожилых – метроррагией (нерегулярные маточные кровотечения). Возможны гиперплазия и децидуальное превращение слизистой оболочки матки.

Текома злокачественная – редко встречающаяся опухоль, характеризуется клеточным атипизмом, построена из круглых, веретенообразных и полиморфного вида клеток, напоминающих саркоматозные. Гормональная активность проявляется редко.

Гранулезоклеточная опухоль – злокачественная опухоль стромы полового тяжа яичника, чаще односторонняя, представляет собой узел с бугристой поверхностью, на разрезе серо-желтая, с очагами кровоизлияний. Источник опухолевого роста – клетки гранулезы. Основным элементом опухоли являются мелкие округлые клетки, имеющие базофильное ядро и тонкий ободок цитоплазмы. Клетки образуют трабекулярные или аденоматозные структуры. Это гормонально-активная опухоль, в крови и моче находят высокое содержание эстрогенов. Гормональное влияние проявляется гирсутизмом (повышенное оволосение), преждевременным половым созреванием, аменореей, железисто-кистозной гиперплазией эндометрия. Гранулезоклеточная опухоль злокачественная (рак) сохраняет способность к выработке эстрогенов, но клетки утрачивают свой мономорфизм, становятся полиморфными.

Встречаются комбинированные (диморфные) гранулезотеклоклеточные злокачественные опухоли.

Дисгерминома (семинома) – злокачественная герминогенная опухоль яичника. Встречается редко у девочек и женщин, иногда развивается на фоне инфантилизма.

Имеет вид довольно плотного крупного узла, возникает чаще в одном яичнике; на разрезе серая с очагами кровоизлияний. Построена из крупных клеток с центрально расположенным ядром; они образуют альвеолярные скопления, отграниченные прослойками соединительной ткани, содержащей множество лимфоцитов. Опухоль рано метастазирует в лимфатические узлы. Предполагают, что опухоль образуется из половых клеток зачатка мужской половой железы, по гистологической структуре идентична семиноме яичка.

### **Опухоли яичка**

Опухоли яичка встречаются в зависимости от характера тканевого зачатка, из которого они развиваются. В яичке различают: герминогенные опухоли, возникающие из незрелых половых клеток; опухоли из клеток гонадной стромы; опухоли, возникающие одновременно из герминогенных элементов и клеток гонадной стромы; опухоли из оболочек яичка и из ткани придатков.

Семинома – герминогенная злокачественная и наиболее часто встречающаяся опухоль яичка. Наблюдается в возрасте 40-50 лет, нередко при крипторхизме. Она состоит из одного или нескольких узлов эластической белой ткани

с очагами некроза. Представлена скоплением (тяжи и пласты) круглых, крупных, содержащих гликоген, светлых клеток; в ядрах хроматин распределен неравномерно, много атипичных митозов. Строма состоит из нежной волокнистой соединительной ткани с обширными инфильтратами из лимфоцитов, плазматических клеток, иногда эозинофилов. Первые метастазы появляются в околоаортальных и подвздошных лимфатических узлах, гематогенные метастазы – в легких, печени, почках, плевре.

Опухоль гонадной стромы может возникать из гландулоцитов (лейдиговские клетки) и носит название опухоли из клеток Лейдига, или лейдигоммы, опухоль из сустентоцитов (сертолиевые клетки) называют опухолью из клеток Сертоли. Оба вида опухоли встречаются редко, имеют доброкачественное течение. Опухоль из клеток Лейдига вызывает у детей преждевременное половое созревание, у взрослых – гинекомастию; опухоль из клеток Сертоли проявляется феминизацией, гинекомастией.

### **Опухоли щитовидной железы**

Опухоли щитовидной железы разнообразны, так как каждая из ее клеток (А, В и С) может быть источником развития доброкачественных (аденома) и злокачественных (рак) опухолей.

Аденомы щитовидной железы разнообразны. Фолликулярная аденома развивается из А- и В-клеток, приближается по строению к щитовидной железе, состоит из мелких (микрофолликулярная) и более крупных (макрофолликулярная) фолликулов. Солидная аденома происходит из С-клеток, выделяющих кальцитонин. Клетки опухоли крупные, со светлой оксифильной цитоплазмой, разрастаются среди заполненных коллоидом фолликулов. В тех случаях, когда в опухоли появляются кистозные образования с ветвящимися сосочковыми структурами, говорят о папиллярной аденоме щитовидной железы. Наличие папиллярных структур в аденоме – неблагоприятный признак в отношении малигнизации.

Рак щитовидной железы развивается чаще всего из фолликулярного эпителия. Гистологически он представлен несколькими видами.

Фолликулярный рак напоминает по архитектонике фолликулярную аденому. Представлен атипичными фолликулярными клетками, прорастающими капсулу и стенки сосудов. Часто возникают гематогенные метастазы в костях. Одним из вариантов этой опухоли является пролиферирующая струма Лангханса, в которой отсутствует выраженный клеточный атипизм, но появляется склонность к инфильтрирующему росту и метастазированию. Фолликулярный рак из А-клеток имеет сравнительно благоприятное течение и прогноз, метастазы возникают в поздние сроки болезни. Рак из В-клеток протекает медленно, но прогноз его менее благоприятный, так как рано появляются метастазы в легкие и кости.

Папиллярный рак по частоте занимает первое место среди всех злокачественных опухолей щитовидной железы. Состоит из разного размера полостей, выстланных атипичным эпителием; местами сосочки врастают в стенку полостей и капсулу опухоли.

Одной из разновидностей папиллярного рака, развивающегося из А-клеток, является склерозирующая микрокарцинома, или микрокарцинома в рубце, обнаруживаемая случайно при микроскопическом исследовании.

Солидный (медуллярный) рак с амилоидозом стромы гистогенетически связан с С-клетками, что доказывается наличием в опухоли кальцитонина и сходством ультраструктуры клеток опухоли с С-клетками. В строме опухоли выявляется амилоид, который образуется опухолевыми клетками (APUD-амилоид).

Недифференцированный рак развивается преимущественно у пожилых людей, чаще у женщин. Построен из гнезд и беспорядочно расположенных клеток разных размеров, иногда очень мелких (мелкоклеточный рак) или гигантских (гигантоклеточный рак).

### **Опухоли околощитовидных желез**

Доброкачественная опухоль – аденома околощитовидных желез – развивается из главных клеток. Атипичные клетки с гиперхромными ядрами образуют ацинусы, трабекулы, кисты с сосочковыми разрастаниями. Опухоль гормонально активна, сопровождается гиперпаратиреозом, который лежит в основе фиброзной остеодистрофии.

Рак околощитовидной железы встречается редко и не имеет каких-либо специфических морфологических черт.

### **Опухоли надпочечников**

Гормонально активные опухоли **надпочечников** развиваются из клеток коркового или мозгового слоев. Они могут быть доброкачественными и злокачественными.

Доброкачественными опухолями коркового вещества надпочечников являются адренокортикальные аденомы, которые могут иметь различное строение. Светлоклеточная адренокортикальная аденома, одиночная или множественная, построена из крупных со светлой цитоплазмой клеток, содержащих липиды. Проявляется гиперальдостеронизмом (синдром Конна), поэтому эту аденому называют также альдостеромой.

Темноклеточная адренокортикальная аденома состоит из мелких темных клеток, содержащих липофусцин и образующих анастомозирующие тяжи. Проявляется андрогенной активностью (андростерома), возникают признаки вирилизма (омужествления, от лат. *vir* – мужчина), реже – синдром Кушинга. Смешанная адренокортикальная аденома, состоящая из светлых и темных клеток, проявляется гиперкортицизмом (синдром Кушинга), поэтому ее называют кортикостеромой.

Злокачественная опухоль коркового вещества надпочечников – адренокортикальный рак. Имеет полиморфное строение. Характерен инвазивный рост, преимущественно гематогенное метастазирование. Встречается редко.

Доброкачественную опухоль мозгового вещества надпочечников называют феохромоцитомой (от греч. *phaios* – темный и *chroma* – окраска).

Феохромоцитома – гормонально-активная опухоль, обычно односторонняя, на разрезе серо-красного или бурого цвета.

Построена из полиморфных клеток со светлой цитоплазмой (клетки хромоаффинной ткани), которые выделяют большое количество катехоламинов, что обуславливает повышение артериального давления и ряд других расстройств (рис. 55-57, цв. вкл.).

Злокачественная опухоль мозгового вещества надпочечников – злокачественная феохромоцитома (злокачественная феохромобластома) – отличается вырванным клеточным атипизмом, встречается крайне редко (рис. 58, цв. вкл.).

### **Опухоли вилочковой железы**

Опухоли вилочковой железы – тимомы – развиваются из кортикальных и медуллярных эпителиальных клеток. Они бывают доброкачественными и злокачественными. Они имеют вид одного или нескольких инкапсулированных узлов, могут прорасти органы переднего средостения. Клиническое течение бессимптомное или с проявлениями сдавления окружающих органов, а также аутоиммунных заболеваний (миастения, системная красная волчанка, ревматоидный артрит и др.) или иммунодефицитных синдромов.

В зависимости от степени инфильтрации ткани опухоли Т- лимфоцитами выделяют тимомы с минимальным, умеренным и значительным количеством лимфоцитов.

Морфологически различают 4 вида тимом. Кортикально-клеточная тимомы развивается из кортикального эпителия, а также из клеток тимических телец, построена из крупных полигональных клеток с округлыми светлыми ядрами. Опухоль часто злокачественная.

### **Опухоли гипофиза**

Аденома. Гистологически различают хромофобную, эозинофильную, базофильную аденомы. Они обладают гормональной активностью. По гормональной активности аденом выделяют:

1. Соматотропную;
2. Прولاктиновую;
3. Аденому из клеток, секретирующих АКТГ;
4. Аденому, секретирующую тиреотропный гормон;
5. Аденому из клеток, секретирующих фолликулостимулирующий гормон.

Рак. Злокачественный аналог аденом гипофиза.

### **Опухоли эпифиза**

Органоспецифическая опухоль эпифиза – пинеалома – построена из железистого эпителия и нейроглии. Вызывает в организме обменные и гормональные нарушения. Встречается редко.



## ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеев В. В. [и др.]. Боль: руководство для врачей и студентов / под ред. Н. Н. Яхно. – М.: МЕДпресс-информ, 2009. – 303 с.
2. Войнов В. А. Атлас по патофизиологии. – СПб.: Медицинское информационное агентство, 2007. – 256 с.
3. Госпитальная терапия: учебник / под ред. А. В. Гордиенко. – СПб.: СпецЛит, 2014. – 463 с.
4. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / под ред. Н. Н. Петрищева. – СПб.: ВМА, 2007. – 296 с.
5. Дубровская С. В. Болезни крови. Эффективные способы лечения и очистки крови. – СПб.: АСТ; Астрель, ВКТ, 2010. – 128 с.
6. Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В. Формулировка и сопоставление клинического и патологоанатомического диагнозов: справочник. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: МИА, 2011. – 576 с.
7. Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П. Общая патофизиология с основами иммунопатологии. Патофизиология. – М.: ЭЛБИ-СПб, 2008. – Т. 1. – 656 с.
8. Зверев Я. Ф., Брюханов В. М., Лампатов В. В. и др. Современные представления о роли физико-химических факторов в патогенезе кальциевого нефролитиаза // Нефрология. 2009. – Т. 13. – № 1 – С. 39-50.
9. Ильин Д. П. Лечение сердца и сосудов в пожилом возрасте. – СПб.: Вектор, 2009. – 160 с.
10. Лебединский К. М., Мазурок В. А., Нефёдов А. В. Основы респираторной поддержки. – СПб.: Человек, 2008. – 208 с.
11. Литвицкий П. Ф. Патофизиология: учебник. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 420-432.
12. Науэль Р.Т., Дегтерева О.А., Каюков, И.Г. и др. К проблеме оценки величины скорости клубочковой фильтрации у пациентов с хронической болезнью почек // Нефрология. – 2011. – Т. 15. № 1. – С. 104-110.
13. Орлова Е. М., Карева, М. А. Первичная надпочечниковая недостаточность у детей. Клинические варианты, диагностика, лечение: пособие для врачей. – М.: ФГУ Эндокринологический научный центр Росмедтехнологий, 2008. – 43 с.
14. Пальцев М. А., Автандилов Г. Г., Зайратьянц О. В., Кактурский Л. В., Никонов Е. Л. Правила формулировки диагноза. Часть 1. Общие положения. – М.: Росздравнадзор, ММА им. И.М. Сеченова, МГМСУ, НИИ морфологии человека РАМН, 2006. – 79 с.
15. Патология / под ред. В. А. Черешнева, В. В. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – С. 411-437.
16. Патология / под ред. В. А. Черешнева, В. В. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 2. – С. 471-474.
17. Патология / под ред. В. А. Черешнева, В. В. Давыдова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т.2. – С. 459-462.

18. Попова Ю. Малокровие. Самые эффективные методы лечения. – СПб.: Крылов, 2008. – 128 с.
19. Сатинур О. Е. Механическая вентиляция легких. – М.: Мед. лит., 2007. – 352 с.
20. Смирнов А. В. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению // Нефрология. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 89-115.
21. Фадеев В. В. Надпочечниковая недостаточность. Клиника, диагностика, лечение. – М.: Медпрактика, 2008. – 43 с.
22. Фокин А. С. Патология эндокринной системы: методическая разработка практического занятия. – СПб.: СПбГПМА, 2007. – С. 68-69.
23. Цыган В. Н., Дергунов А. В., Леонтьев О. В. Курс лекций по патологической физиологии. – СПб.: ИнформМед, 2015. – 459 с.
24. Цыган В. Н. и др. Клиническая патофизиология. – СПб.: Спецлит, 2015. – 645 с.
25. Шилов Е. М., Фомин В. В., Швецов М. Ю. Хроническая болезнь почек // Терапевтический архив. – 2007. – Т. 79, № 6. – С. 75-78.
26. Шляхто Е. В., Нифонтов Е. М., Галагудза М. М. Пре- и посткондиционирование как способы кардиоцитопротекции: патофизиологические и клинические аспекты // Сердечная недостаточность. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 4-10.
27. Aird W. C. Spatial and temporal dynamics of the endothelium // J. Thromb. Haemost. – 2005. – № 3(7). – P. 1392–1406.
28. Bart B.A., Walsh M.M., Blake D., Goldsmith S.R. Ultrafiltration for cardio-renal syndrome. // J. Cardiac Failure. 2008;14(6):531-532.
29. Bernard G. R., Artigas A., Brigham K. I. Report of the American – European Consensus Conference on Acute Respiratory Distress Syndrome: Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination // J. Crit. Care. – 1994. – Vol. 9. – P. 72–81.
30. Niemann C.U. Chronic kidney disease: implications for the perioperative period. // Minerva Anesthesiol. 2010; 76(9): 725-736.
31. Galagudza M. M. [at al.]. Reduction of myocardial ischemia-reperfusion injury with pre- and postconditioning: molecular mechanisms and therapeutic targets // Cardiovasc. Hematol. Disord. Drug Targets. – 2008. – Vol. 8, № 1. – P. 47-65.
32. Maison P., Byrne C. D., Hales C. N. [et al.]. Do different demesnes of the metabolic syndrome change together over time? Evidence supporting obesity as the central feature // Diabetes Care. – 2001. – Vol. 24. – № 10. – P. 1758–1763.
33. Pomblum V. J. [at al.]. Cardiac stunning in the clinic: the full picture // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2010. – Vol. 10. – № 1. – P. 86-91.
34. Reaven G. M. Banting Lecture 1988 / Role of insulin resistance in human diseases // Diabetes. – 1988. – Vol. 37. – P. 1595-1607.
35. Segura J., Ruilope L. M. Hypertension in moderate-to-severe nondiabetic CKD patients // Adv. Chronic Kidney Dis. – 2011. – Vol. 18(1). – P. 23-27.

36. Silva P. M. From endothelial dysfunction to vascular occlusion: role of the renin-angiotensin system // *Rev. Port. Cardiol.* – 2010. – 29(5). – P. 801-824.
37. Tobin M. J. *Principles and practice of mechanical ventilation.* – Mc Craw – Hill Professional Publishing. – 2006. – 1442 p.
38. Treede R. D. [et al.]. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research diagnostic purposes // *Neurology.* – 2008. – V. 70. – P. 3680-3685.
39. Wall P., Melzack R. *Textbook of Pain: 5th ed.* / ed. by S. B. McMahon, M. Koltzenburg. – Elsevier Churchill Livingstone. – 2005. – 1239 p.
40. White G. *Equipment Theory for Respiratory Care: 4th ed.* – Thomson Delmar Learning, 2004. – 736 p.
41. Wong W. T. [et al.]. Endothelial dysfunction: the common consequence in diabetes and hypertension // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2010 – Vol. 55(4). – P. 300-307.



## ПРИЛОЖЕНИЕ

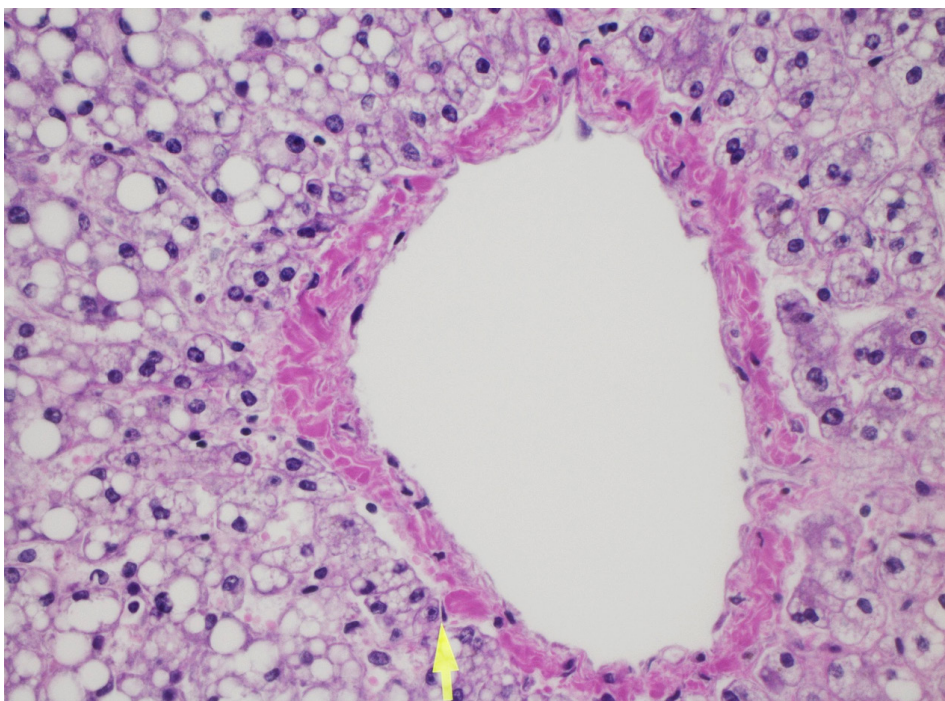


Рис. 1. Микропрепарат печени с белково-электролитной, жировой дистрофией и гиалинозом стенки центральной вены. Объектив 20, H&E. Стрелкой показано накопление гиалина.

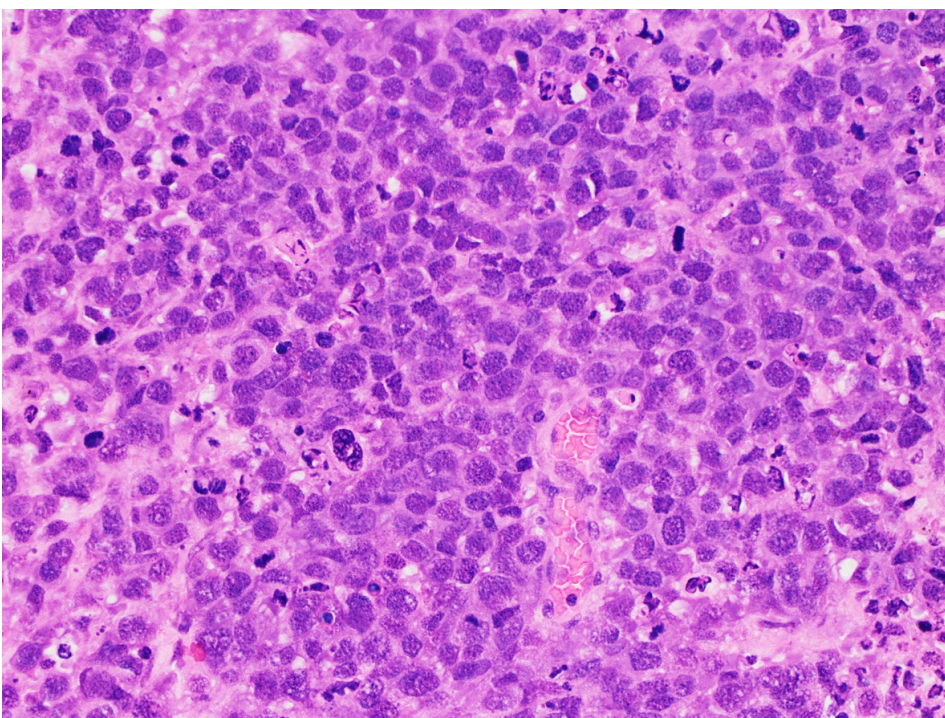


Рис. 2. Микропрепарат крупноклеточного нейроэндокринного рака лёгкого, в верхней части рисунка большое количество апоптотических телец, H&E. Объектив 20.

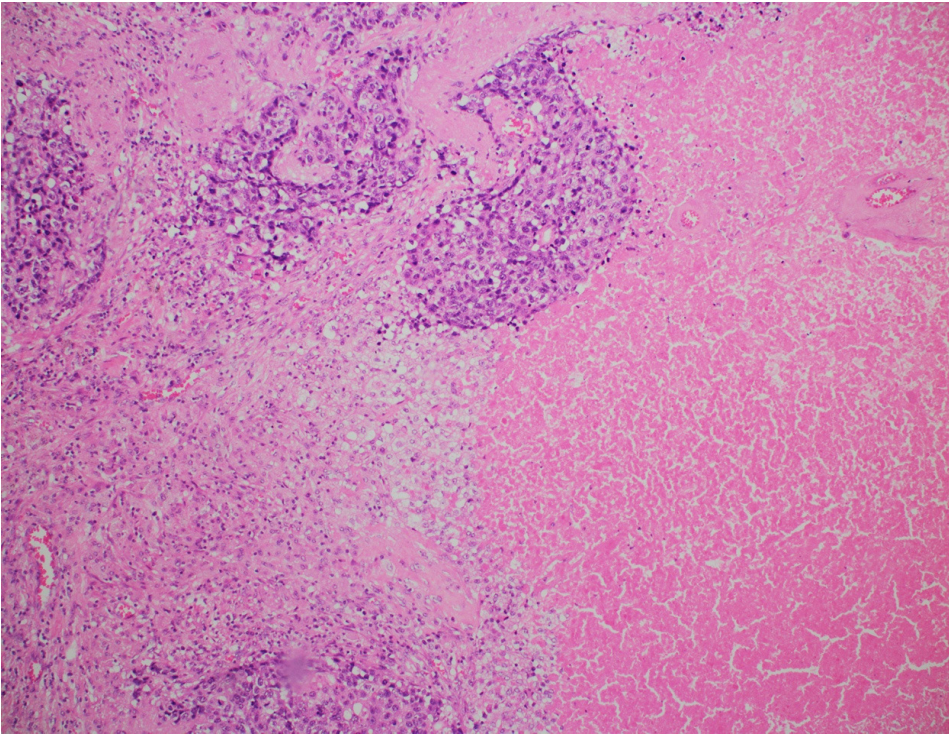


Рис. 3. Микропрепарат сухого некроза в узле крупноклеточного нейроэндокринного рака лёгкого (эозинофильные массы справа), Н&Е. Объектив 10.

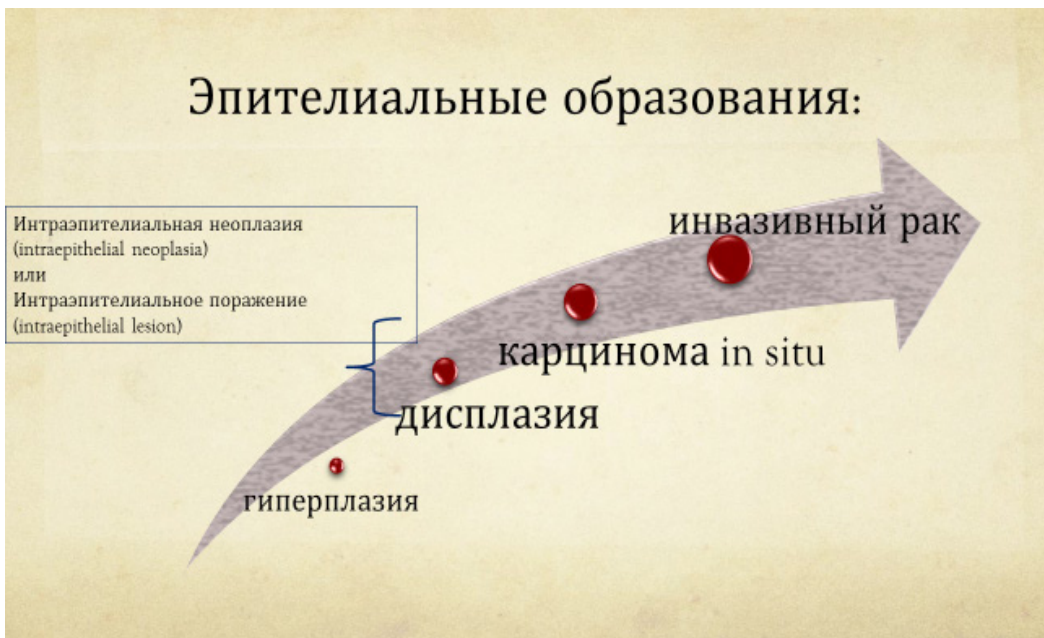


Рис. 4. Эпителиальные образования.



Рис. 5. Мезенхимальные новообразования

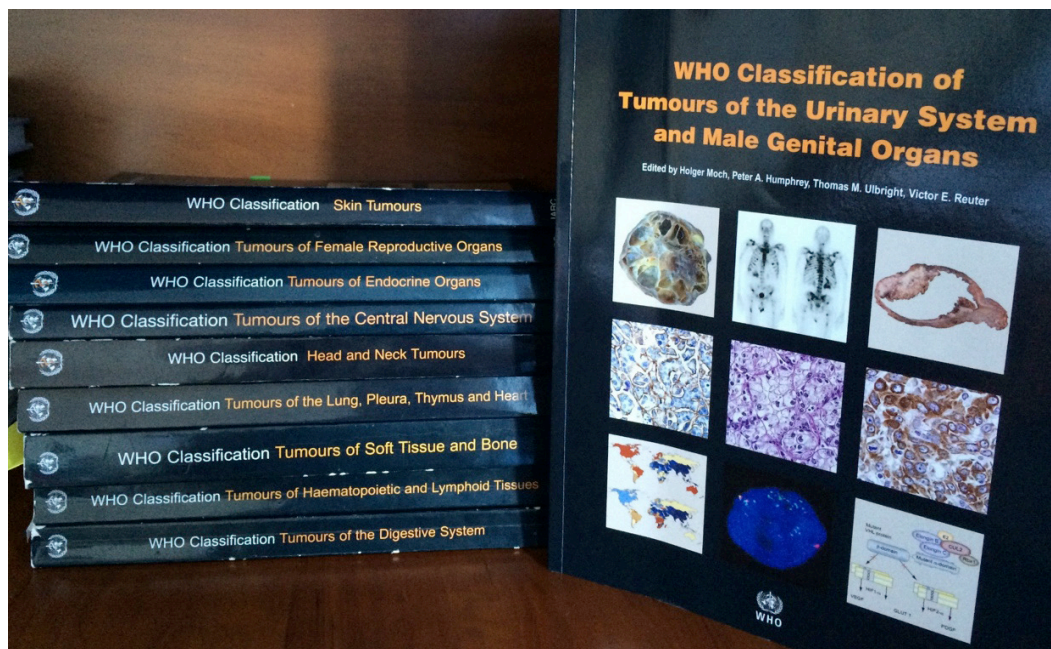
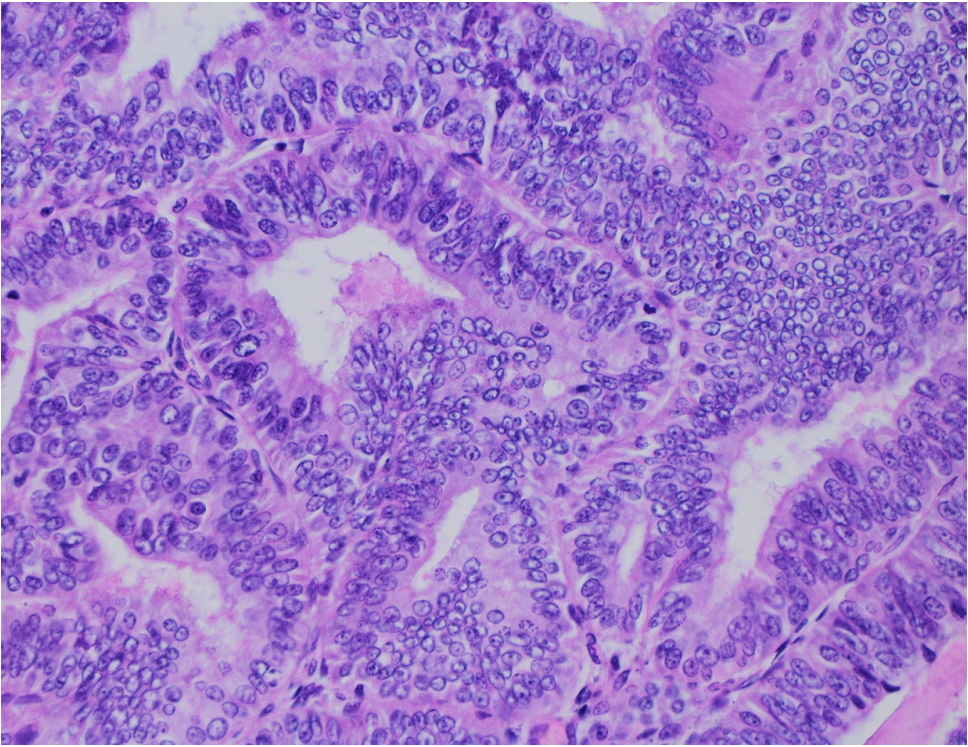
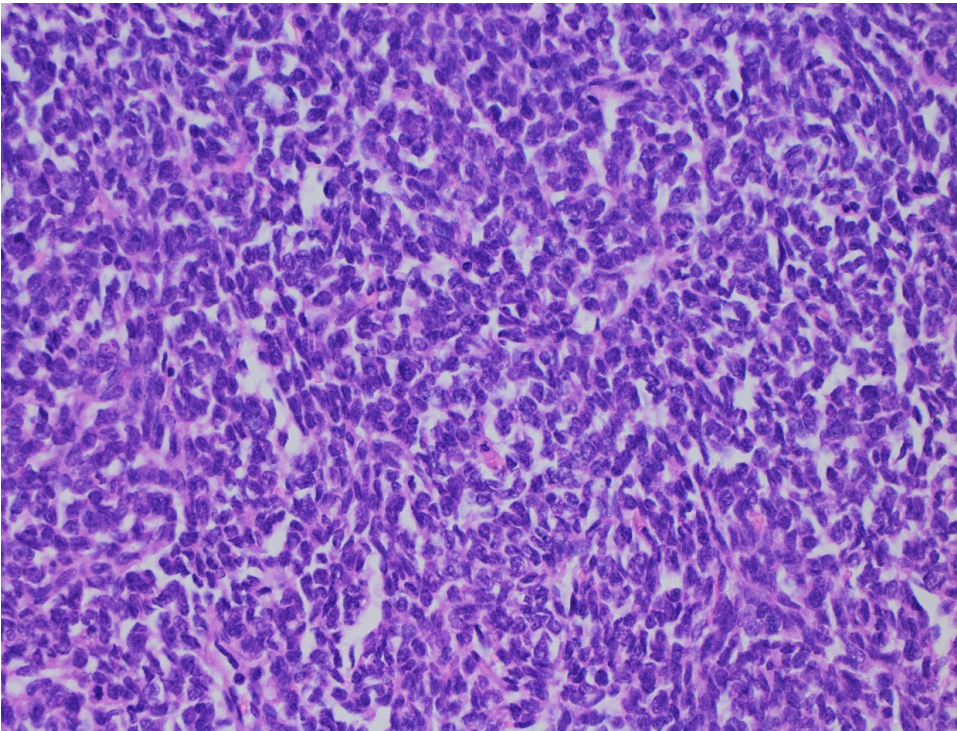


Рис. 6. Руководства ВОЗ: классификация опухолей («blue books»).



*Рис. 7. Эндометриоидная аденокарцинома тела матки, G1, H&E. Объектив 40.*



*Рис. 8. Гранулёзноклеточная опухоль взрослого типа, H&E. Объектив 40.*



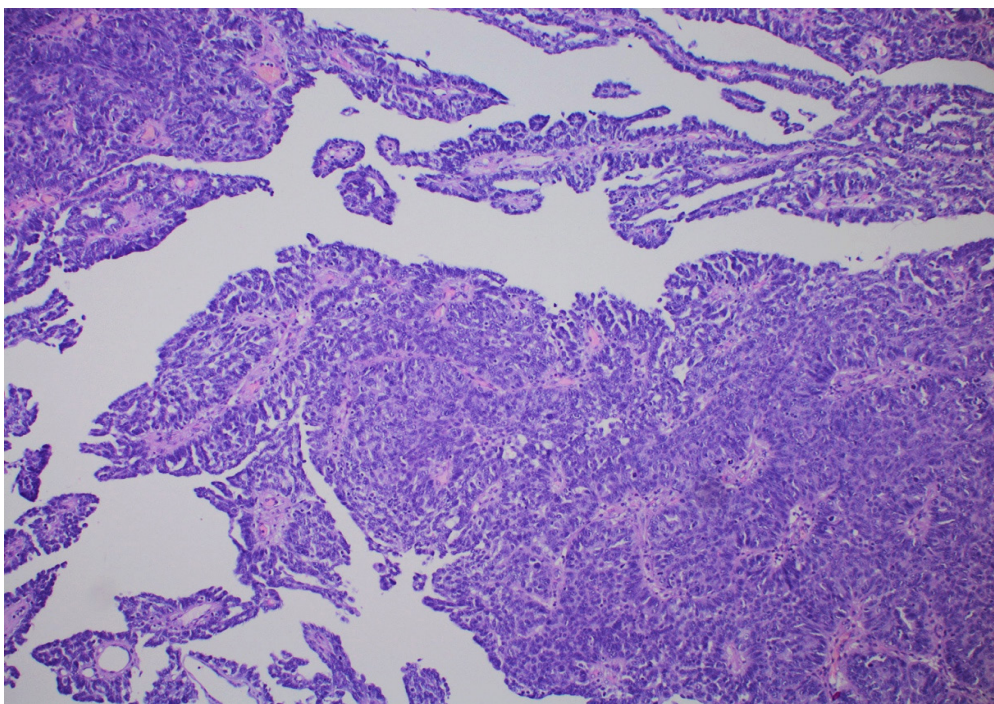


Рис. 9. Серозная карцинома яичника high grade, H&E. Объектив 10.

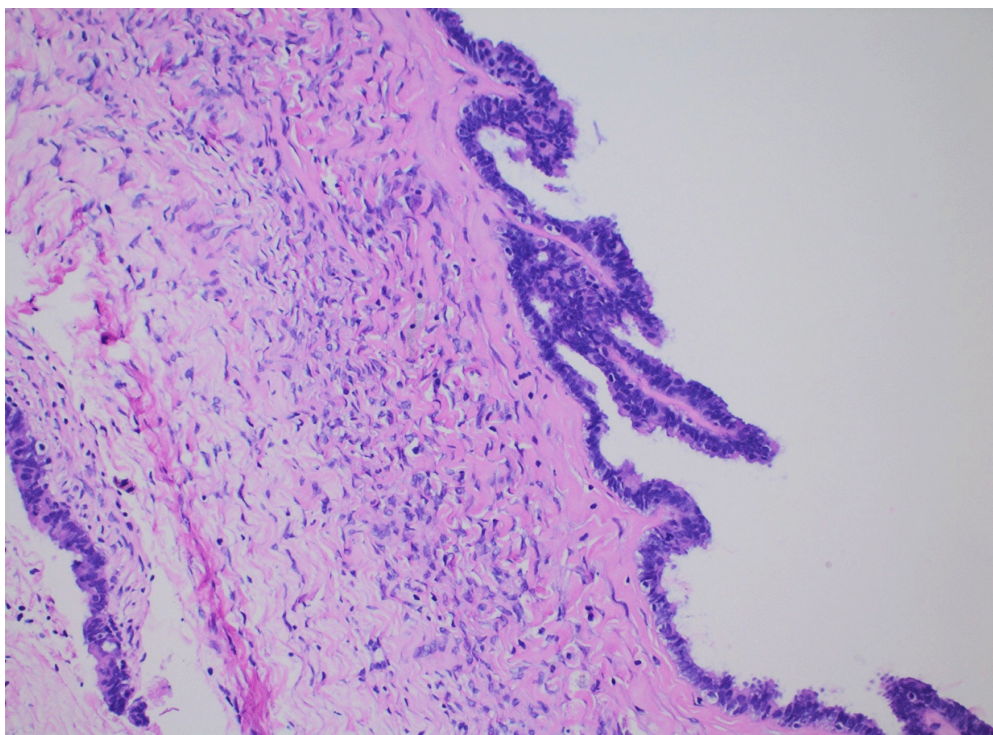


Рис. 10. Пограничная серозная опухоль яичника, H&E. Объектив 20.

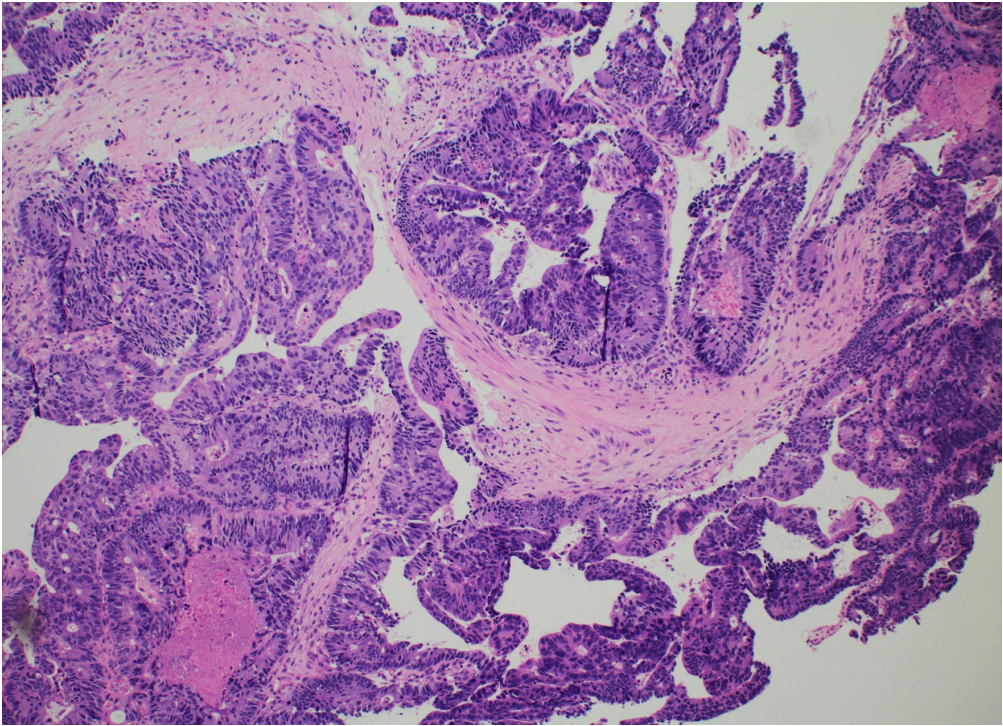


Рис. 11. Умеренно дифференцированная аденокарцинома толстой кишки, H&E. Объектив 10.

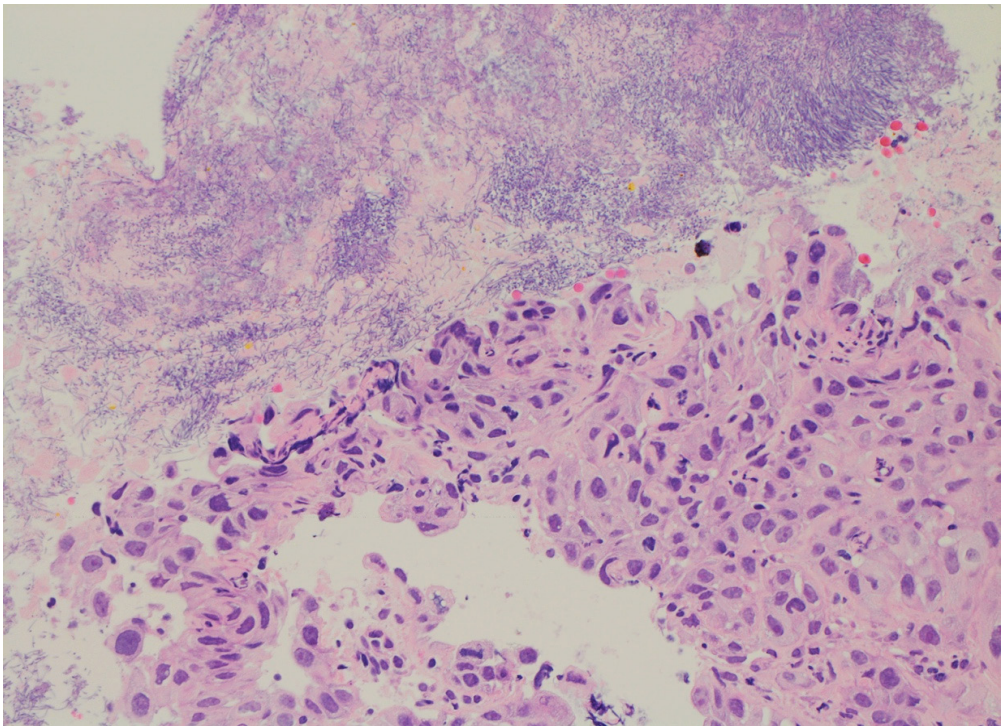


Рис. 12. Низкодифференцированный неороговевающий плоскоклеточный рак пищевода. Колонии грибов. Биопсия. H&E. Объектив 20.

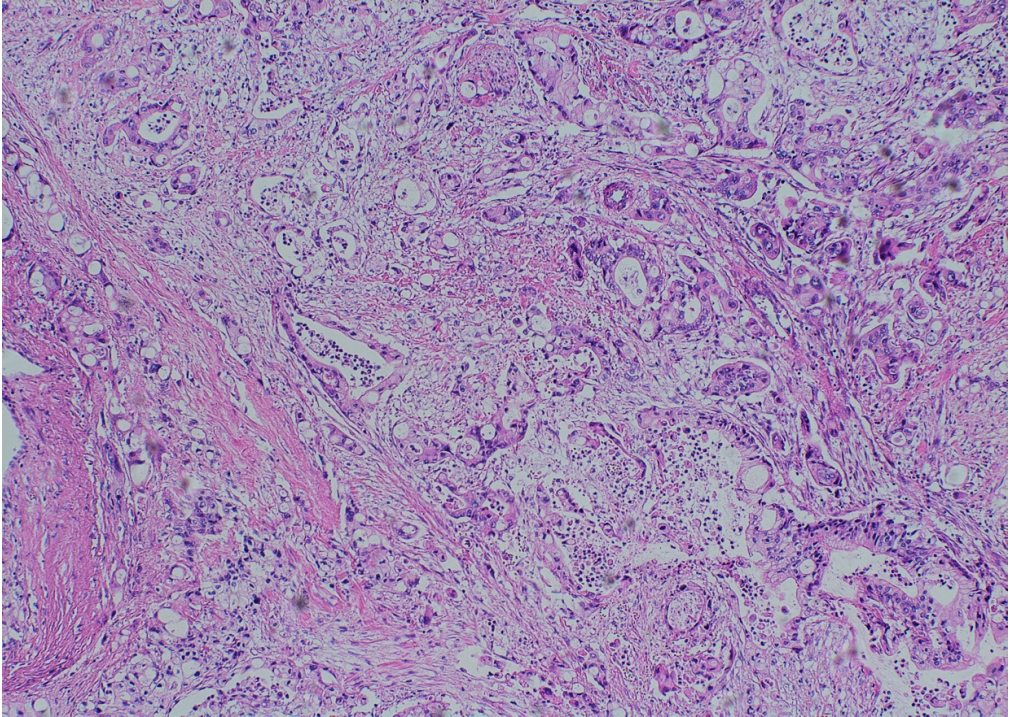


Рис. 13. Умеренно дифференцированная протоковая аденокарцинома поджелудочной железы, Н&Е. Объектив 10.

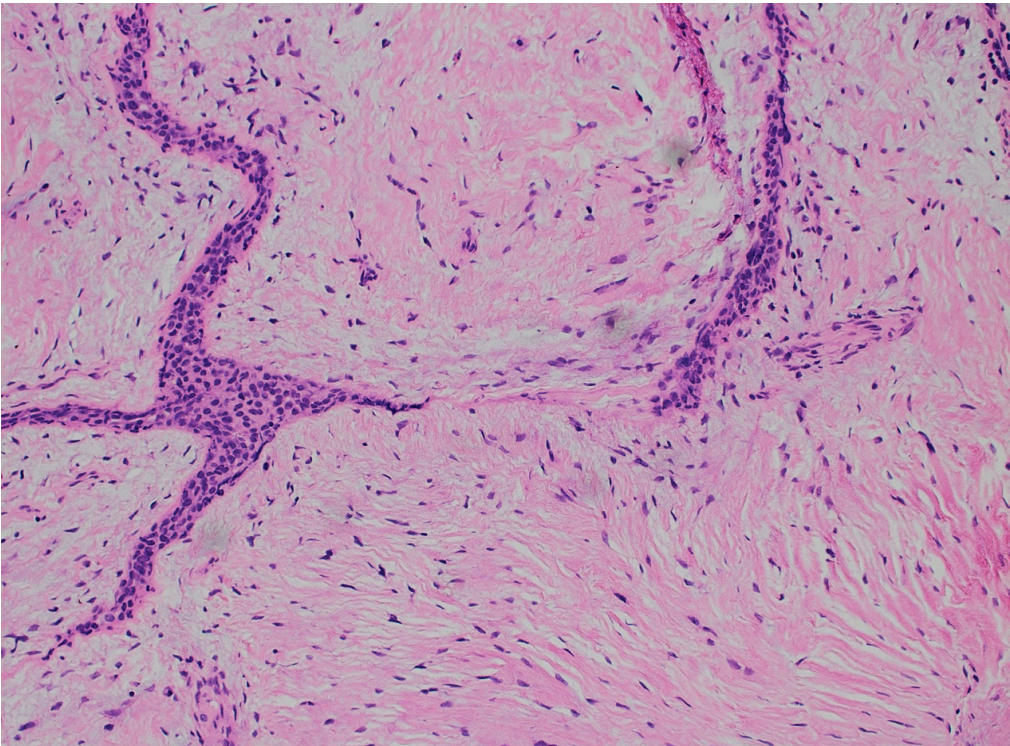


Рис. 14. Интраканаликулярная фиброаденома молочной железы, Н&Е. Объектив 20.

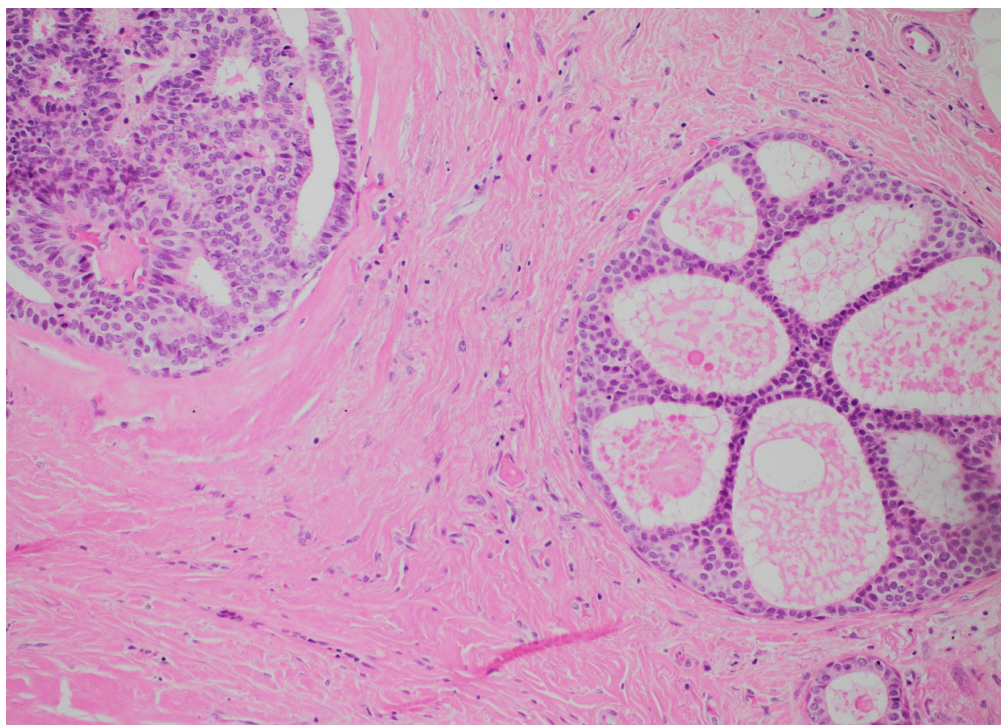


Рис. 15. Внутрипротоковый рак *in situ* молочной железы криброзного типа, H&E. Объектив 10.

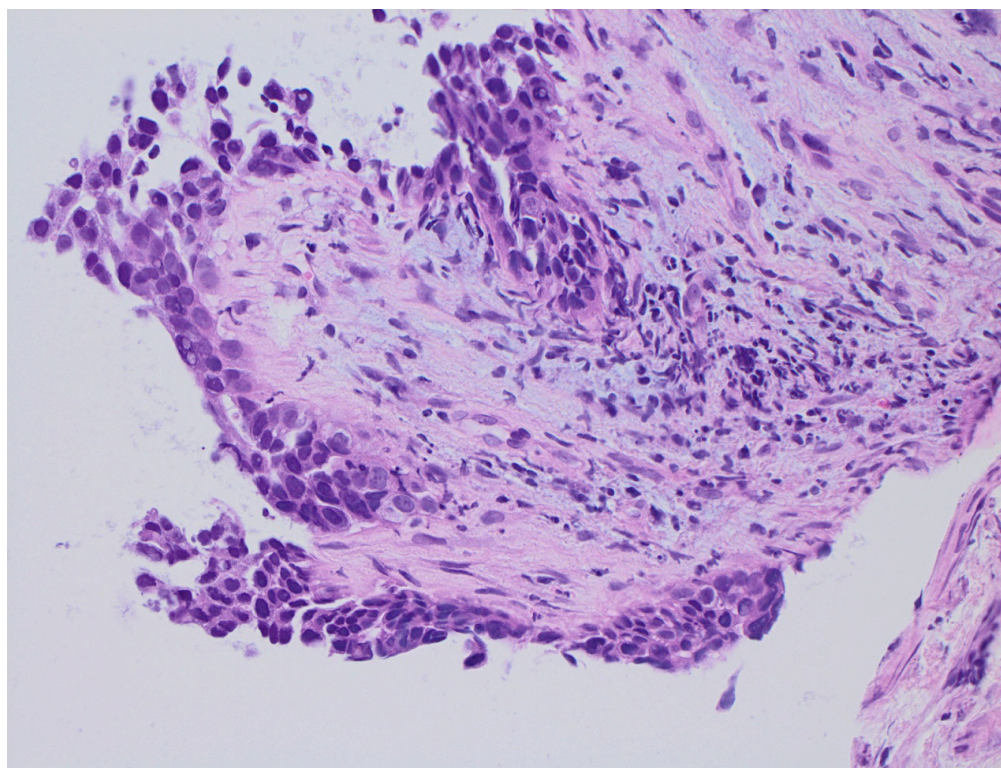


Рис. 16. Дисплазия бронхиального эпителия тяжёлой степени. Биопсия. H&E. Объектив 20.

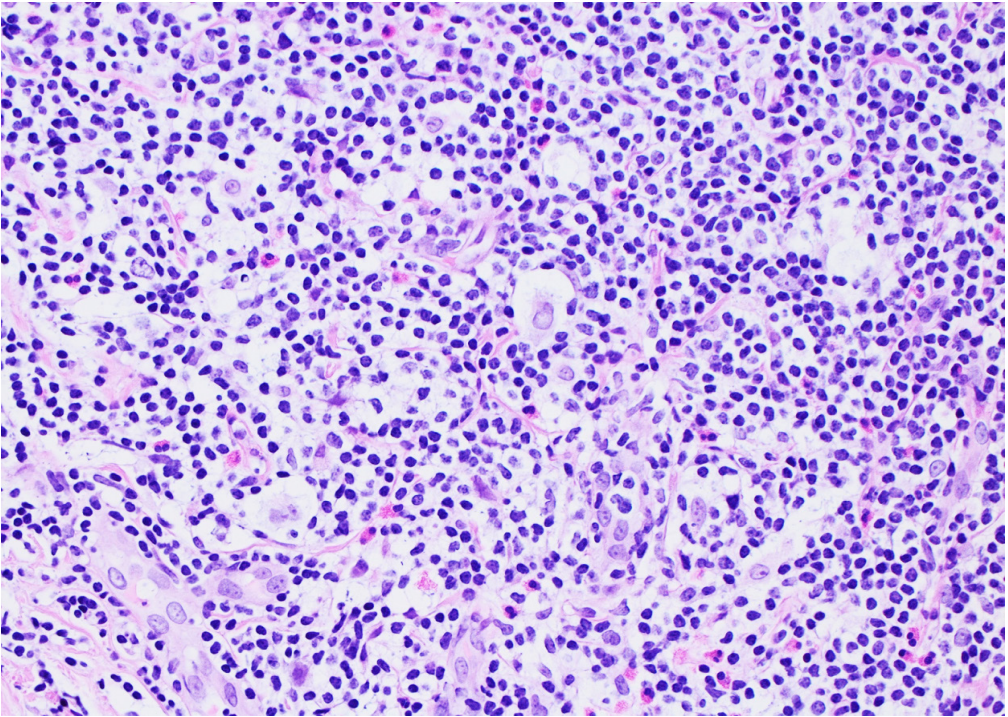


Рис. 17. Микропрепарат лимфомы Ходжкина. В центре поля зрения определяются патогномоничные для заболевания клетки Рид-Штернберга, Н&Е. Объектив 40.

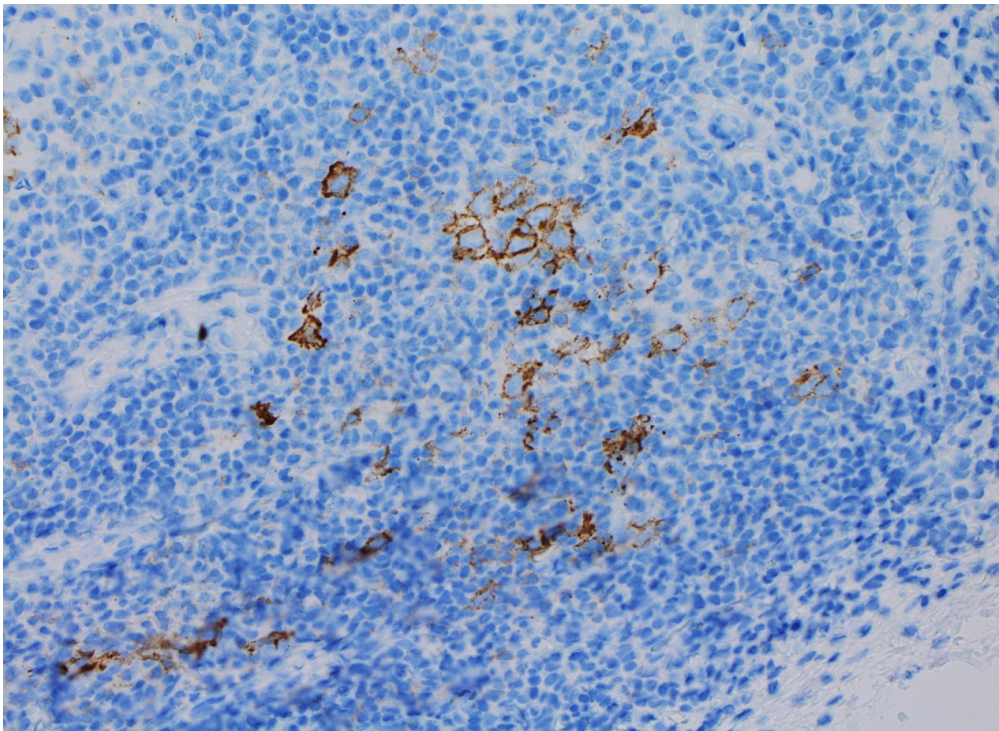


Рис. 18. Микропрепарат лимфомы Ходжкина. Иммуногистохимическое окрашивание на CD30, позитивное мембранное окрашивание в диагностических опухолевых клетках. Объектив 40.

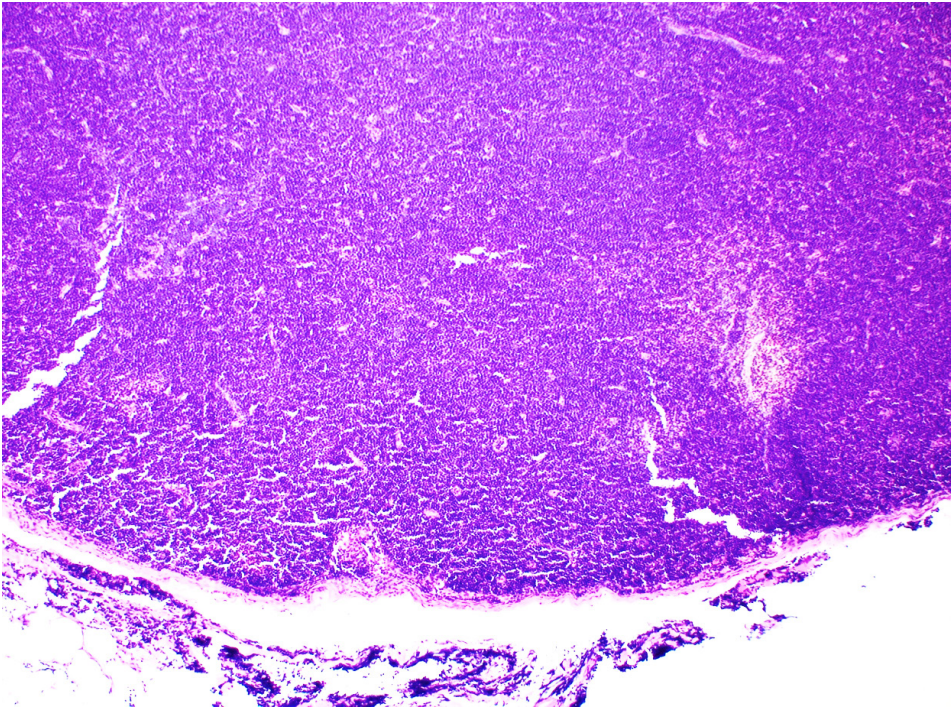


Рис. 19. Микропрепарат лимфоузла при хроническом В-клеточном лимфолейкозе. Определяется стирание структуры лимфоузла и заполнение его мелкими опухолевыми клетками, H&E. Объектив 10.

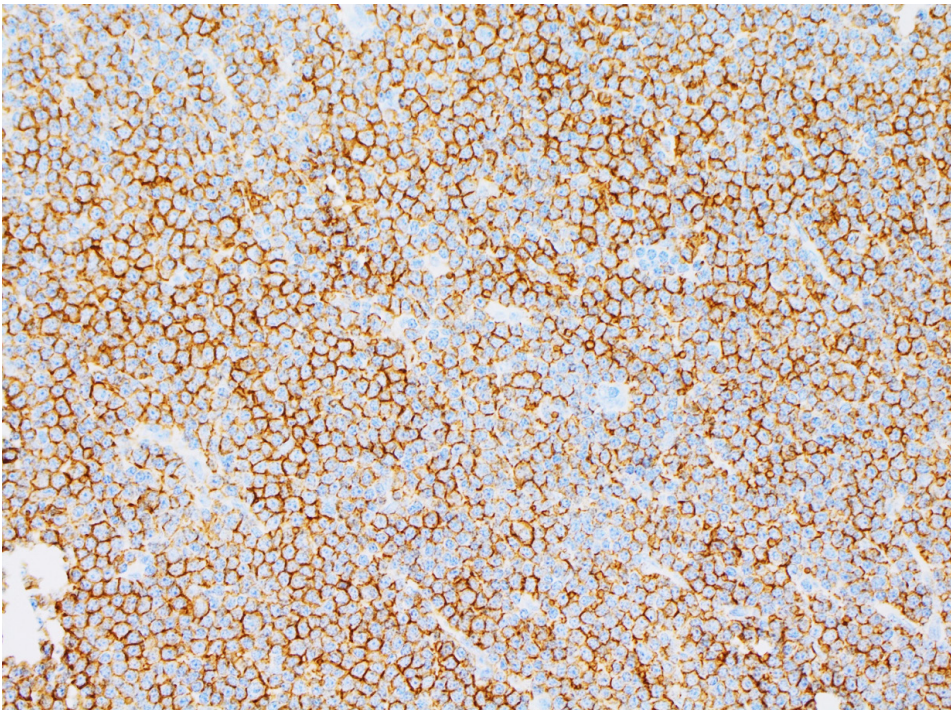


Рис. 20. Иммуногистохимическое окрашивание опухолевых клеток при хроническом лимфолейкозе на CD20, H&E, объектив 40.

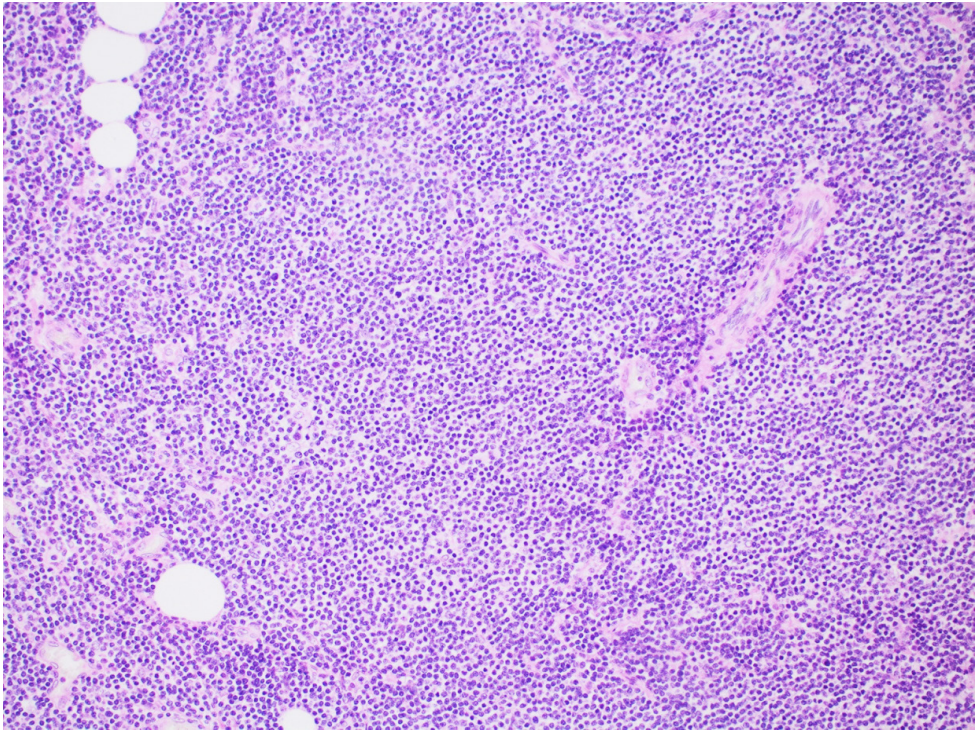


Рис. 21. Микропрепарат фолликулярной лимфомы. В центре поля зрения опухолевые клетки герминативного центра. H&E. Объектив 10.

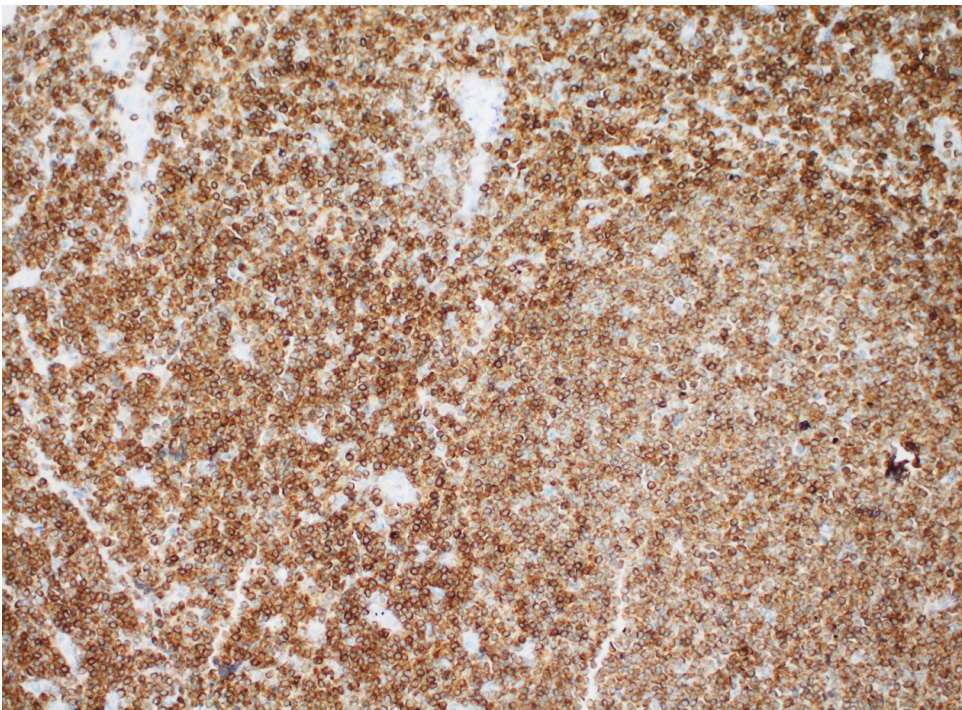


Рис. 22. Аберрантное иммуногистохимическое окрашивание bcl-2 в герминативных центрах при фолликулярной лимфоме. Объектив 20.

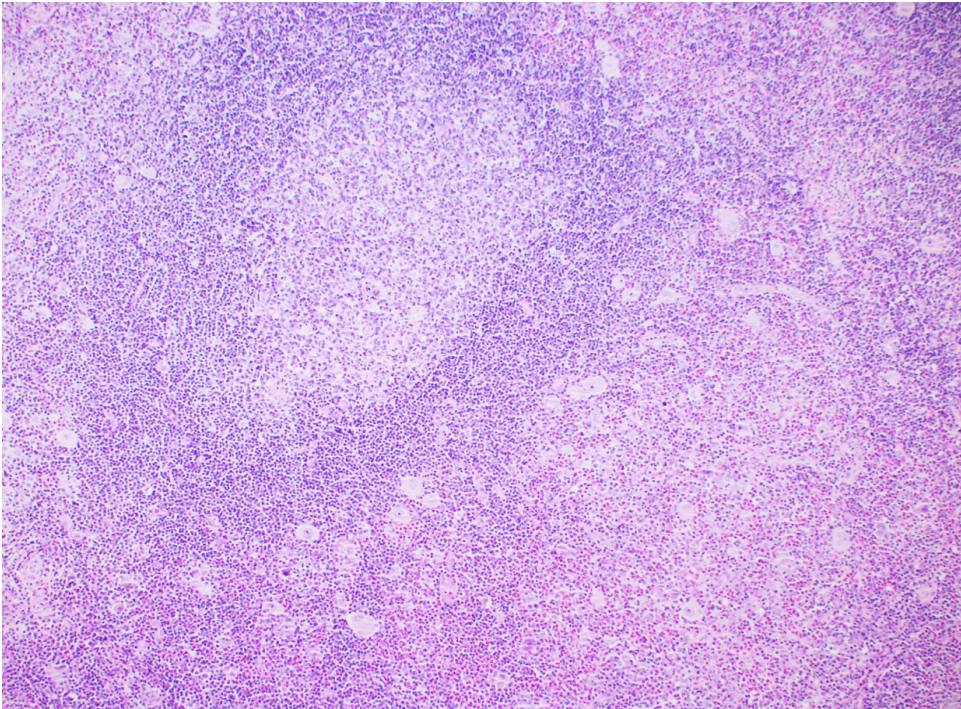


Рис. 23. Микропрепарат анапластической Т-клеточной лимфомы, по всей площади поля зрения определяются крупный анапластические опухолевые клетки, H&E. Объектив 10.

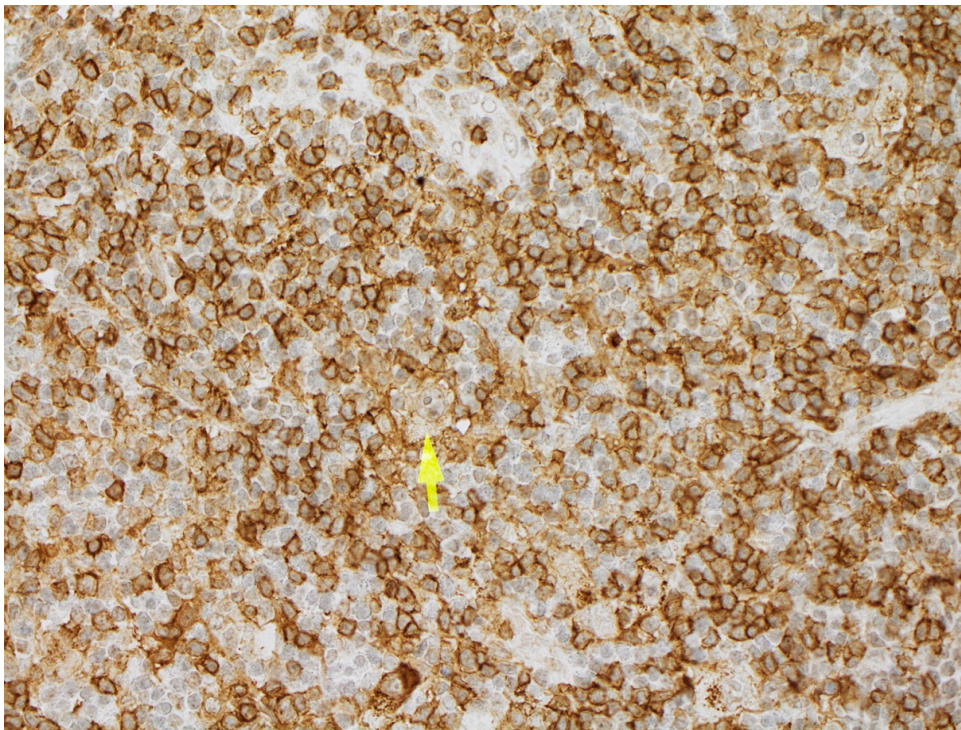


Рис. 24. Микропрепарат анапластической Т-клеточной лимфомы, иммуногистохимическое окрашивание на CD4, позитивное окрашивание в Т-лимфоцитах и в крупной анапластической опухолевой клетке (отмечено стрелкой). Объектив 10.



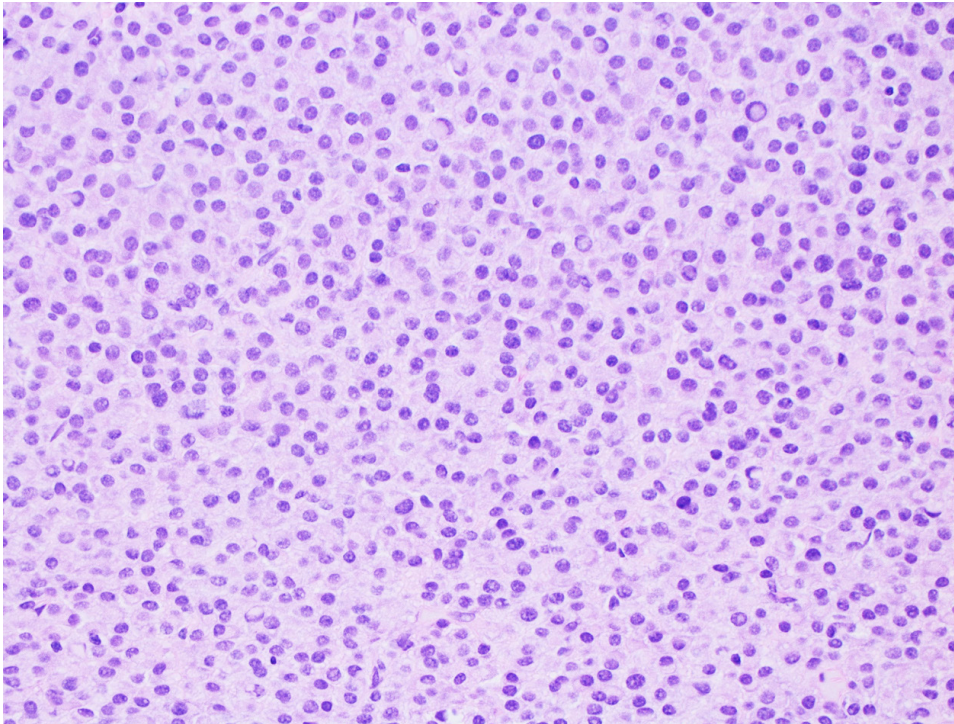


Рис. 25. Микропрепарат плазмоцитомы.  
Определяются многочисленные плазмоцитоидные клетки. Н&Е. Объектив 40.

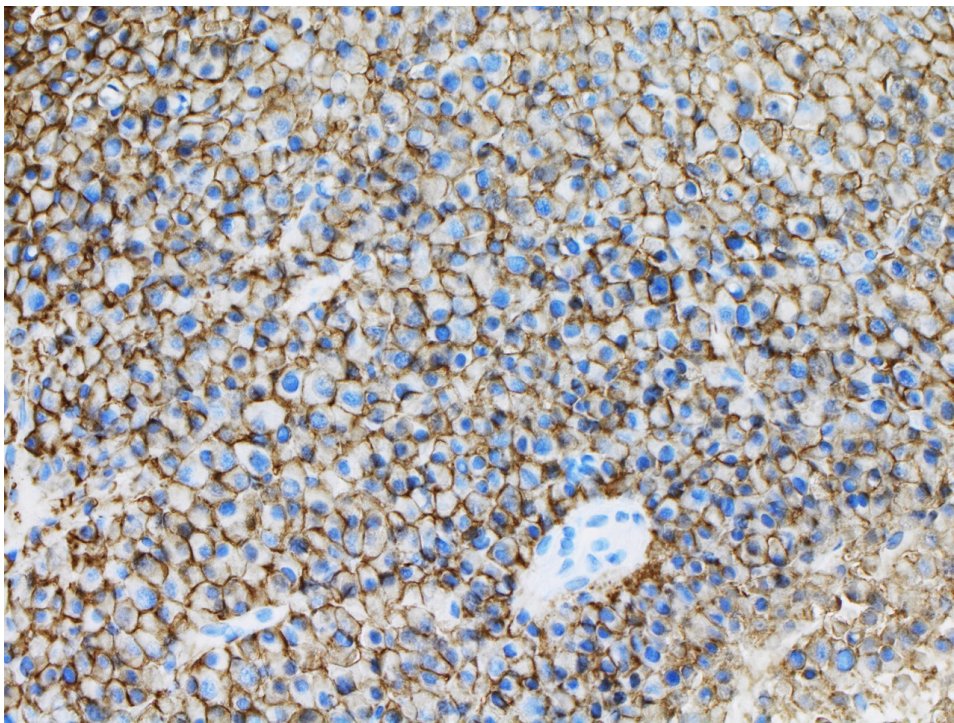
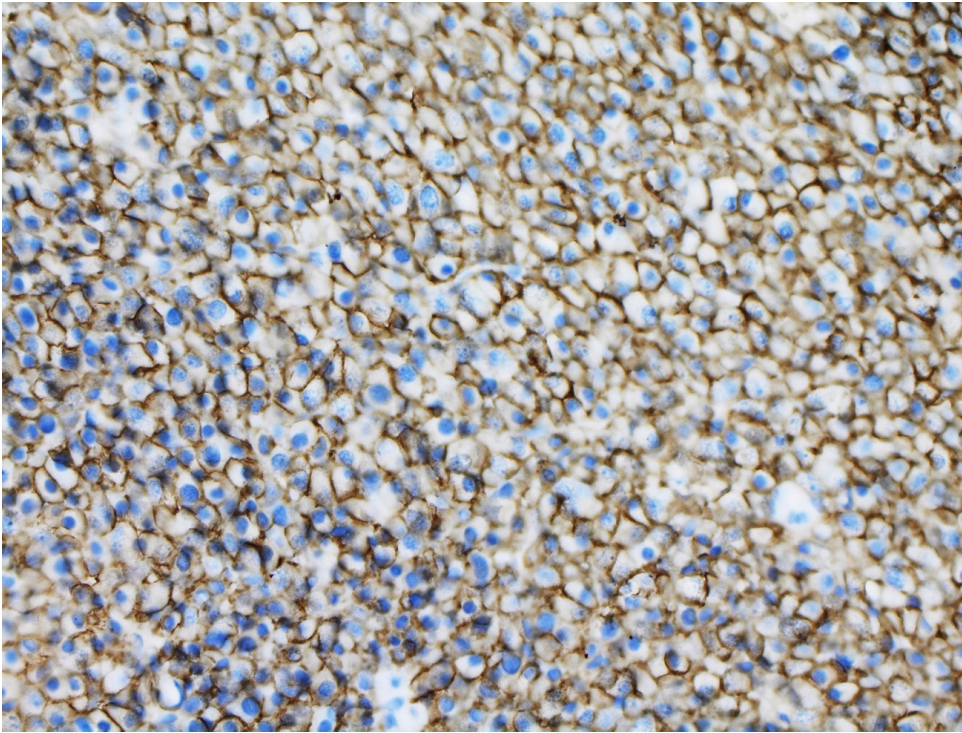
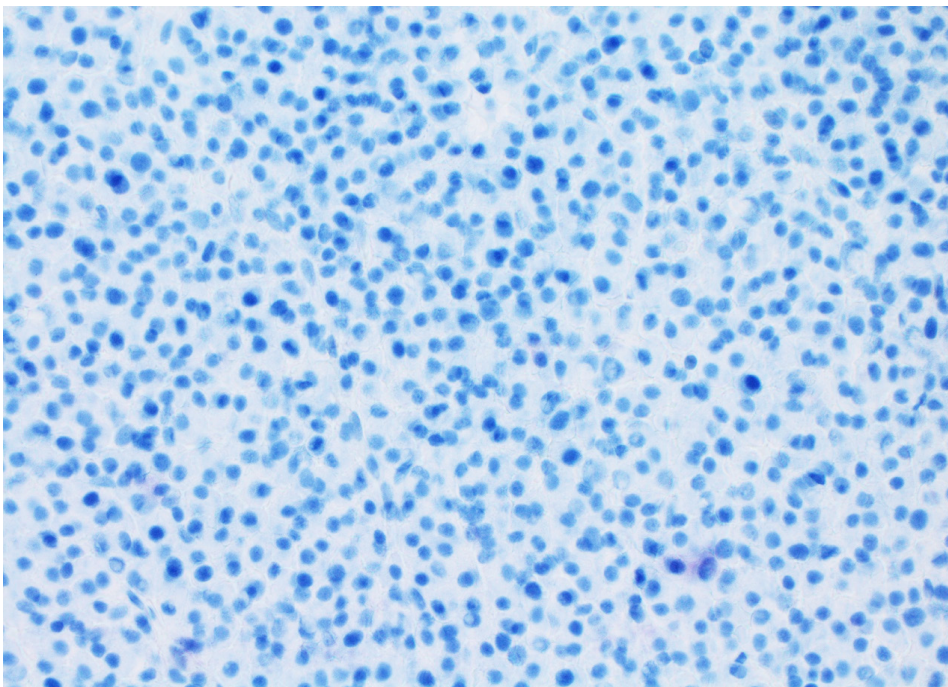


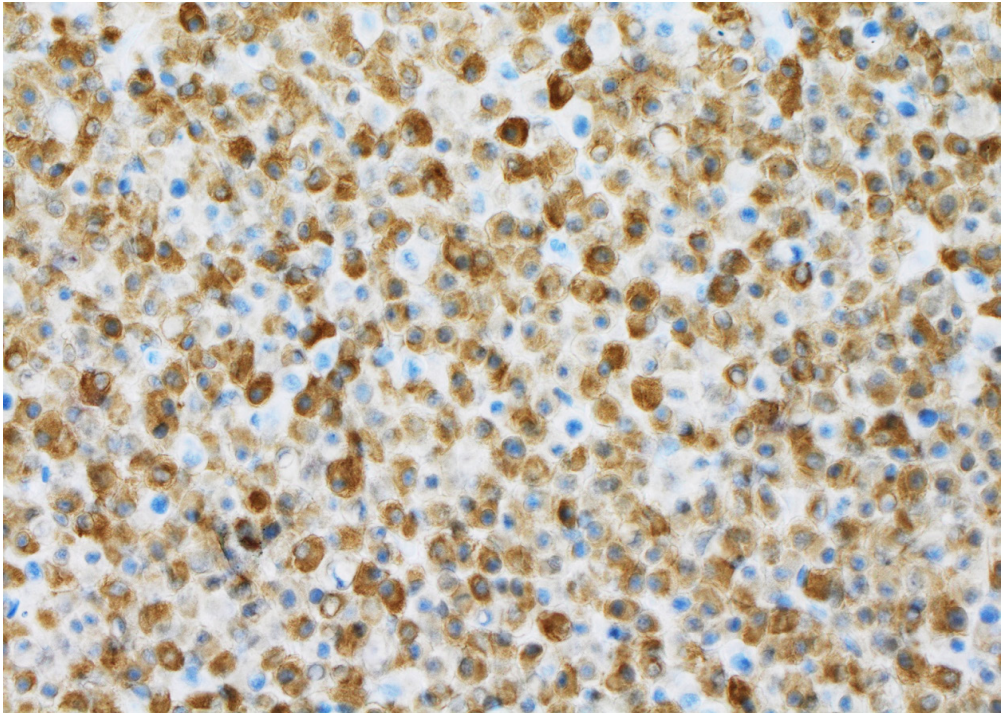
Рис. 26. Иммуногистохимическое позитивное окрашивание клеток плазмоцитомы на CD 38.  
Объектив 40.



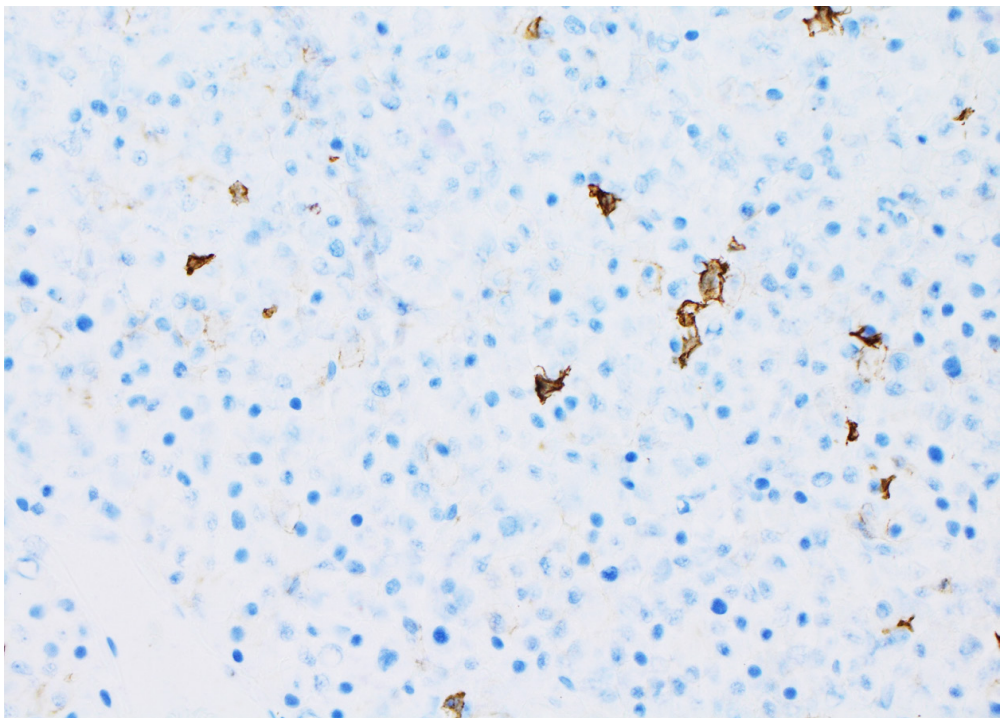
*Рис. 27. Иммуногистохимическое позитивное окрашивание клеток плазмоцитомы на CD 138. Объектив 40.*



*Рис. 28. Иммуногистохимическое отрицательное окрашивание клеток плазмоцитомы на CD 20. Объектив 40.*



*Рис. 29. Иммуногистохимическое позитивное окрашивание большей части клеток плазмоцитомы на CD79a. Объектив 40.*



*Рис. 30. Иммуногистохимическое позитивное окрашивание небольшой части клеток плазмоцитомы на CD56. Объектив 40.*

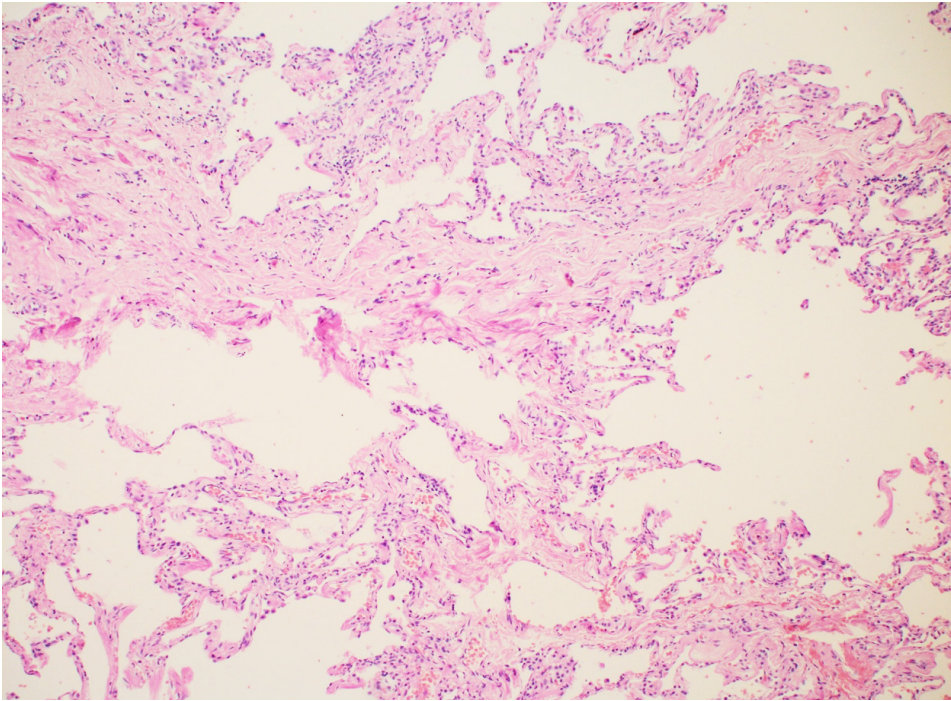


Рис. 31. Хроническая обструктивная центролобулярная эмфизема. Расширены просветы респираторных бронхов и альвеол, межальвеолярные перегородки истончены, местами разорваны, стенки сосудов утолщены, склерозированы. Н&Е. Объектив 10.

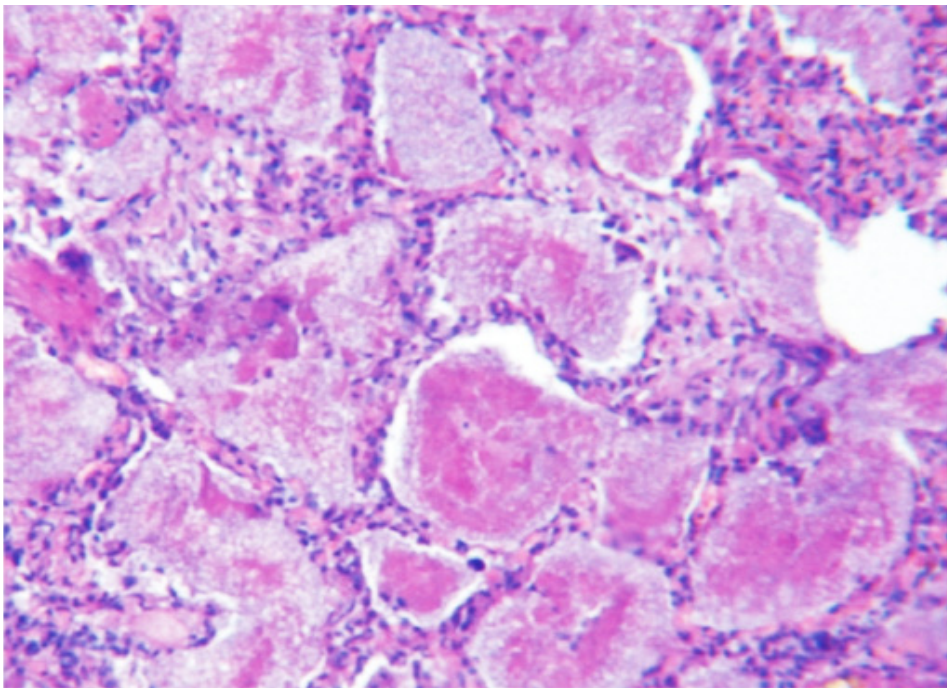


Рис. 32. Пневмоцистная пневмония при ВИЧ-инфекции. В просвете альвеол пенистые эозинофильные массы. Межальвеолярные перегородки и строма легкого с диффузным воспалительным инфильтратом, преимущественно, из лимфоцитов, макрофагов, воспалительная гиперемия. Н&Е. Объектив 20.

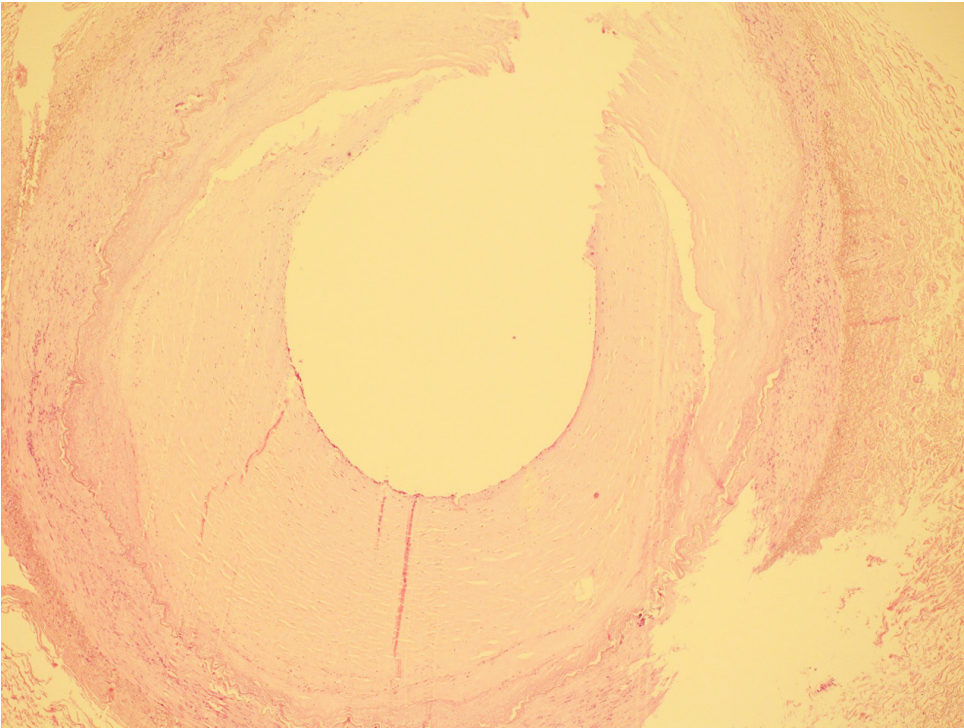


Рис. 33. Микропрепарат атеросклеротической бляшки у пациента с распространённым атеросклерозом. Н&Е. Объектив 4.

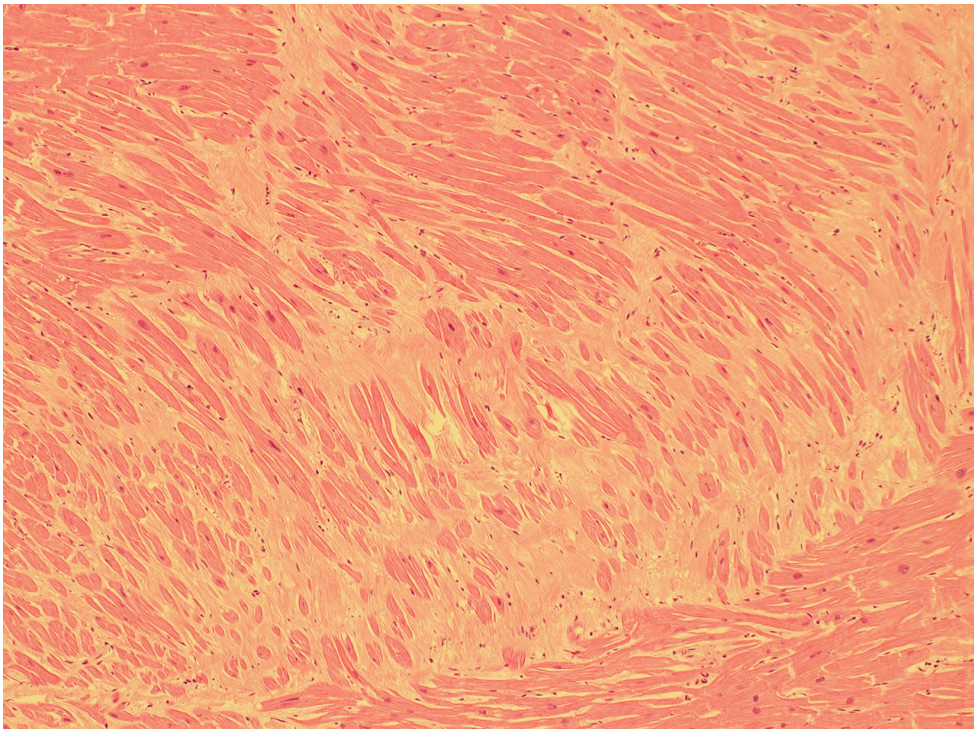


Рис. 34. Микропрепарат диффузного кардиосклероза. Между кардиомиоцитами определяется большое количество волокон соединительной ткани. Н&Е. Объектив 10.

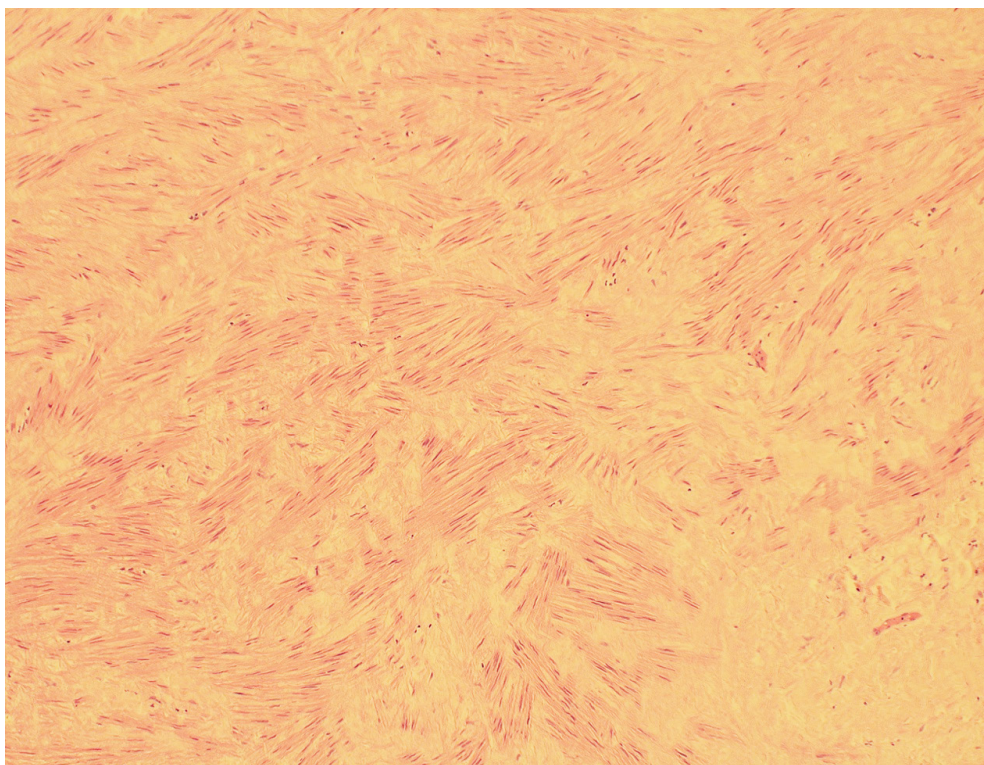


Рис. 35. Микропрепарат фиброза стенки аорты. Между гладкими миоцитами определяется большое количество волокон соединительной ткани. Н&Е. Объектив 10.

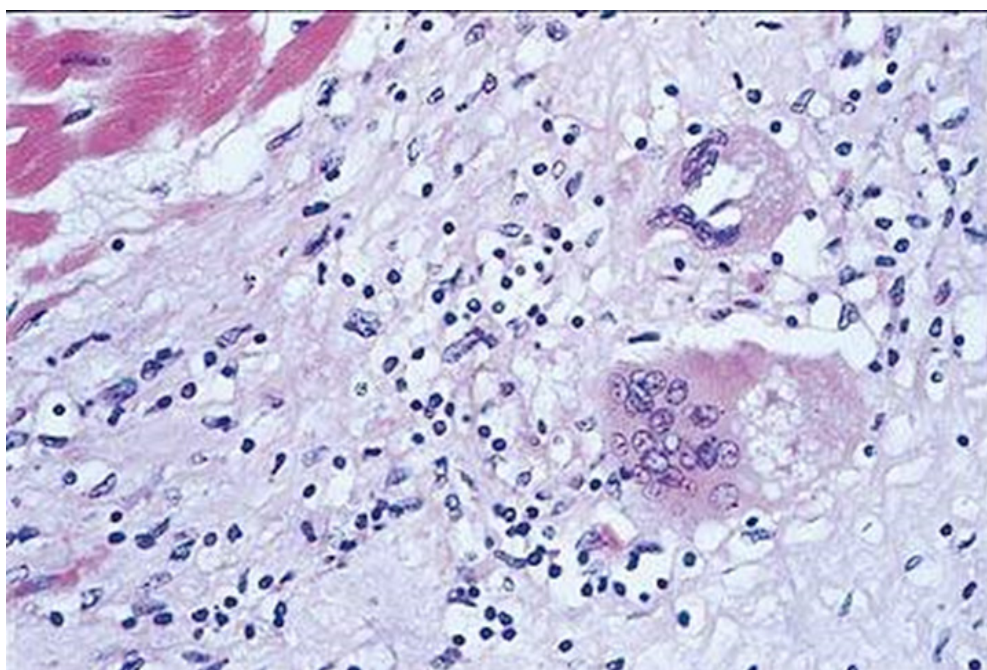
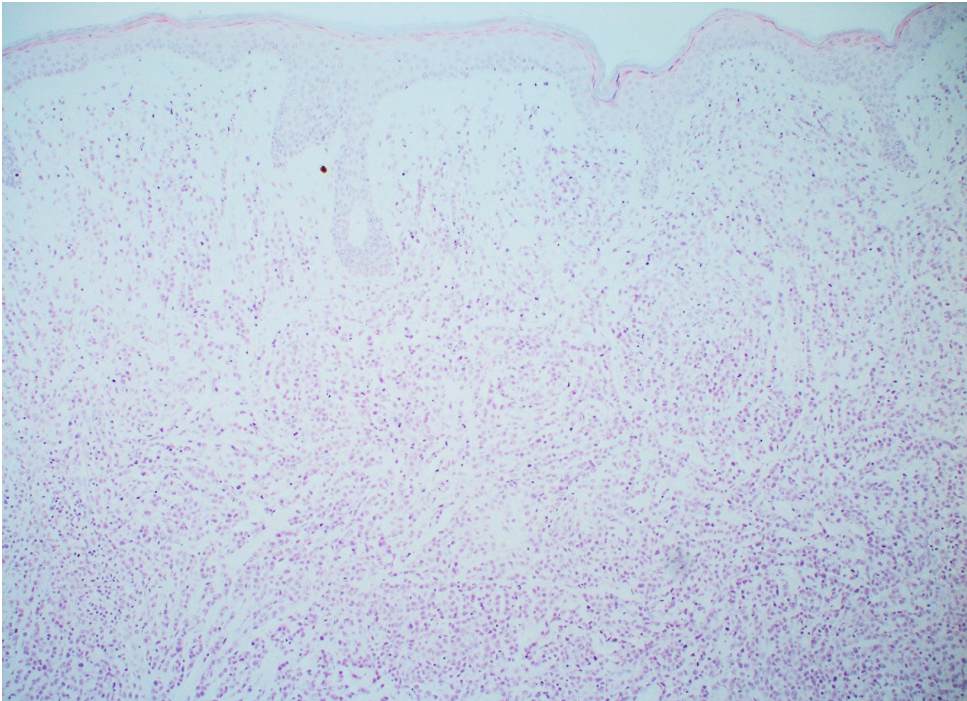
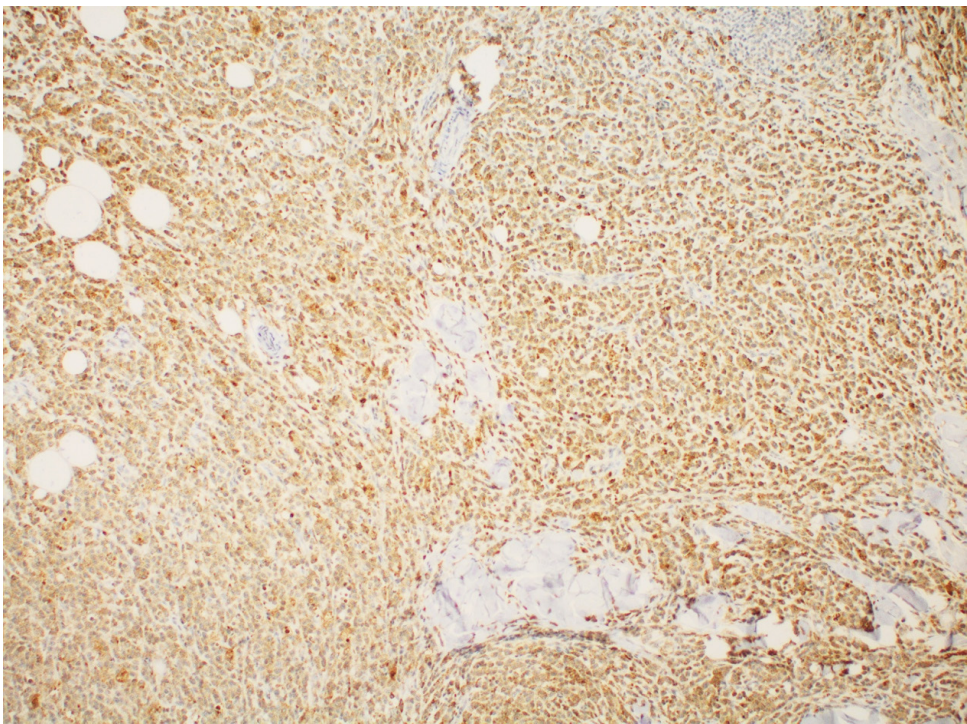


Рис. 36. Препарат биопсии миокарда при саркоидозе. Н&Е. Объектив 20.



*Рис. 39. Микропрепарат поражения кожи при миеломонобластном лейкозе. Определяется выраженная инфильтрация дермы атипичными опухолевыми лейкозными клетками. Н&Е. Объектив 10.*



*Рис. 40. Иммуногистохимическое позитивное окрашивание на лизоцим инфильтрата в дерме при остром миеломонобластном лейкозе. Объектив 10.*

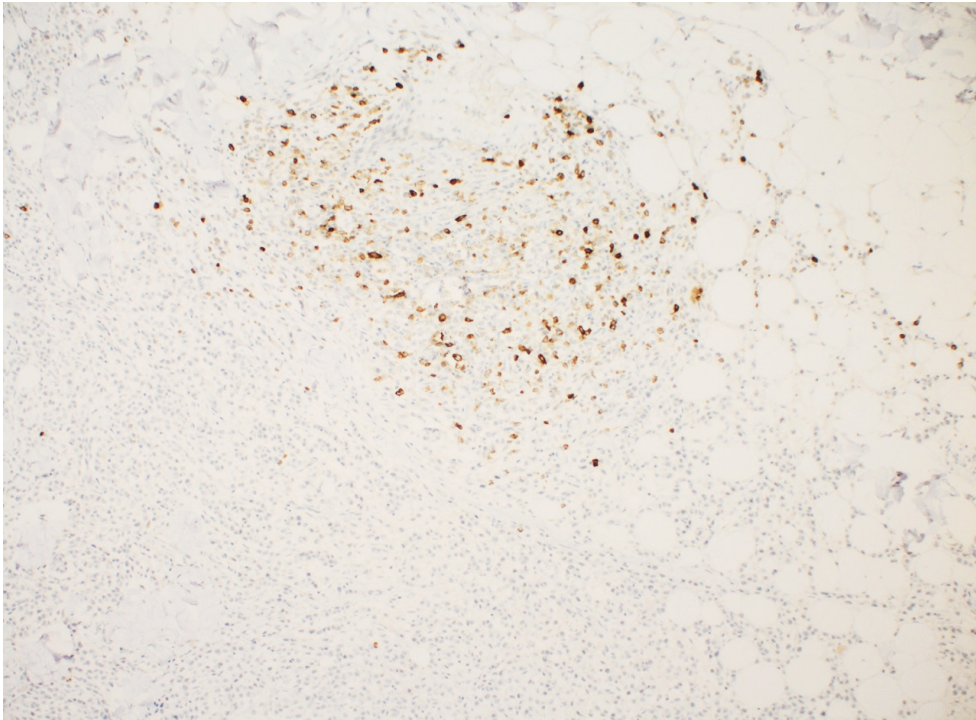


Рис. 41. Иммуногистохимическое позитивное окрашивание на миелопероксидазу части клеток инфильтрата в дерме при остром миеломонобластном лейкозе. Объектив 10.

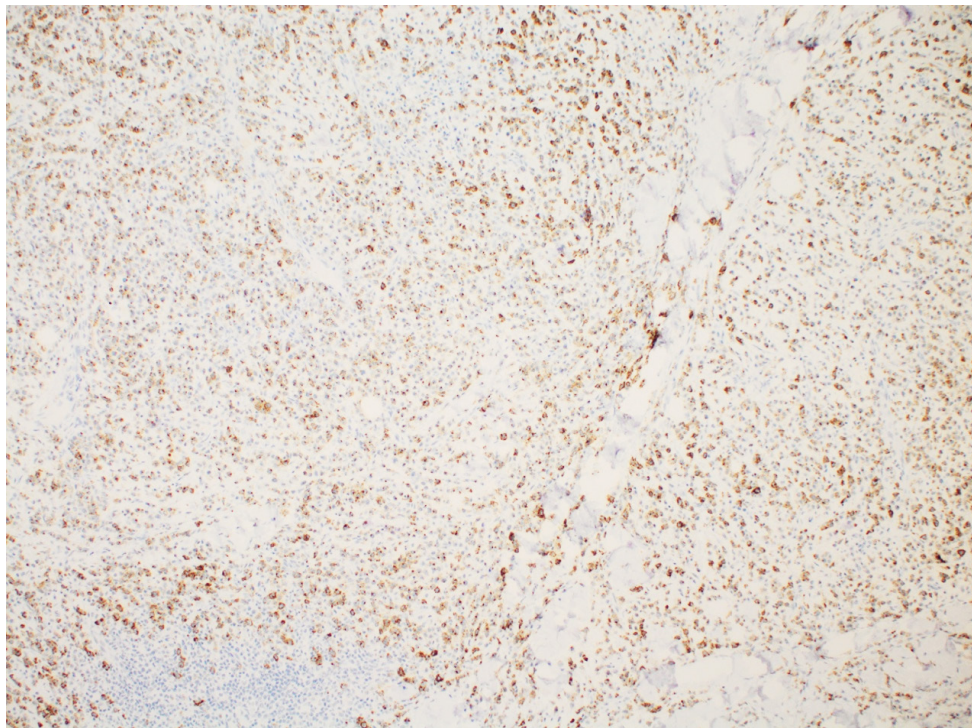


Рис. 42. Иммуногистохимическое позитивное окрашивание на CD15 большей части клеток инфильтрата в дерме при остром миеломонобластном лейкозе. Объектив 10.



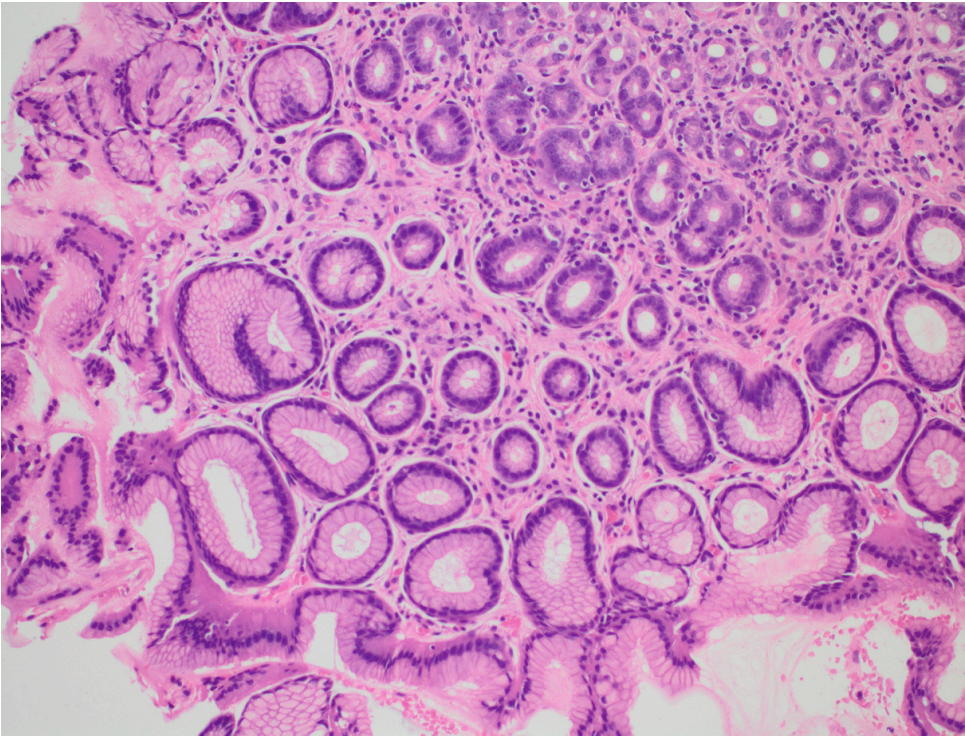


Рис. 43. Кишечная метаплазия в желудке на фоне гастрита. Биопсия. Н&Е. Объектив 20.

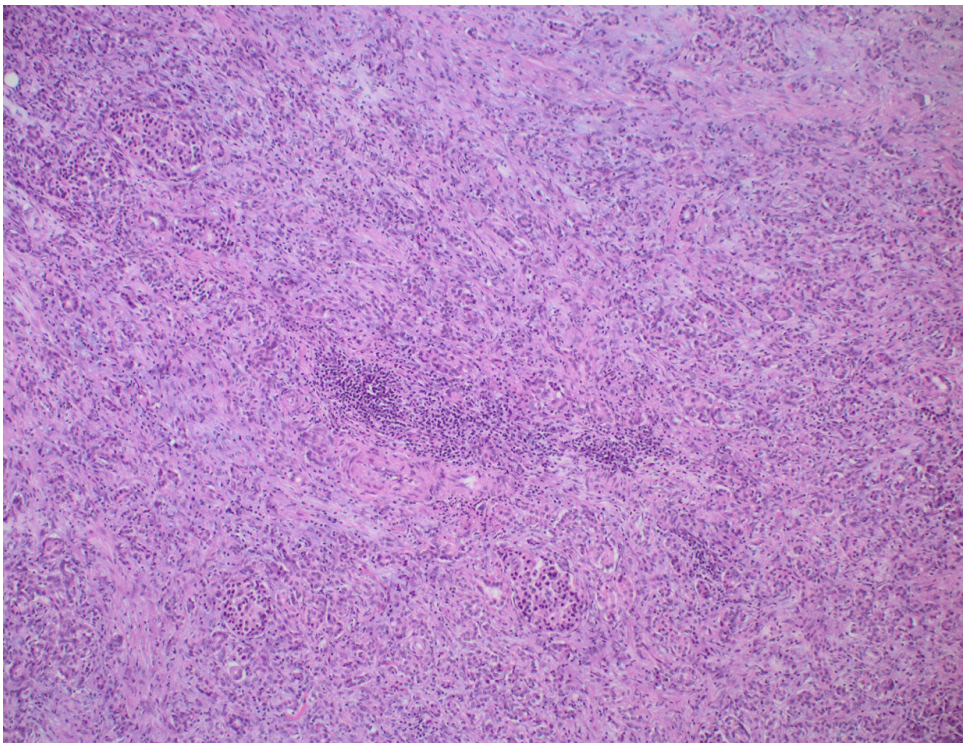
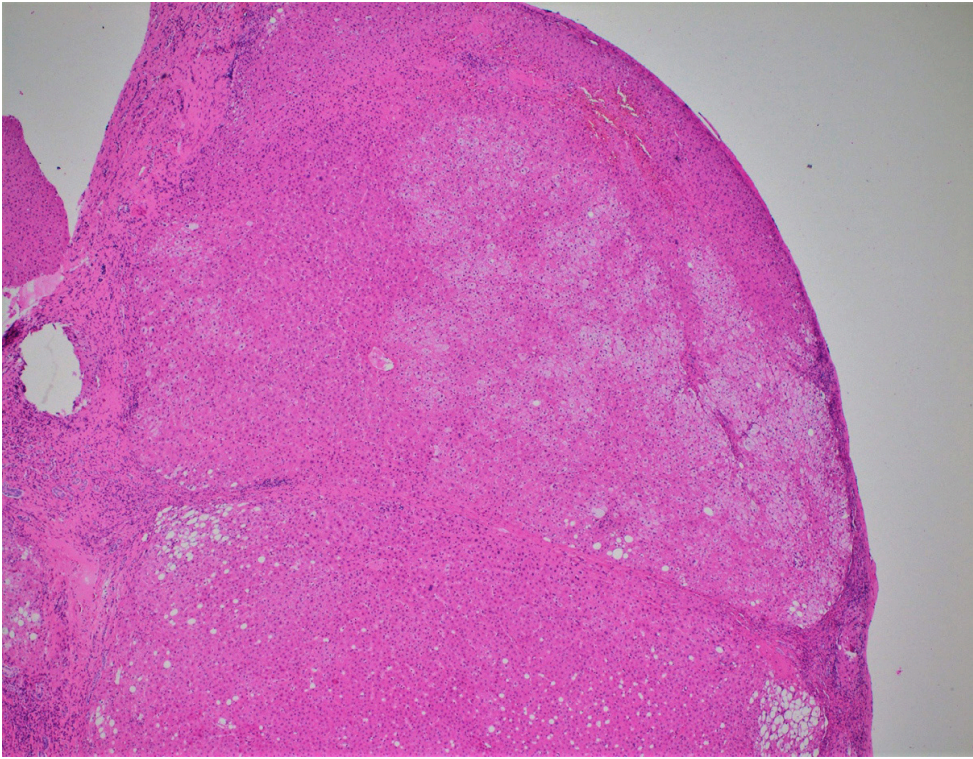
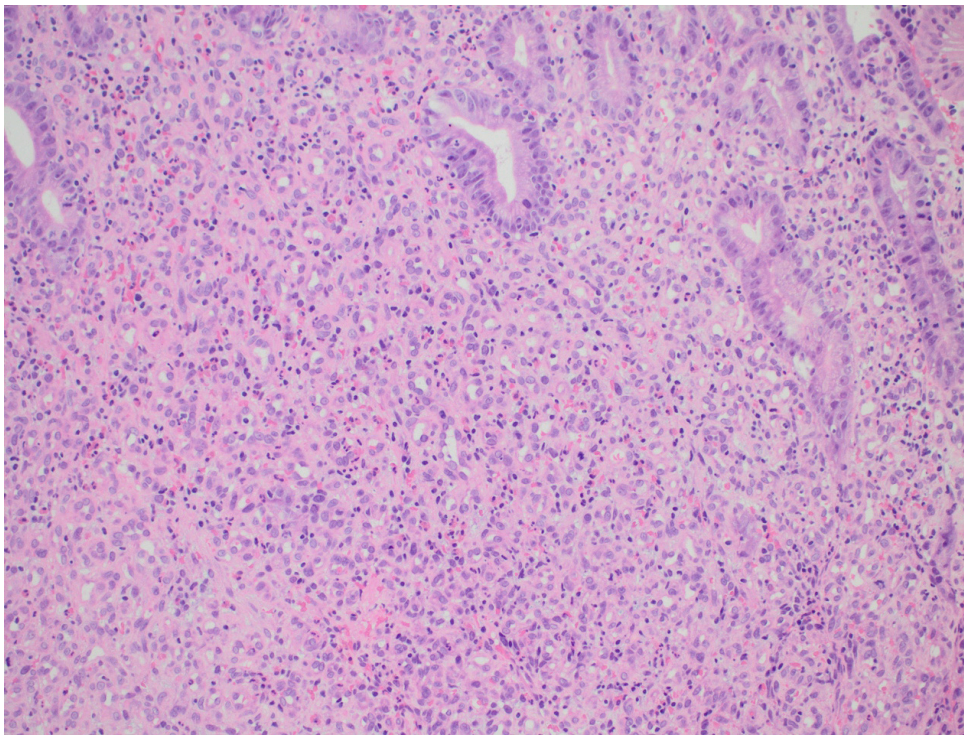


Рис. 44. Микропрепарат хронического панкреатита. Определяется атрофия ацинарного аппарата и лимфоцитарная инфильтрация. Н&Е. Объектив 10.



*Рис. 45. Микропрепарат цирроза печени. Биопсия. Определяются ложные печёночные дольки, не связанные с портальной системой. Биопсия. H&E. Объектив 4.*



*Рис. 46. Рак желудка из плохо сцепленных клеток. H&E. Объектив 20.*

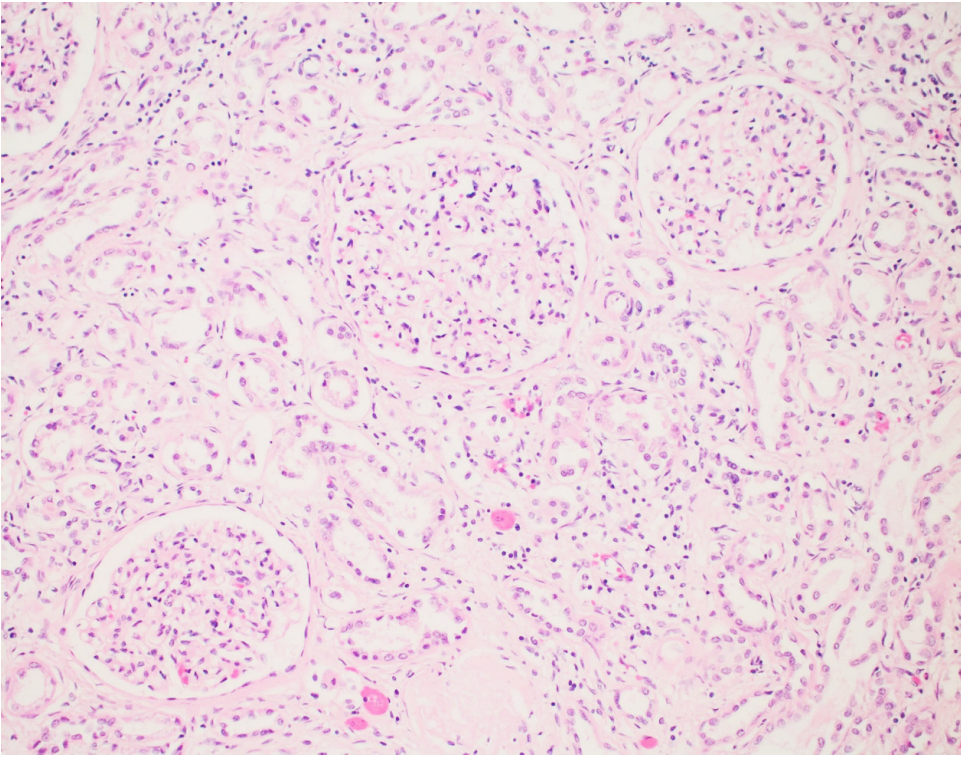


Рис. 47. Микропрепарат хронического гломерулонефрита. Определяется повышенная клеточность и утолщение петель клубочков. Н&Е. Объектив 20.

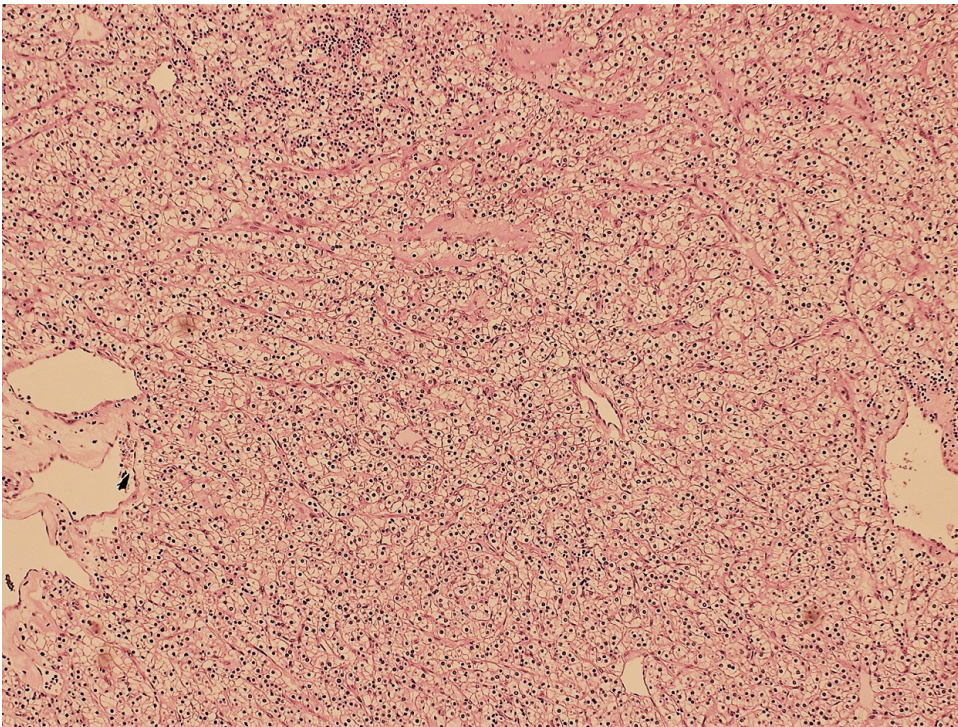


Рис. 48. Микропрепарат почечноклеточного светлоклеточного рака почки. Н&Е. Объектив 10.

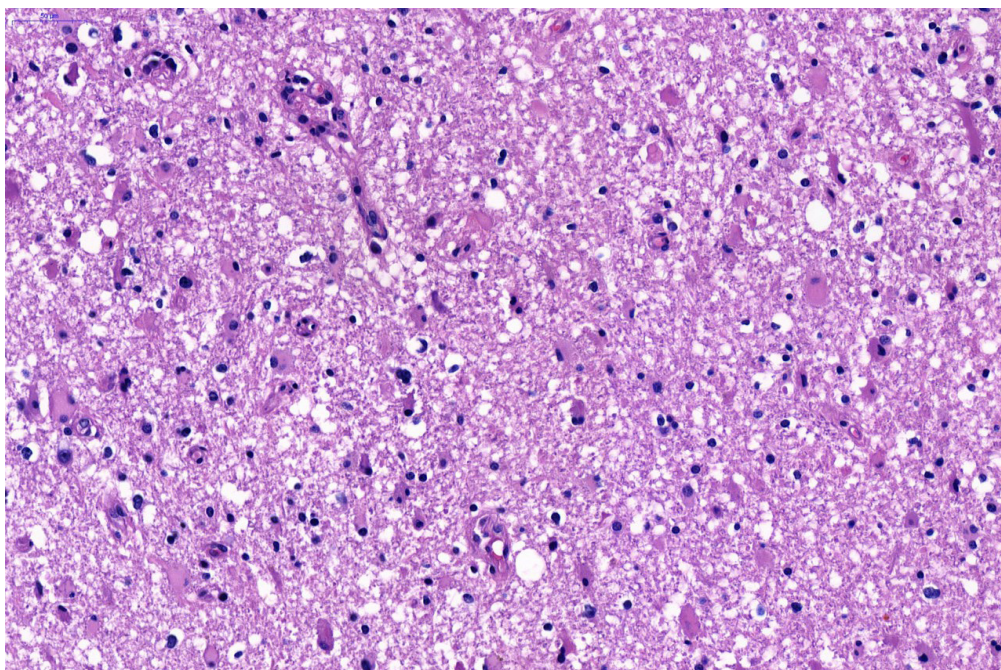


Рис. 49. Диффузная астроцитома. Низкая митотическая активность, низкая ядерная атипия, отсутствие некрозов, сосудистых пролифератов. H&E. Объектив 20.

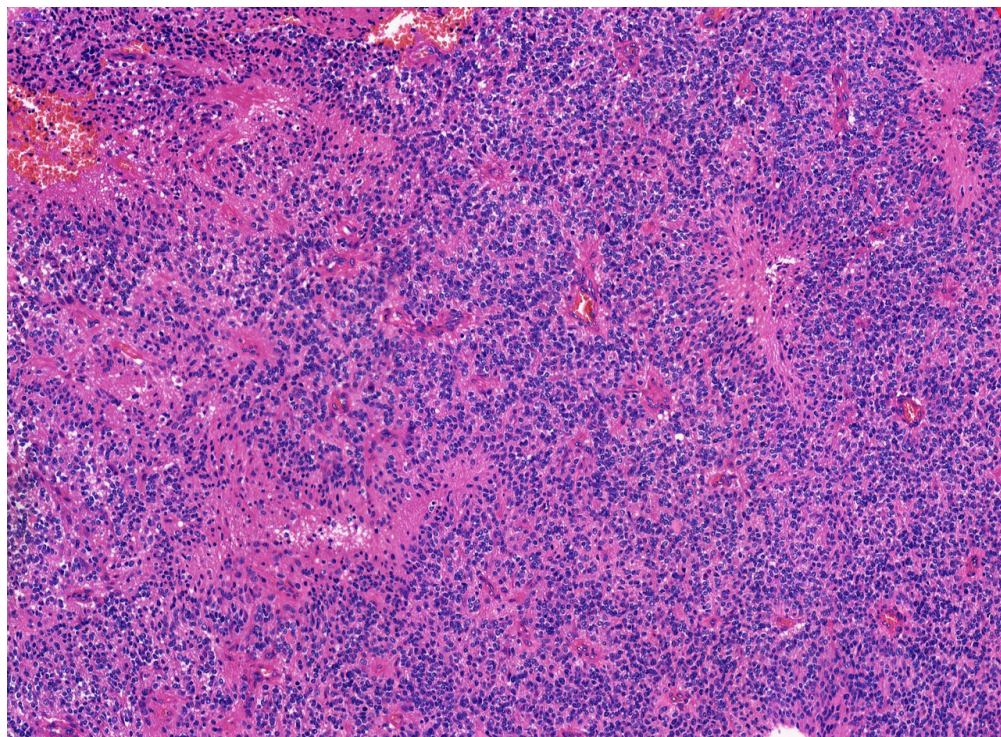
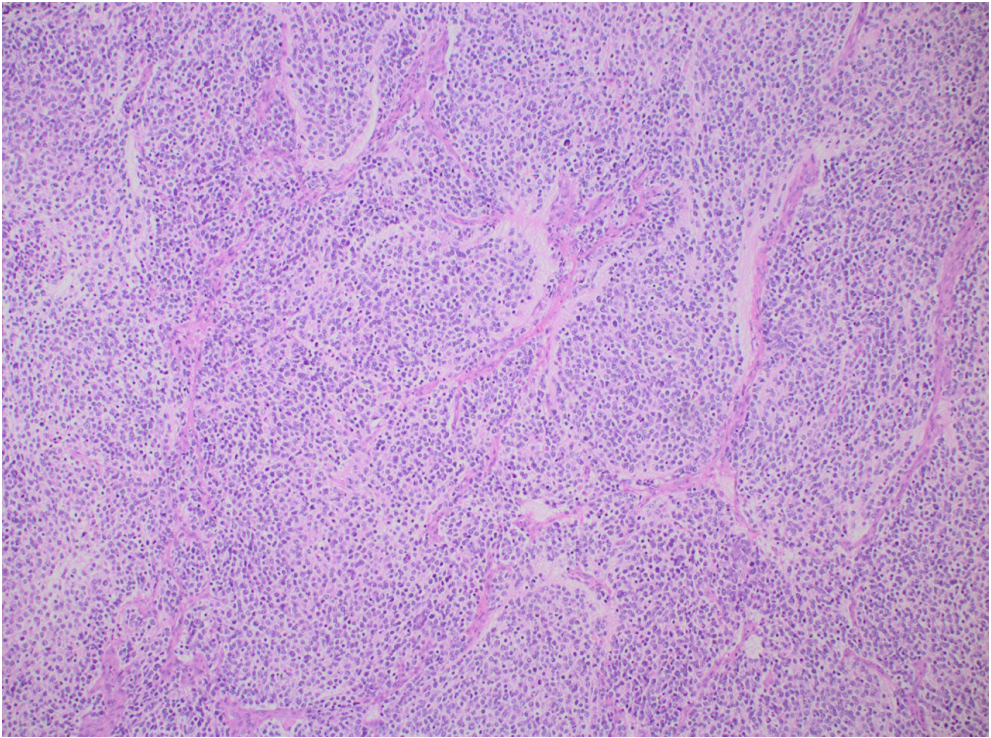
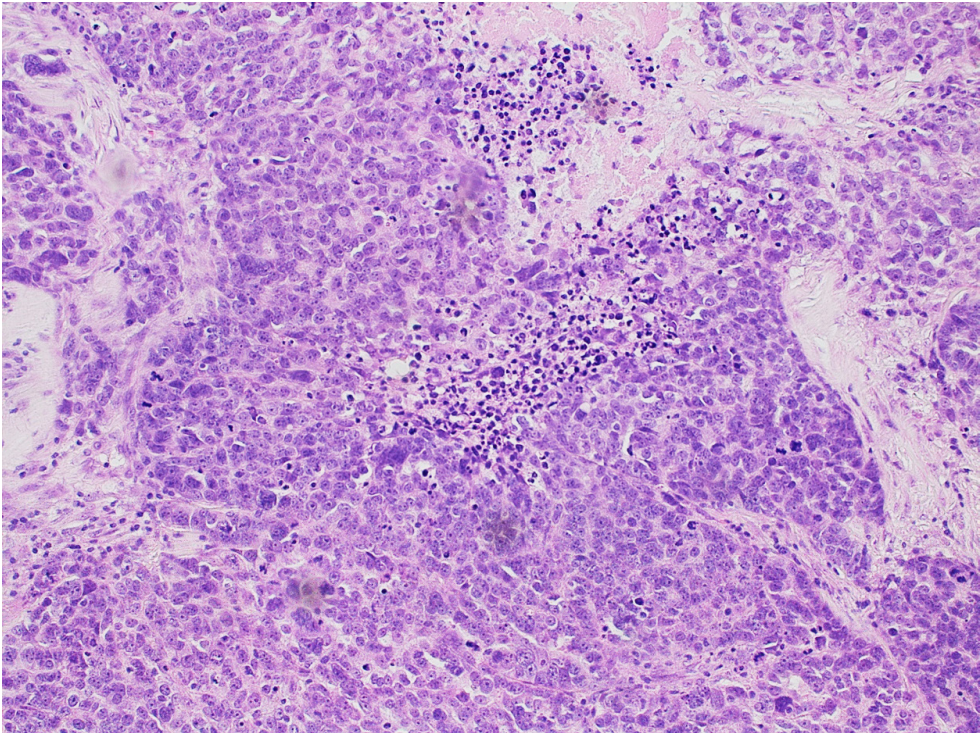


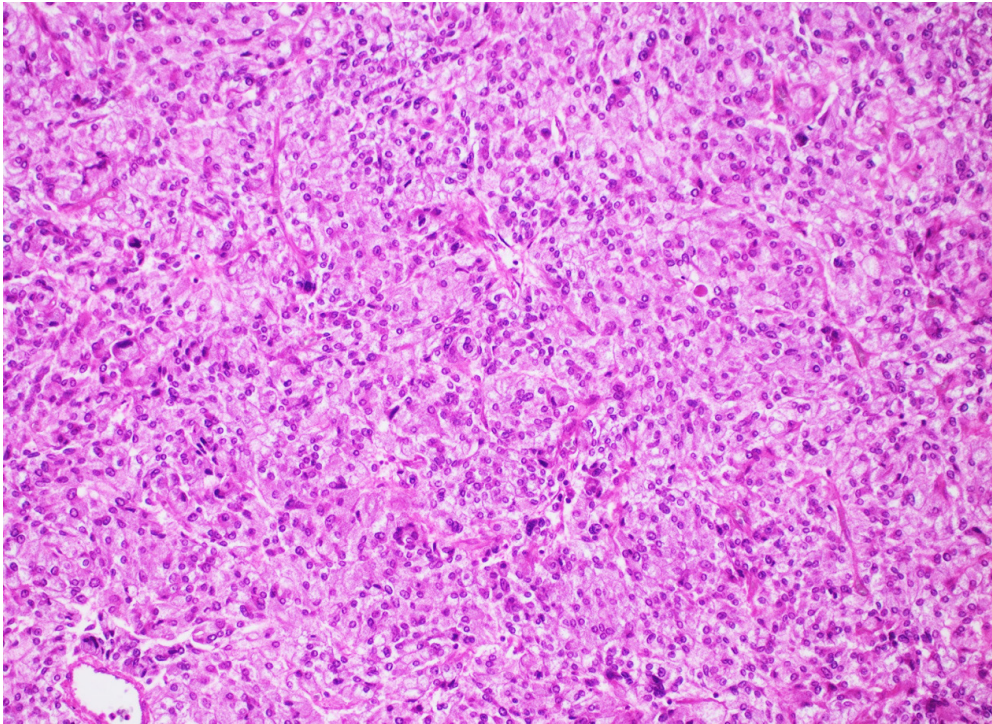
Рис. 50. Микропрепарат глиобластомы. Высокая клеточность и атипия, большое количество сосудистых пролифератов. H&E. Объектив 20.



*Рис. 51. Микропрепарат недифференцированной нейробластомы. Группа неблагоприятного прогноза по INPC. H&E. Объектив 10.*



*Рис. 54. Микропрепарат канцероматоза брюшины при серозной карциноме яичников. H&E. Объектив 20.*



*Рис. 55. Микропрепарат доброкачественной феохромоцитомы. Н&Е. Объектив 20.*



*Рис. 56. Иммуногистохимическое позитивное цитоплазматическое окрашивание феохромоцитомы на Chromogranin A. Объектив 10.*

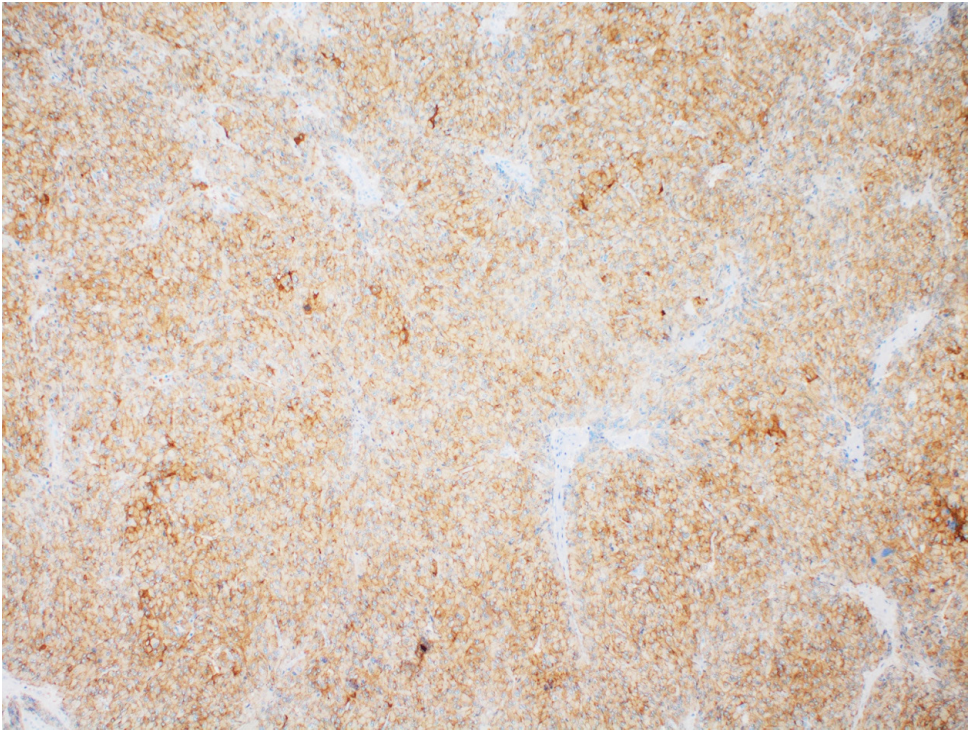


Рис. 57. Иммуногистохимическое позитивное цитоплазматическое окрашивание феохромоцитомы на Synaptophysin. Объектив 10.

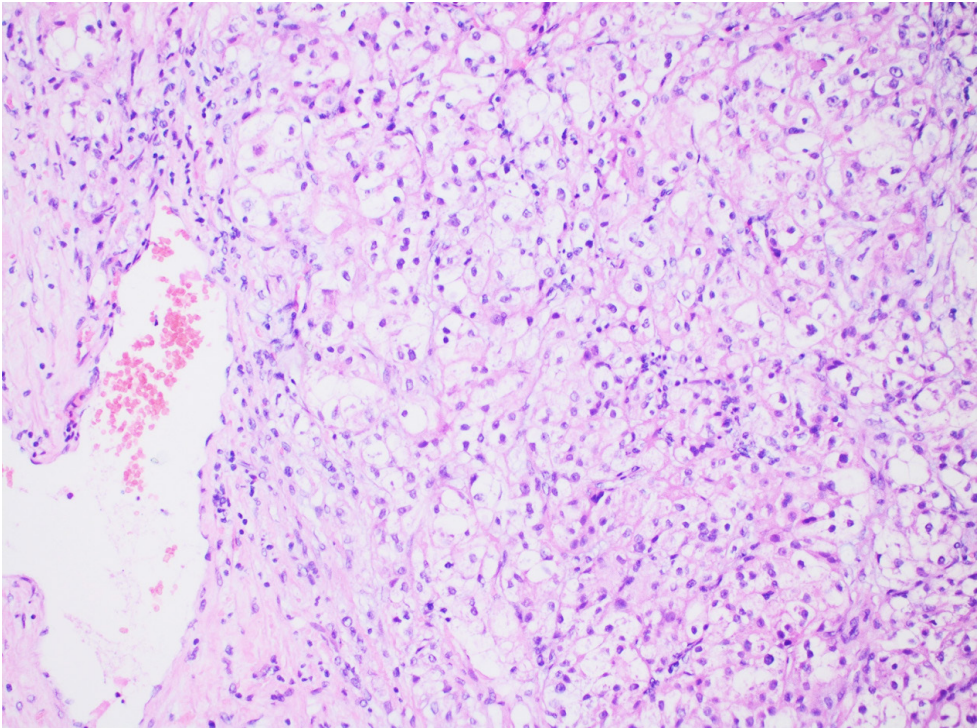


Рис. 58. Микропрепарат злокачественной феохромоцитомы. Определяется сосудистая инвазия и клеточный полиморфизм. H&E. Объектив 20.

# ПАТОЛОГИЯ

Авторы:

*Артемьева Анна Сергеевна, Беляев Алексей Михайлович,  
Дергунов Анатолий Владимирович, Леонтьев Олег Валентинович,  
Рогачев Михаил Васильевич*

Учебное пособие для ординаторов

Подписано в печать 25.01.2019 г.

Формат 70x100/16. Печать цифровая. Бумага офсетная.

Усл. печ. л. 19,1. Тираж 1000 экз.

Информационно-издательский центр «Стратегия будущего»  
191002, Санкт-Петербург, ул. Социалистическая, д. 4, литер А, пом. 2Н

Отпечатано в типографии СП ГБПОУ «ОМЛ»  
195197, Санкт-Петербург, Полостровский пр., д.61, лит. А