

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ  
ПАТОФИЗИОЛОГИЮ.  
ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ

Учебное пособие

Уфа  
2017

УДК 616-092(075.8)

ББК 52.52

В 24

Рецензенты:

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» *В.Г. Овсянников*;

Доктор медицинских наук, профессор кафедры нормальной физиологии ФГБОУ ВО «Южно-уральский государственный медицинский университет» *С.Л. Сашенков*;

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей хирургии с курсом лучевой диагностики ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» *М.А. Нартайлаков*.

**Введение в клиническую патофизиологию. Типовые патологические процессы:** учеб. пособие / сост.: Д.А. Еникеев, Э.Н. Хисамов, В.Н. Павлов, Е.А. Нургалева, Е.Р. Фаршатова, Д.В. Срубиллин, Г.А. Байбурина, В.И. Лехмус, Г.Г. Халитова, О.А. Еникеев. – Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, - 2017.- 164 с.

Учебное пособие подготовлено для самостоятельной внеаудиторной работы обучающихся в соответствии с содержанием рабочей программы учебной дисциплины «Патофизиология. Клиническая патофизиология», в основу которой положены требования ФГОС ВО по направлению подготовки (специальности) 310501 – Лечебное дело.

Формирование профессиональных компетенций врача начинается при изучении материалов клинической патофизиологии, в частности, типовых патологических процессов. Пособие содержит теоретическую информацию по метаболическому синдрому, воспалительному процессу, иммунопатологическим состояниям, патофизиологии гемостаза и полиорганной недостаточности. Представленные материалы отражают патофизиологические механизмы и картину их реализации в клинической практике. Оснащено тестовыми заданиями с эталонами ответов.

Учебное пособие предназначено для обучающихся по специальности 31.05.01 - Лечебное дело.

Рекомендовано Координационным научно-методическим советом и утверждено решением Редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

УДК 616-092(075.8)

ББК 52.52

© ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, - 2017

## СОДЕРЖАНИЕ

Введение.....	5
<b>Глава I. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ.....</b>	<b>8</b>
1.1. Понятие о метаболическом синдроме.....	8
1.2. Синдром гиперметаболизма.....	14
1.3. Системная гиперинсулинемия.....	22
1.4. Синдром инсулинорезистентности.....	25
1.5. Типовые нарушения липидного обмена.....	29
<b>Глава II. ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И АЛЛЕРГИЯ.....</b>	<b>37</b>
2.1. Иммунодефицитные состояния.....	37
2.2. Патофизиология аллергии.....	40
<b>Глава III. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС.....</b>	<b>50</b>
3.1. Системная и локальная воспалительные реакции.....	50
3.2. Механизмы ответа острой фазы.....	70
<b>Глава IV. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА.....</b>	<b>82</b>
4.1. Понятие о гемостазе.....	82
4.2. Методы оценки гемостаза.....	88
4.3. Виды тромбоцитопении.....	92
4.4. Виды тромбоцитопатии.....	99
4.5. Тромбогеморрагический синдром.....	102
4.6. Наследственные и приобретенные коагулопатии.....	106
4.7. Гиперкоагуляционно-тромботические состояния.....	108
4.8. Гипокоагуляционно-геморрагические состояния.....	110
<b>Глава V. ПОЛИООРГАНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ.....</b>	<b>114</b>
5.1. Понятие о синдроме полиорганной недостаточности.....	114
5.2. Патогенез полиорганной недостаточности.....	118
<b>Глава VI. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ.....</b>	<b>129</b>
6.1. Эндотелий и регуляция сосудистого тонуса.....	129
6.2. Эндотелий и тромбогенность и тромборезистентность сосудов.....	132
6.3. Эндотелий и адгезия лейкоцитов.....	135

6.4. Эндотелий и ангиогенез.....	136
6.5. Дисфункция эндотелия и ее маркеры.....	139
Тестовые задания.....	144
Ответы к тестовым заданиям.....	162
Рекомендуемая литература.....	163

## ВВЕДЕНИЕ

*Болезнь* - это ключевое понятие нозологии и общей патологии, которую в основном составляют патофизиология и патологическая анатомия. Термин «болезнь» используется для обозначения отдельных заболеваний (нозологических единиц). Для определения конкретных нозологических единиц, обладающих спецификой развития при возникновении у разных больных, необходимо определение болезни как философской категории.

Анализ классических и современных определений категории болезни позволяет выделить основные содержание и признаки, которые всегда есть при возникновении и течении отдельных заболеваний у каждого больного:

1. Болезнь как объективное явление всегда имеет определенную первоначальную причину. Причина болезни может быть взаимодействием с чем-то внешним относительно организма больного (экзогенный этиологический фактор). Первоначальную причину заболевания может содержать и сам организм в виде своего взаимодействия с внутренним этиологическим фактором.

2. Болезнь - всегда системная, то есть всего организма, реакция на действие этиологического фактора, которую определяют: а) специфика, сила и длительность действия этиологического фактора; б) реактивность организма. Реактивность - это генетически детерминированная и находящаяся под влиянием факторов внешней (физико-химической, биологической и социальной) среды совокупность качеств организма, определяющая характер системной реакции на действие этиологического фактора (Лисицын Ю.П., Петленко В.П.).

3. На каждом из этапов своего развития болезнь есть результат взаимодействия: а) вызванных эффектом этиологического фактора как раздражителя патологических процессов и патологических реакций, которые могут привести к нарушениям гомеостаза или вызывают их; б) защитных реакций в ответ на угрозу нарушений гомеостаза или возникшие его нарушения; в) приспособления к нарушениям гомеостаза и расстройствам функциональных систем, связанных с заболеванием; г) компенсации расстройств функциональных систем, связанных с заболеванием. Защитные, приспособительные и компенсаторные реакции составляют совокуп-

ность реакций саногенеза, которые через утилизацию резервов самого организма, восполняемых и повышаемых оптимальной терапией, направлены на выздоровление и реабилитацию больных.

4. Реакции саногенеза при нормальной реактивности, как правило, избыточны относительно действия стимулов, их вызвавших, что обуславливает возможность их превращения в звенья патогенеза патологических процессов и реакций.

5. На определенном этапе болезнь может потерять связь с первоначальным этиологическим фактором, и сама через взаимодействие патологических процессов, реакций и саногенеза может вызывать причины своего дальнейшего развития (эндогенизация болезни и патологического процесса) (Крыжановский Г.Н.). При этом развитие болезни начинают детерминировать патологические системы регуляции, функционирование которых имеет прямо патогенное значение. Патогенному эффекту таких систем противостоит функционирование специфических антисистем, которые, регулируя реакции саногенеза, сами могут стать патологическими системами. Эндогенизация болезней и патологических процессов, связанная с взаимодействием патогенных систем регуляции и их антисистем, придает болезни свойство качественного отличия от физиологических процессов и состояний организма, при которых функционирование систем регуляции и функциональных систем направлено на достижение конечного полезного приспособительного результата.

Предлагаемое учебное пособие по основам клинической патофизиологии составлено в форме ответов на контрольные вопросы, В соответствии с рабочей программой были проанализированы следующие разделы: метаболический, иммунопатологические синдромы, воспалительный процесс, патофизиология гемостаза, а также полиорганная недостаточность.

Пособие предназначено для самостоятельной внеаудиторной работы обучающихся по специальности 31.05.01 - Лечебное дело.

Мотивацией составления данного пособия послужила необходимость иметь на кафедре единую базу уровня требований преподавателей, лекторов и экзаменаторов, а также конкретно регламентированные масштабы по содержанию преподаваемой учебной информации.

Представленные в пособии материалы соответствуют следующим компетенциям ФГОС ВО по дисциплине «Патофизиология», «Клиническая патофизиология»:

- способностью к абстрактному мышлению, анализу, синтезу (ОК-1);
- готовностью к саморазвитию, самореализации, самообразованию, использованию творческого потенциала (ОК-5);
- готовностью решать стандартные задачи профессиональной деятельности с использованием информационных, библиографических ресурсов, медико-биологической терминологии, информационно-коммуникационных технологий и учетом основных требований информационной безопасности (ОПК-1);
- способностью к оценке морфофункциональных, физиологических состояний и патологических процессов в организме человека для решения профессиональных задач (ОПК-9);
- способностью и готовностью к осуществлению комплекса мероприятий, направленных на сохранение и укрепление здоровья и включающих в себя формирование здорового образа жизни, предупреждение возникновения и (или) распространения заболеваний, их раннюю диагностику, выявление причин и условий их возникновения и развития, а также направленных на устранение вредного влияния на здоровье человека факторов среды его обитания (ПК-1);
- готовностью к сбору и анализу жалоб пациента, данных его анамнеза, результатов осмотра, лабораторных, инструментальных, патологоанатомических и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания (ПК-5);
- способностью к определению у пациентов основных патологических состояний, симптомов, синдромов заболеваний, нозологических форм в соответствии с Международной статистической классификацией болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ) (ПК-6);
- готовностью к участию во внедрении новых методов и методик, направленных на охрану здоровья граждан (ПК-21).

# ГЛАВА 1. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

## 1.1. ПОНЯТИЕ О МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) считает *метаболический синдром* (МС) или метаболические нарушения в организме, предшествующие ожирению, «глобальной эпидемией» современности. В переводе с медицинского языка метаболический синдром означает – набор таких изменений в организме, которые приводят к глубокому нарушению обмена веществ. По данным статистики, с такой проблемой сталкивается 20 % людей среднего и пожилого возраста, и эти цифры неуклонно растут с каждым годом.

О «метаболическом синдроме» можно говорить, если присутствуют не менее трех из следующих симптомов:

- избыточный вес,
- артериальная гипертония,
- повышение уровня сахара в крови,
- дислипидемия (изменение соотношения липидов в крови).

При этом параллельно могут отмечаться частые приступы сильного голода, безудержная тяга к сладкому, частые головокружения и головные боли, быстрая утомляемость, раздражительность, слезливость, вспышки гнева, агрессивность. Опасность метаболических нарушений в том, что через 10-20 лет они могут обернуться атеросклерозом, а спустя такой же интервал времени возрастает риск развития инфарктов и инсультов.

Ориентировочно можно диагностировать МС при наличии не менее трёх следующих симптомов:

- объём талии при среднем телосложении: более 88 см у женщин и 102 см у мужчин;
- артериальное давление: равно или более 140/90 мм рт. ст.;
- сахар крови натощак: равно или более 6.1 ммоль/л;
- повышение уровня триглицеридов крови: равно или более 1.7 ммоль;
- снижение уровня липопротеидов высокой плотности: менее 1 ммоль/л у мужчин, менее 1.3 ммоль/л у женщин.



Основу МС составляет инсулинорезистентность, то есть снижение реакции инсулинчувствительных тканей (жировой, мышечной, печени) на физиологические концентрации инсулина. Показано, что инсулинорезистентность — есть результат взаимодействия генетических и внешних факторов. Среди последних наиболее важные избыточное потребление жира и гиподинамия.

Согласно данным ВОЗ число больных с инсулинрезистентным синдромом, имеющих высокий риск развития сахарного диабета 2-го типа составляет в Европе 40-60 миллионов человек. В индустриальных странах распространённость МС среди населения старше 30 лет составляет 10-20 %, в США — 25 %. Ранее считалось, что метаболический синдром — это удел людей среднего возраста и, преимущественно, женщин. Однако проведённые под эгидой Американской Ассоциации Диабета обследование свидетельствует о том, что МС демонстрирует устойчивый рост среди подростков и молодёжи. Так по данным учёных из University of Washington (Seattle) в период с 1994 по 2000 год частота встречаемости МС среди подростков возросла с 4,2 до 6,4 процентов. В общенациональных масштабах количество подростков и молодых людей, страдающих МС, оценивается в более чем 2 миллиона.

МС относится к наиболее актуальным проблемам современной медицины. Поскольку его возникновение, во многом, зависит от здорового образа жизни, то он является предметом нового направления в психологии — психологии здоровья. Здоровый образ жизни включает рациональное питание, поддержание нормальной массы тела, регулярная и соответствующая возрасту физическая активность и неприятие табакокурения.

МС чаще встречается у мужчин. У женщин частота возрастает в менопаузальном периоде. МС может быть генетически детерминирован, его развитию способствуют избыточное по калорийности питание, гиподинамия, некоторые заболевания или приём препаратов-антагонистов инсулина. У лиц с превышением идеальной массы тела на 40 % утилизация глюкозы снижается на 30-40 %.

*Ожирение* — независимый фактор риска сердечнососудистых заболеваний с высокой смертностью. Выделяют два его типа: андройдный и

гиноидный. Гиноидный тип, когда жировые отложения располагаются более или менее равномерно по всему телу. Андроидный проявляется неравномерным распределением жира с избыточным отложением в верхней половине туловища, на животе и увеличением количества висцерального (внутреннего) жира. На конечностях и ягодице жира мало. Такое ожирение называют еще абдоминальным.

*Андроидный тип ожирения* — главный фактор риска развития артериальной гипертензии (АГ), атеросклероза и сахарного диабета второго типа. При висцеральном (внутреннем) ожирении в кровоток через систему воротной вены поступает избыточное количество свободных жирных кислот (увеличение в 20-30 раз по сравнению с нормой). В результате печень подвергается мощному и постоянному воздействию свободных жирных кислот, что приводит к ряду метаболических нарушений (гипергликемия, увеличение липопротеидов низкой плотности, обогащённых триглицеридами, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия). Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия способствуют развитию артериальной гипертензии.

Как показал д-р Kalle Suoula и коллеги (Университет Тампере, Финляндия), МС достоверно коррелирует с повышенной жёсткостью артериальной стенки, которая диагностировалась путём определения скорости пульсовой волны (СПВ). По данным регрессионного анализа, артериальное давление, возраст, окружность талии, уровень глюкозы натощак независимо предсказывали увеличение артериальной жёсткости у лиц среднего и старшего возраста. Таким образом, в данном исследовании впервые было продемонстрировано, что МС достоверно ассоциируются со СПВ.

Через 10-20 лет после формирования МС возникает атеросклероз, а ещё через 10-20 лет возможен инфаркт и инсульт.

### **Виды метаболического синдрома**

По критериям компонентов МС больные распределяются на группы: с полным МС (сочетание АГ, дислипидемии, ожирения) и с неполным МС, который не включает одну из составляющих. Частое сочетание АГ с различными компонентами МС можно считать неблагоприятным прогности-

ческим признаком в отношении развития заболеваний, связанных с атеросклерозом. Ряд исследователей предлагают говорить о наличии МС при регистрации любых из двух перечисленных ниже критериев: абдоминально–висцерального ожирения, инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемии (ГИ), дислипидемии (липидной триады), АГ, СД 2 типа, раннего атеросклероза, ИБС, нарушения гемостаза, гиперурикемии (ГУ), подагры, микроальбуминурии, гиперандрогенемии. По данным других авторов, сочетание отдельных компонентов синдрома может рассматриваться в рамках МС только при наличии обязательного установления факта ИР.

### **Патогенез**

МС вызывается сочетанием генетических факторов и стиля жизни. Снижение физической активности и высокоуглеводный характер питания являются главными причинами того, что заболеваемость МС приобретает характер эпидемии.

До настоящего времени нет единого мнения о первопричине метаболических нарушений в патогенезе МС. Считается, что наследственная предрасположенность к ИР и к ожирению в сочетании с низкой физической активностью и избыточным питанием определяет развитие ожирения и тканевой ИР и как следствие – компенсаторной ГИ с последующим развитием нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) и формированием МС.

Глюкоза является основным энергетическим веществом, используемым организмом для синтеза жиров, заменимых аминокислот, органических кислот, гликопротеинов, гликолипидов и других соединений. Поэтому содержание глюкозы в крови человека поддерживается на определенном уровне независимо от его возраста и пола. На ранних стадиях развития МС наблюдаются скачки в концентрации глюкозы в крови: от гипергликемии после приема пищи до гипогликемии через несколько часов после приема пищи и в состоянии натощак. На поздних стадиях развития МС отмечается стойкое увеличение уровня глюкозы в крови натощак. МС является стадией преддиабета.

У здорового человека при приеме углеводсодержащей пищи через 20–30 минут в крови начинает увеличиваться уровень глюкозы. Это спо-

способствует ее повышенному метаболизму в организме, в том числе и синтезу маннозы из глюкозы. Увеличение концентрации маннозы в крови способствует выведению из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы инсулина. В клетках печени, мышечной ткани инсулин участвует в переводе глюкозы в гликоген (полисахарид), в результате чего к 60-й минуте уровень глюкозы в крови снижается до нормы.

При голодании, во время дальнейшего снижения глюкозы в крови ниже нормы, из  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы выводится глюкагон. А затем, уже с помощью других клеточных рецепторов он вводится в клетки печени и мышц, что способствует гидролизу гликогена до глюкозы и выведению глюкозы в кровь.

### **Метаболические процессы в организме больных ожирением**

Метаболические процессы в организме больных ожирением существенно отличаются от таких же процессов у здорового человека. После приема углеводсодержащей пищи при ожирении через 20–30 минут в крови больного также начинает увеличиваться уровень глюкозы, что приводит к ее повышенному метаболизму, в том числе и к синтезу маннозы. Увеличение концентрации маннозы в крови приводит к выведению из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы инсулина. Инсулин переносится с кровью к клеткам печени, мышечной ткани, но не может вступить во взаимодействие с измененными рецепторами клеток печени, мышечной ткани. В результате этого избыток глюкозы в крови не может превратиться в гликоген. Поэтому повышение содержания глюкозы в крови при ожирении продолжается, и к 60-й минуте оно достигает уже больших, чем в норме, значений. Чтобы не было гипергликемии, глюкоза метаболизируется в жирные кислоты (ЖК) с последующим синтезом жира и отложением его в жировых клетках.

В 90% случаев излишки жира образуются из-за избыточного поступления углеводов, а не из-за употребления жира. Отложение жира в клетках организма – это вынужденный энергетический резервный запас глюкозы при нарушении рецепции инсулина в организме человека.

## Гемореология

ГИ лежит в основе целого каскада метаболических изменений, которые прямо или опосредованно влияют на изменение коагуляционных свойств крови.

Нарушение гемореологических свойств крови в сочетании с гиперлипидемией способствует тромбообразованию и нарушению в системе микроциркуляции. Поражение сосудов микроциркуляторного русла почек влечет за собой снижение функции почек, формирование нефропатии с исходом в почечную недостаточность и усугубление тяжести АГ.

ГИ приводит к нарушению фибринолитической активности крови, так как способствует отложению жировой ткани и обуславливает повышенный синтез в адипоцитах висцерального жира как ингибитора активатора тканевого плазминогена. Уменьшается генерация плазмина из плазминогена и тем самым замедляет скорость расщепления фибрина, снижая фибринолиз, увеличивая содержание фибриногена и способствуя агрегации тромбоцитов.

Изменения со стороны функциональной активности тромбоцитов крови у больных МС заключается, прежде всего, в повышении их адгезивной и агрегационной способности. Среди факторов, выделяемых активированными тромбоцитами, наиболее существенными являются тромбоксан–А<sub>2</sub> и тромбоцитарный фактор роста. Большинство исследователей полагают, что именно тромбоциты являются основным фактором, определяющим склонность к тромбообразованию при синдроме ИР.

Гиперурикемия (ГУ) довольно часто ассоциирована с НТГ, дислипидемией и АГ у больных абдоминальным ожирением и в последние годы рассматривается в качестве составляющей синдрома ИР. Связь между ИР, уровнями инсулина в плазме и уровнями МК в сыворотке обусловлена, по-видимому, способностью инсулина замедлять клиренс мочевой кислоты в проксимальных канальцах почек.

Таким образом, клиническими симптомами синдрома «Х» является ожирение (абдоминальный тип), артериальная гипертензия, гиперинсулинемия, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к углеводам, дислипидемия, гиперхолестеринемия, гиперфибриногенемия, снижение

фибринолиза, гиперурикемия. Уровень АД даже при наличии всех предпосылок к его повышению может поддерживаться в норме благодаря хорошей функциональной активности депрессорной системы. Атеросклероз может длительное время не проявлять себя при хорошей способности к росту коллатералей. Причем у разных больных резервы компенсации тех или иных проявлений МС могут быть выражены по-разному. И, возможно, поэтому у одних больных проявления МС могут быть представлены нарушением толерантности к углеводам, у других – АГ, у третьих – ИБС, у четвертых – каким-либо сочетанием перечисленных выше заболеваний, а другие, имея и достаточно выраженный избыток массы тела, и абдоминальное накопление жира, и преклонный возраст, могут оставаться относительно здоровыми

## **1.2. СИНДРОМ ГИПЕРМЕТАБОЛИЗМА**

Синдрому гиперметаболизма отводится ведущая роль в патогенезе полиорганной недостаточности (ПОН). Современная трехфазная модель патогенеза ПОН рассматривает синдром гиперметаболизма, с одной стороны, как основной компонент формирования полиорганной дисфункции, с другой - именно течение синдрома гиперметаболизма, его коррекция или прогрессирование определяет исход при ПОН. Синдром гиперметаболизма представляет собой суммарный метаболический ответ организма на генерализованную воспалительную реакцию. Гиперметаболическая полиорганная недостаточность может возникнуть под воздействием любого этиологического фактора - острой кровопотери, сепсиса, политравмы, ишемии, тяжелого воспалительного процесса (острый панкреатит). Все перечисленные пусковые элементы приводят к развитию абсолютного или относительного перфузионного дефицита, что наиболее часто сопровождается клиникой расстройств микроциркуляции, гипотонией, олигурией. Через 24-72 часа после периода относительной гемодинамической стабильности пациенты, у которых имеет место нарушение органных функций, вступают в фазу стабильного гиперметаболизма, что характеризуется вовлечением в патологический процесс респираторной системы с формированием острого легочного повреждения, либо респираторного дистресс-синдрома (РДСВ).

Имеющиеся данные о проявлениях гиперметаболизма включают большое количество клинико-лабораторных показателей. Это - лихорадка, лейкоцитоз, тахикардия и тахипноэ. Также характерны: появление диффузных легочных инфильтратов на рентгенограммах, снижение легочного комплайенса, прогрессирующая артериальная гипоксемия, увеличение минутного объема вентиляции. Гиперметаболизм сопровождается увеличением сердечного выброса и соответственно сердечного индекса более 4,5 л/мин/м<sup>2</sup> снижением общего сосудистого сопротивления меньше 600 дин/см, гипергликемией, гиперлактатемией, увеличением потребления кислорода выше 180 мл/мин/м<sup>2</sup> и экскреции с мочой азота более 15 г сутки. Отмечается увеличение уровней креатинина и билирубина сыворотки крови, развивается преренальная азотемия. Повреждение функции нервной системы проявляется в виде энцефалопатии, периферической моторной и сенсорной нейропатии. Возникновение стрессовых язв, осложненных кровотечением, диарреи или пареза кишечника характерно для вовлечения в патологический процесс желудочно-кишечного тракта. Достаточно часто гиперметаболизм манифестируется коагулопатией, тромбоцитопенией, ДВС-синдромом. Показатели летальности при синдроме гиперметаболизма колеблются от 25 до 40%. Гиперметаболизм может поддерживаться длительное время либо за счет недостаточной санации первоначального очага инфекции, либо из-за появления нового. Глобальной физиологической характеристикой гиперметаболизма является увеличение скорости обмена веществ в два и более раз по сравнению с основным обменом, что сопровождается значительным увеличением потребления кислорода, отрицательным азотистым балансом, гиперпродукцией CO<sup>2</sup>, что может потребовать увеличения минутной вентиляции до 15-20 л/мин. Системный выброс цитокинов, катехоламинов, ангиотензина II, простогландинов способствует формированию тканевого шунта со снижением перфузии. Следствием прогрессирующего течения гиперметаболизма является не только специфичная органная дисфункция, но и белково-энергетическая недостаточность с последующим истощением (кахексией), что логически замыкает порочный круг синдрома ПОН. Однако гиперметаболизм и простое голодание - процессы, приводящие к нутритивной недостаточности - имеют

принципиально различные функционально-биохимические характеристики. Простое голодание представляет собой клиническую ситуацию, при которой организм получает неадекватное имеющейся потребности количество нутриентов, в первую очередь, протеинов и калорий. Метаболический ответ на простое голодание является специфической адаптационной реакцией, цель которой - снизить потерю массы тела, что характеризуется снижением энергопотребности покоя, утилизацией альтернативных источников энергии, снижением распада протеинов. Основными источниками нутриентов во время голодания являются гликоген, жирные кислоты, кетонные тела, глицерол. Белковый обмен характеризуется снижением синтеза и распада протеинов, что замедляет процессы глюконеогенеза. Респираторный коэффициент при простом голодании колеблется в пределах 0,6-0,7, что отражает использование организмом липидов как основных источников энергии.

Гиперметаболизм представляет собой генерализованную реакцию, при которой происходит мобилизация энергии и субстратов для поддержания воспаления, иммунных реакции и регенерации ткани. Увеличение потребления кислорода и выработки углекислоты является следствием возрастающей почти в два раза энергопотребности покоя. В отличие от простого голодания респираторный коэффициент составляет 0,80-0,85, что характерно для окисления различных энергетических субстратов. В то время как имеет место суммарное увеличение количества потребляемых нутриентов, включая глюкозу, отмечается абсолютное снижение калорий, получаемых при окислении глюкозы, и увеличение количества калорий, выделяющихся при окислении аминокислот. Снижение потребления пирувата вызывает стехеометрическое увеличение выброса аланина и лактата, совместно с окислением углеводных фрагментов жирных и аминокислот в цикле Кребса. Данные характеристики отражают активизацию процессов анаэробного гликолиза как альтернативного способа получения организмом энергии. Процесс анаэробного гликолиза имеет специфические отличия от метаболизма в нормально функционирующем организме. Наличие гипераланинемии и гиперглутаминемии в течение первых трех-четырех суток заболевания за счет утилизации аминокислот скелетной мускулату-



ры для активного глюконеогенеза; гиперлактатемия, гиперпируватемия и увеличение соотношения лактат/пируват из-за подавления активности пируватдегидрогеназы и сохранения нормального редокс-потенциала клеточного цитозоля; гипергликемия у недиабетиков, обусловленная феноменом толерантности периферических тканей к глюкозе - все эти признаки говорят о гиперметаболической перестройке процессов аэробного гликолиза. С другой стороны, перечисленные параметры формируют группу биохимических детерминант синдрома гиперметаболизма. Обмен углеводов, липидов и протеинов имеет принципиальные отличия от метаболизма в условиях нормы и простого голодания. Имеет место увеличение активности процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, причем введение экзогенной глюкозы и инсулина никак не сказывается на скорости биохимических реакций. Основными субстратами для глюконеогенеза являются лактат, глутамин, аланин, глицин, и глицерол. Несмотря на повышенную продукцию гепатоцитами глюкозы синтез инсулина не увеличивается, что приводит к спонтанной гипергликемии. В то же время периферические ткани продолжают выбрасывать большие количества лактата в системный кровоток для синтеза глюкозы в печени. Лактат также служит основным энергетическим топливом для миокардиоцитов. Избыточное поступление в организм глюкозы (более 5 г/кг/сут) приводит к гиперосмолярному синдрому, жировой инфильтрации печени, увеличению продукции углекислоты. Для обмена липидов характерно усиление липолиза и торможение липогенеза. Увеличивается оборот жирных кислот с длинной и средней цепью. Изменяется плазменный профиль жирных кислот: концентрация олеиновой кислоты увеличивается, а линоленовой и арахидоновой снижается. Клиренс триглицеридов с длинной цепью уменьшается за счет подавления активности липопротеинлипазы жировой ткани и скелетной мускулатуры. В значительной степени возрастает катаболизм белков. Несмотря на ускоренный синтез протеинов, реакции распада и потребления белков создают отрицательный азотистый баланс, способствуют прогрессивному снижению массы тела (аутоканнибализм). Аминокислоты мобилизуются из скелетной мускулатуры, соединительной ткани, нефункционирующего кишечника и поддерживают раневой процесс, клеточные воспалительные реакции и синтез пе-

чению «острофазовых» протеинов. Суточная экскреция аминокислот с мочой достигает 25-30 г и не подвергается полной коррекции парентеральным введением донаторов азота и энергии. Дополнительно имеют место процессы перераспределения аминокислот, увеличение скорости их окисления, особенно в скелетной мускулатуре. В отличие от процессов катаболизма, скорость синтеза белка реактивна по отношению к вводимым экзогенным аминокислотам и энергии. Прогрессирование полиорганной дисфункции характеризуется увеличением абсолютной и относительной скорости катаболических процессов.

Уреогенез усиливается и уровни ароматических аминокислот в плазме также возрастают. Данные биохимические характеристики гиперметаболизма создают множество порочных кругов, результатом взаимодействия которых является потеря структуры и несостоятельность продукции энергии клеткой. Это подтверждается биопсией скелетных мышц, в биоптатах которых было установлено снижение содержания АТФ и возрастание аденозиндифосфата и аденозинмонофосфата. В этой связи рядом авторов вводится определение гиперметаболической гипоксии - как вида тканевой гипоксии, обусловленной дисбалансом процессов синтеза и ресинтеза молекулы АТФ митохондрией клетки. Одновременность и глубина поражения определяет необходимость многокомпонентности программы интенсивной терапии ПОН. Принято выделять три патогенетически обусловленных направления лечения. Первое по значимости и времени направление - устранение действия пускового фактора или заболевания, запустившего и поддерживающего агрессивное воздействие на организм больного (гнойная деструкция, тяжелая гиповолемия, легочная гипоксия, высокоинвазивная инфекция и т.д.). При неустранимом этиологическом факторе любое, самое интенсивное лечение ПОН, безрезультатно. Второе направление - коррекция нарушений кислородного потока, включающая восстановление кислородтранспортной функции крови, терапию гиповолемии и гемоконцентрации, купирование расстройств гемореологии. Третье направление - замещение, хотя бы временное, функции поврежденного органа или системы с помощью медикаментозных и экстракорпоральных методов.

Методы терапии ПОН должны обязательно включать следующие мероприятия:

- 1) функциональную динамическую оценку и мониторинг;
- 2) нормализацию кровообращения путем коррекции гиповолемии, инотропной поддержки;
- 3) респираторной поддержки;
- 4) ликвидацию инфекции путем проведения рациональной антибиотикотерапии и снижения инвазивности лечебных и диагностических процедур;
- 5) детоксикационную терапию с помощью стимуляции механизмов естественной детоксикации и использованием экстракорпоральных методик;
- 6) антимадиаторную терапию, которая может включать применение препаратов, снижающих концентрацию медиаторов ПОН в системном кровотоке - глюкокортикоидов, пентоксифиллина, циклоспорина А, а также комплексов моно- и поликлональных антител к липиду А, фактору некроза опухоли, фактору активации тромбоцитов, интерлейкинам, использование селективных антагонистов окиси азота (NO);
- 7) метаболическая коррекция должна решать несколько задач: коррекцию нарушений кислотно-щелочного и водно-электролитного обмена; подавление гиперметаболического ответа на системное повреждение.

Хотя попытки справиться с гиперметаболизмом при ПОН предпринимаются уже более десяти лет, большинство из предлагаемых методов находятся в стадии апробации или эксперимента. Базовым можно назвать положение о необходимости проведения у пациентов с синдромом гиперметаболизма своевременной качественной адекватной нутритивной (питательной) поддержки с целью реализации повышенных энерготрат и обеспечения организма в критическом состоянии необходимыми нутриентами. Обеспечение данного, принципа реализуется в следующих основных направлениях терапии: полное обеспечение необходимой энергетики и пластического материала с помощью смешанного энтерально-парентерального питания. Раннее энтеральное зондовое питание (через 8-12 часов после оперативного вмешательства) разрабатывалось и применялось у различных контингентов больных как основной метод профилактики развития микробной транслокации и кишечной эндотоксемии.

Хорошо известно клиническое исследование, проведенное международной группой по изучению сепсиса, в которой было доказано, что ранняя адекватная нутритивная поддержка при сепсисе является одной из четырех методик, реально влияющих на летальность у больных с септическим процессом. Начиная с первой половины 90-х годов все больше внимания в проблеме коррекции гиперметаболизм стали уделять использованию, в первую очередь, в составе энтеральных диет, различных биологически активных добавок. Включение в состав энтеральной смеси пищевых добавок.

Наиболее часто в исследованиях по данной проблеме упоминают о глутамине, аргинине и 3-омега жирных кислотах. Глутамин является наиболее потребляемой в организме человека аминокислотой, основным топливом для функционирования энтероцита, транспортным звеном азота между периферией и висцеральными органами, выбрасываемой в большом количестве из скелетной мускулатуры на глюконеогенез при катаболических состояниях. Доказано протективное действие глутамина на слизистую желудка при риске развития стресс-язв. Под воздействием глутамина восстанавливается нормальная моторика кишечной стенки. В эксперименте доказано, что добавление глутамина в энтеральную среду приводило к достоверному снижению транслокации микроорганизмов на модели абдоминального сепсиса, а также к более быстрому усвоению энтеральной смеси и приросту массы тела. Омега-3-жирные кислоты обладают выраженным противовоспалительным эффектом, снижают продукцию фактора некроза опухоли и интерлейкина-1 Купферовскими клетками в ответ на стимуляцию эндотоксином. Омега-3 жирные кислоты являются предшественниками эйкозаноидов, что опосредует их противовоспалительное и бактерицидное действие.

*Аргинин* - аминокислота, ускоряющая заживление раневой поверхности. Аргинин является предшественником окиси азота - важнейшего клеточного медиатора, обладающего также бактерицидной активностью.

Модуляция эндогенной микрофлоры организма. Для этого предлагается использовать методику селективной деконтаминации кишечника с помощью неабсорбируемых антибиотиков.

Альтернативой, более физиологичной, по-нашему мнению, является применение эубиотиков класса энтерола и бактисубтила, которые могут использоваться и эффективны даже на фоне массивной антибиотикотерапии, с профилактической и лечебной целью.

*Антициткиновая терапия.* Большое количество работ посвящено хорошо известному и широко применяемому в клинической практике препарату пентоксифиллину (трентал, пентилин). Пентоксифиллин потенцирует противовоспалительное действие аденозина, простаглицлина и простаглицлинов класса Е за счет синергизма при воздействии на циклическую АМФ. Благодаря этому механизму пентоксифиллин ингибирует выработку свободных радикалов полиморфноядерными нуклеарами, агрегацию тромбоцитов и снижает плазменную концентрацию фактора некроза опухоли и интерлейкина-6.

Глубокое понимание общих и частных механизмов патогенеза полиорганной недостаточности, наличие разнонаправленных методов лечения этого синдрома, однако не позволяет выделить ранние клинические признаки повреждения функции органа или системы, а также обоснованно утверждать о различных степенях тяжести ПОН и возможном прогнозе, базируясь на каких-либо определенных клинических или функциональных критериях, что как раз и определяет, по нашему мнению, сложности проведения адекватной своевременной диагностики и терапии ПОН. Несмотря на вомногом сформированные представления об этиологии, патогенезе, патофизиологии синдрома гиперметаболизма до настоящего времени отсутствует ясная картина достаточно простых, приемлемых для большинства отделений реанимации и интенсивной терапии ранних клинических и лабораторных признаков, которые бы свидетельствовали о высокой вероятности развития или подтверждали наличие гиперметаболических нарушений обмена веществ у конкретного пациента. Наиболее перспективным может быть создание доступной для любого врача отделения системы ранней (первые двое-трое суток) диагностики синдрома гиперметаболизма, что позволило бы проводить коррекцию терапии до развития декомпенсированной (терминальной) стадии нолиорганной недостаточности. С другой стороны, малоработанными являются методы лечения синдрома гиперметаболизма («ауто-каннибализма»). Большая часть из них носит экспери-

ментальный характер и находится в стадии клинической апробации. Другие являются настолько дорогостоящими, что их применение в клинической практике представляется проблематичным. Необходимо выработать концепцию своевременной и адекватной коррекции синдрома гиперметаболизма с помощью доступных и эффективных методов лечения, основанную на понимании основных звеньев патогенеза синдрома полиорганной недостаточности и гиперметаболизма.

### 1.3. СИСТЕМНАЯ ГИПЕРИНСУЛИНЕМИЯ

*Гиперинсулинизм* — это состояние, при котором возникает повышенное содержание гормона инсулина в крови, и как следствие, резко снижается уровень сахара в крови. В норме инсулин вырабатывается в поджелудочной железе в островках Лангерганса. При гиперинсулинизме островки начинают вырабатывать гормона больше, чем нужно, вызывая патологическое состояние.

Среди всех форм заболевания различают первичный гиперинсулинизм, который еще называют панкреатическим, то есть возникающим по причине патологии поджелудочной железы, и вторичный. При вторичном заболевании причиной гиперинсулинизма могут быть самые различные заболевания, и поэтому такую форму называют внепанкреатической.

Заболевание может затрагивать как всю площадь островков в поджелудочной железе, так и быть очаговым, то есть изменения происходят в какой-либо части ткани железы.

Причинами возникновения болезни являются:

- доброкачественные и злокачественные опухоли, возникающие в островках Лангерганса. Опухоль или диффузная гиперплазия поджелудочной железы;
- заболевания центральной нервной системы;
- лишний вес;
- поражение органов эндокринной системы (гипофиз, гипоталамус);
- нарушение обмена веществ;
- внепанкреатические причины — заболевания желудка, печени, желчного пузыря;

- недостаточное употребление и содержание сахара в крови;
- длительное голодание (анорексия, стеноз привратника);
- быстрая потеря углеводов в связи с лихорадкой или тяжелой физической работой.

При заболевании гиперинсулинизм симптомы обусловлены низким содержанием сахара в крови. Как известно, глюкоза играет важную роль в углеводном обмене, а запас гликогена (производное глюкозы) нужен клеткам как источник энергии. Поэтому гиперинсулинизм характеризуется следующими симптомами:

- резкая слабость, вплоть до потери сознания;
- головные боли;
- тахикардия;
- повышенное потоотделение;
- перевозбуждение;
- чувство сильного голода;
- снижение артериального давления и температуры тела;
- дрожь в нижних конечностях;
- бледность кожи;
- чувство страха, депрессия;
- состояние дезориентации;
- судороги, похожие на эпилептический припадок.

Заболевают в возрасте 26-55 лет, чаще женщины. Приступы гипогликемии возникают обычно утром натощак, после длительного голодания; а при функциональном гиперинсулинизме - после приема углеводов. Физическая нагрузка, психические переживания могут являться провоцирующими моментами. У женщин вначале приступы могут повторяться только в предменструальном периоде.

Гиперинсулинизм может быть как острым, так и хроническим. Хронический гиперинсулинизм в тяжелых случаях может закончиться коматозным состоянием. Начало приступа характеризуется ощущением голода, потливостью, слабостью, дрожанием конечностей, тахикардией, чувством страха, бледностью, диплопией, парестезиями, психическим возбуждени-

ем, немотивированными поступками, дезориентацией, дизартрией; в дальнейшем наступают потеря сознания, клинические и тонические судороги, иногда напоминающие эпилептический припадок, кома с гипотермией и гипорефлексией. Иногда приступы начинаются с внезапной потери сознания. В межприступном периоде появляются симптомы, обусловленные поражением ЦНС: снижение памяти, эмоциональная неустойчивость, безразличие к окружающему, потеря профессиональных навыков, нарушения чувствительности, парестезии, симптомы пирамидной недостаточности, патологические рефлексы. Из-за необходимости частого приема пищи больные имеют избыточную массу тела.

Кроме этого, хроническая форма заболевания может сопровождаться не только апатичным состоянием, снижением умственных способностей, а мужчины отмечают развитие слабости и снижения потенции. Это связано с тем, что головной мозг начинает получать в среднем на 20% меньше глюкозы и кислорода, вследствие чего развивается хроническое кислородное голодание головного мозга, влекущее за собой нарушение работы всех органов и систем.

Функциональный гиперинсулинизм развивается на фоне других заболеваний эндокринной системы, и рассматривается как вторичный гиперинсулинизм. Чаще всего такая форма заболевания бывает при болезни Кушинга (гиперпродукция гормонов коры надпочечников) и при акромегалии (повышенная продукция гормонов роста).

Гиперинсулинизм у детей не проявляется так ярко, как у взрослых, но если нарушен механизм образования гормона инсулина, по мере роста и развития ребенка симптомы гиперинсулинизма нарастают.

В последнее время чаще стало наблюдаться такое состояние, как врожденный гиперинсулинизм. Причины, которые могут привести к этому тяжелому расстройству, неизвестны, поэтому такую форму заболевания у новорожденных еще называют идиопатический гиперинсулинизм.

Врожденный органический гиперинсулинизм может возникать на фоне неблагоприятной наследственности, так как не исключена причина генетического дефекта.



Для диагностики проводят определение уровня сахара в крови, иммунореактивного инсулина и С-пептида (натощак и на фоне пробы с голоданием и глюкозотолерантного теста). Для топической диагностики используют ангиографию поджелудочной железы, ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, ретроградную панкреатодуоденографию.

Лечение инсулиномы и опухолей других органов, обуславливающих развитие гипогликемических состояний, хирургическое. При функциональном гиперинсулинизме назначают дробное питание с ограничением углеводов, кортикостероиды (преднизолон по 5-15 мг/сут). Приступы гипогликемии купируют внутривенным введением 40-60 мл 40% раствора глюкозы.

Если причиной возникновения заболевания стали внепанкреатические причины, то лечению подлежат сначала именно эти заболевания.

Для больных с таким диагнозом разрабатывается специальная диета, в которую входят продукты, богатые сложными углеводами. Характер питания — дробный, небольшими порциями, но 5–6 раз в день.

Скорая помощь при потере больным сознания заключается в срочном введении внутривенно раствора глюкозы. Если больной чувствует приближение приступа, то нужен горячий сладкий чай, который может быстро улучшить состояние больного.

#### **1.4. СИНДРОМ ИНСУЛИНРЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Как появляется инсулинорезистентность? Организму нужно конкретное количество глюкозы. Если мы съедаем ее больше, чем требуется, то поджелудочная железа, соответственно, производит более инсулина. Его задача состоит в том, чтоб подействовать глюкозе просочиться в клетки мышц и превратиться в энергию. При увеличенном потреблении углеводов он переводит излишнюю глюкозу в жир – откладывает. К тому же инсулин в высокой концентрации непрерывно бомбит клетки, и они начинают защищаться, закрывать свои «двери» – рецепторы. Так и появляется инсулинорезистентность. К тому же когда мы непрерывно кушаем много углеводов, ресурсы поджелудочной железы истощаются, инсулина вырабатывается все меньше, и уровень сахара в крови повышается.

В 1962 году V. Neel выдвинул гипотезу об «экономномном генотипе», обосновывающую, что инсулинорезистентность прочно генетически закреплена в ходе эволюции как механизм выживания в неблагоприятных условиях, когда периоды изобилия чередовались с периодами голода. По мнению Poulsen P. с соавт. (1999), генетическая основа инсулинорезистентности составляет не более 50% всех случаев, значительная роль отводится внешним факторам, к которым относится переедание, ожирение, гиподинамия, хронический стресс, гиперлипидемия.

Существуют следующие виды инсулинорезистентности: *физиологическая* (пубертат, беременность, ночной сон), *метаболическая* (сахарный диабет 2 типа, декомпенсация сахарного диабета 1 типа, ожирение, гипогликемия, вызванная инсулином, тиреотоксикоз, гипотиреоз, синдром Иценга-Кушинга, акромегалия, феохромоцитома), неэндокринная (эссенциальная гипертензия, ХПН, цирроз печени, ревматоидный артрит, сердечная недостаточность, миотомическая дистрофия, травма, ожоги сепсис, раковая кахексия).

Проблема инсулинорезистентности тесно переплетена с проблемой лептинорезистентности, глюко и липотоксичности, нарушениями обмена нейротрансмиттеров и липидов.

Инсулинорезистентность чаще развивается при ожирении. Подтверждено, что чувствительность тканей к инсулину снижается на 40% при превышении массы тела на 35-40% от нормы.

С точки зрения гинеколога, пациентки с резистентностью к инсулину - это женщины с разнообразными нарушениями менструального цикла (чаще с ановуляцией), синдромом поликистозных яичников, различной степенью вирилизации.

Кроме этого, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность подавляет апоптоз, что в сочетании с другими эндокринными нарушениями, свойственными ожирению, способствует повышению активности инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1) - медиатора пролиферативных процессов в эндометрии, вызываемых эстрогенами, также способствуя формированию гиперпластических процессов в этой ткани. Поэтому у женщин с инсулинорезистентными состояниями одной из важнейших проблем явля-

ется высокая вероятность развития железисто-кистозной, атипической гиперплазии эндометрия, и даже рака эндометрия.

Наиболее распространенный метод оценки резистентности к инсулину, связанный с определением базального (натощак) соотношения уровня глюкозы и инсулина.

Исследование проводится строго натощак, после 8-12-часового периода ночного голодания. В профиль входят показатели: глюкоза, инсулин и расчетный индекс инсулинорезистентности НОМА- IR.

Индекс НОМА-IR рассчитывают по формуле:  $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕд/мл)} / 22,5$ .

При повышении уровня глюкозы или инсулина натощак индекс НОМА-IR, соответственно, растет. Например, если натощак глюкоза составляет 4,5 ммоль/л, а инсулин – 5,0 мкЕд/мл,  $\text{НОМА-IR} = 1,0$ ; если натощак глюкоза составляет 6,0 ммоль, а инсулин - 15 мкЕд/мл,  $\text{НОМА-IR} = 4,0$ .

*Референсные значения НОМА-IR: < 2,7 (2,7 – порог, соответствующий 75 перцентилю популяционных значений взрослых людей 20-60 лет, без диабета; выбор порогового значения может зависеть от целей исследования).*

Еще можно оценить резистентность к инсулину по индексу Саго — отношение уровней глюкозы к инсулину, определяемое по формуле:  $\Gamma / \text{И}$ , где  $\Gamma$  — уровень глюкозы в сыворотке крови,  $\text{И}$  — уровень инсулина в сыворотке крови. Значения Саго ниже 0,33 свидетельствовали об инсулинорезистентности.

*Гиперинсулинемия* - состояние, когда концентрация инсулина в плазме крови натощак составляет более 5 мкЕД/мл, а также его уровень через 2 часа после нагрузки глюкозой превышает 30 мкЕД/мл.

Критериями инсулинорезистентности стали следующие оценки: индекс Саго - менее 0,33; НОМА-IR - более 2,7 баллов; гиперинсулинемия - более 12 мкЕд/мл.

В настоящее время список заболеваний, связанных с инсулинорезистентности, выглядит следующим образом:

- диабет второго типа (не связанный с нарушением секреции инсулина);
- гипертония;

- ишемическая болезнь сердца;
- синдром поликистозного яичника у женщин и эректильная дисфункция у мужчин;
- болезнь Альцгеймера (старческое слабоумие).

Кроме того, доказано, что инсулинорезистентность всегда сопровождается такими состояниями, как:

- хроническое воспаление;
- ожирение;
- хронический стресс;
- старение.

Диета, богатая клетчаткой, сложными углеводами и ненасыщенными жирами, а еще регулярные физиологические нагрузки, несомненно поможет сдерживать уровень сахара в крови на обычном уровне и замедлит увеличение инсулинорезистентности.

### **Влияние инсулинорезистентности на различные органы и ткани**

*Жировая ткань.* Повышенный уровень инсулина в крови, наблюдаемый при инсулинорезистентности, приводит к ускорению превращения глюкозы в жир. Как следствие — избыточный вес и ожирение.

*Сосуды.* Имеются доказательства того, что инсулинорезистентность является основной причиной повышенного давления (гипертензии), если оно не связано с нарушением функции почек.

*Печень.* Инсулин способствует снижению синтеза глюкозы печенью, тем самым снижая избыточный уровень глюкозы в крови. Нарушение этого процесса при инсулинорезистентности приводит к патологическому увеличению уровня глюкозы в крови, который наблюдается при диабете.

*Скелетные мышцы.* Инсулин усиливает утилизацию глюкозы мышцами, тем самым обеспечивая их нормальную работоспособность. Нарушение этого процесса при инсулинорезистентности приводит к снижению функции мышцы, ее работоспособности и выносливости.

*Сердечная мышца.* Инсулин регулирует систему утилизации глюкозы сердечной мышцей. Нарушение этого процесса при инсулинорезистентности всегда наблюдается при ишемической болезни сердца. Результаты клиниче-

ских исследований показывают наличие взаимосвязи между высоким уровнем содержания инсулина в крови людей и сердечной недостаточностью.

*Нейроны.* Глюкоза – основное топливо мозга. Мозг, составляя 6% от веса тела, утилизирует около 20% глюкозы. Инсулин участвует в контроле метаболизма глюкозы в мозге. Инсулинорезистентность всегда сопровождается нейродегенеративными заболеваниями, например, болезнью Альцгеймера.

### **Заболевания, связанные с инсулинорезистентностью кроме ожирения**

*Диабет 2 типа.* Инсулинорезистентность часто предшествует развитию диабета второго типа. Она может сопровождаться также повышением уровня холестерина, избыточным весом, гипертонией.

*Жирная печень.* Скопление жира в печени может быть одним из проявлений нарушения обменных процессов, которое наблюдается при инсулинорезистентности. Следствиями жирной печени могут стать цирроз и, в некоторых случаях, рак печени.

Если человек имеет диабет типа 2, значит, имеет больше жира в печени и поджелудочной железе, чем он или она может справиться.

*Атеросклероз.* Атеросклероз - нарушение, при котором стенки средних и крупных артерий постепенно уплотняются и теряют эластичность. Атеросклероз может стать причиной заболеваний коронарной артерии, инсульта и заболеваний периферических сосудов.

## **1.5. ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ЛИПИДНОГО ОБМЕНА**

Одной из особенностей метаболизма липидов в организме является их способность к накоплению.

Среди патологических состояний, обусловленных изменением накопления липидов, можно выделить следующие варианты:

- ожирение - избыточное накопление липидов в жировой ткани;
- жировое истощение - пониженное содержание липидов в жировых депо;
- жировые дистрофии и липидозы - приобретенные и генетически обусловленные нарушения метаболизма липидов, приводящие к повреждающему накоплению их в различных органах и тканях;

- липоматозы - повышенное отложение жира в жировой ткани с опухолеобразным разрастанием.

*Ожирение* - избыточное накопление жира в организме, приводящее к увеличению массы тела на 20% и более от средних нормальных величин («идеальная масса тела»). В настоящее время по данным ВОЗ ожирение представляет собой одно из самых распространенных заболеваний, которым в экономически развитых странах страдают до 30% населения.

Общепринятой классификации форм ожирения до сих пор нет. Различают первичную форму или алиментарно-экзогенную (до 75% общего числа страдающих ожирением), о которой говорят в тех случаях, когда без явного основного заболевания имеет место превышение нормальной массы тела. Вторичные формы ожирения могут быть обусловлены нарушениями функций эндокринных желез и церебральными нарушениями. Д.Я.Шурыгин и др. (1980) конкретизировали формы первичного и вторичного ожирения и предложили следующую классификацию:

I. Формы первичного ожирения:

1. Алиментарно-конституциональное ожирение.

2. Нейроэндокринное ожирение:

- гипоталамо-гипофизарное ожирение,

- адипозогенитальная дистрофия (у детей и подростков).

II. Формы вторичного (симптоматического) ожирения:

1. Церебральное.

2. Эндокринные:

- гипотиреоидное,

- гипоовариальное,

- так называемое климактерическое,

- надпочечниковое.

Степени ожирения: I - фактическая масса тела превышает «идеальную» не более чем на 29%; II - на 30-49%, III - на 50-99; IV - на 100% и более.

Этиология ожирения определяется многими факторами. Причины, указанные ниже, лежат в основе патогенетических механизмов развития алиментарно-экзогенного ожирения. Вместе с тем действие этих же факто-

ров, как правило, имеет место при вторичных формах ожирения и существенно усугубляет их течение.

Ведущим фактором в развитии ожирения является положительный энергетический баланс - преобладание энергопотребления над энергозатратами, т.е. любое ожирение представляет собой в конце концов проблему баланса. При этом следует подчеркнуть, что доминирующим регулятором массы тела является поступление калорий. Общепринято считать, что ожирение является результатом переедания. Для тучных лиц характерно своеобразное пищевое «поведение» - они с удовольствием едят любую пищу. Несомненно, что недостаточная физическая активность, гиподинамия способствуют развитию ожирения, но не играют главенствующей роли.

Помимо вышеперечисленных факторов к тучности ведет несбалансированный рацион питания: потребление высококалорийной пищи с избытком жиров и легкоусвояемых углеводов. Не последнее место занимает нарушение ритма питания; питание с преобладанием потребления большей части суточного рациона в вечерние часы; редкие, но обильные приемы пищи, злоупотребление специями, соленой пищей и т.д.

Конституциональный фактор, наследственная предрасположенность, в основе которых может лежать генетически обусловленная скорость метаболических реакций, также входят в число факторов, способствующих ожирению. Отмечено, что в случае ожирения у одного из родителей тучность у детей наблюдается в 40% случаев. Если ожирением страдают оба родителя, тучность у детей встречается в 80% случаев.

Доказательством, указывающими на передачу ожирения по наследству, являются наследственные синдромы, сопровождающиеся ожирением, например, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля; существование линий мышей с передающимся по наследству ожирением (линии ob/ob, db/db); высокая корреляция по массе тела у монозиготных близнецов по сравнению с дизиготными. Более непосредственных доказательств передачи ожирения по наследству у людей не обнаружено. Следует помнить, что семейный характер ожирения нередко является отражением привычек и наклонностей.

В развитии ожирения имеют значение три основных патогенетических фактора: повышенное поступление пищи, несоответствующее энергозатратам, недостаточная мобилизация жира из депо; избыточное образование жира из углеводов (С.Н.Лейтес).

Кроме того, в настоящее время в патогенезе ожирения учитывается значение особенностей самой жировой ткани, количество и величина жировых клеток. Регуляция количества жиров в организме может осуществляться путем увеличения размеров адипоцитов (гипертрофия) или путем увеличения их количества (гиперплазия). Соответственно этим двум механизмам можно разделить ожирение на гипертрофическое и гиперпластическое. Наряду с указанными существует смешанный тип ожирения (гиперпластически-гипертрофический). Изменения величины и количества адипоцитов связаны с их чувствительностью к действию регулирующих факторов, в частности некоторых гормонов. Показано, что увеличенные в размерах адипоциты обладают сниженной чувствительностью к тормозящему липолиз действию инсулина.

Для развития ожирения необходима перестройка функций организма, поддерживающих постоянную массу тела, т.е. изменение скорости и направленности обменных процессов, в регуляции которых основное место принадлежит нервной и эндокринной системам.

Регуляция аппетита - сложный многокомпонентный механизм, - одним из важных звеньев которого являются центры насыщения и голода, располагающиеся в гипоталамусе. Центр насыщения локализуется в вентромедиальных ядрах гипоталамуса, его разрушение приводит к гиперфагии. Разрушение венролатеральных ядер гипоталамуса («центр голода») вызывает анорексию. Этот механизм регуляции аппетита называют «аппетитом».

Очевидно, при ожирении гиперфагия обусловлена запоздалыми реакциями центра насыщения, в норме тормозящего центр голода. Возможно, что наследственный дефект, обуславливающий дисфункцию центров насыщения и голода, связан с нарушением синтеза нейротрансмиттеров (моноаминов и пептидов). «Центр голода» имеет многочисленные связи с дофаминергической, тогда как «центр сытости» - с норадренергической



системой. Кроме того, показано, что в регуляции поступления и расходования энергии в организме участвуют эндорфинергическая и серотонинергическая иннервация.

Основная роль в регуляции чувства сытости отводится холецистокинину. Считают, что прием пищи вызывает высвобождение холецистокинина, который снижает аппетит через афферентные окончания блуждающего нерва, расположенные в кишечнике. При ожирении снижается содержание холецистокинина в гипоталамусе, чем объясняется недостаточное угнетение чувства голода и как результат этого избыточный прием пищи.

На центры насыщения и голода могут оказывать непосредственное влияние и некоторые цереброинтестинальные гормоны (соматостатин, вещество P, вазоактивный кишечный пептид и др.). Активность нейронов гипоталамуса может модулироваться деятельностью других нейронов, реагирующих на различные сигналы, такие как растяжение желудка, высвобождение гормонов ЖКТ, утилизация глюкозы и т.д.

Нарушение фунтами гипоталамической области у человека приводит к развитию ожирения. Травматические, воспалительные процессы, опухоли и метастазы злокачественных опухолей могут быть причиной диэнцефального ожирения.

Важное значение в патогенезе ожирения имеют гиперинсулинизм и инсулинорезистентность, связанная со снижением числа инсулиновых рецепторов в жировых, почечных, печёночных клетках и нейронах вентромедиального ядра гипоталамуса. Инсулинорезистентность объясняется препятствующим усвоению глюкозы повышением концентрации НЭЖК в крови тучных людей.

Таким образом, некоторые важные особенности метаболизма при ожирении можно представить в следующем порядке:

- 1) усиление липогенеза и увеличение размеров адипоцитов при переедании;
- 2) повышение метаболической активности жировых клеток;
- 3) увеличение концентрации НЭЖК в крови;
- 4) снижение потребления мускулатурой главным образом НЭЖК в условиях конкуренции НЭЖК и глюкозы (цикл Рэндла);

5) повышение уровня глюкозы в крови;

6) усиление секреции инсулина и увеличение его концентрации в крови;

7) повышение аппетита. Последнее приводит к перееданию и замыканию «порочного» круга.

При ожирении выявляются нарушения функций гипофиза и периферических эндокринных желез. У больных ожирением часто отмечаются изменения функций половых желез, которые у женщин проявляются нарушением менструального цикла и гирсутизмом (следствие измененной функции гипоталамо-гипофизарной системы). У страдающих ожирением, повышен уровень свободных андрогенов в сыворотке крови вследствие снижения концентрации глобулина, связывающего половые гормоны.

При ожирении развивается резистентность к тиреоидным гормонам и снижается количество рецепторов в Т3и Т4. Также снижается исходный уровень и уменьшается секреция СТГ. Возможно, гиперинсулинизм, наблюдающийся при ожирении, способствует повышению концентрации соматомединов, а последние по механизму обратной связи ингибируют секрецию гормона роста. Нарушается секреция пролактина, что является результатом нарушения гипоталамического контроля секреции в высвобождения гормона из гипофиза.

У 70-80% больных, страдающих ожирением, отмечается нарушение толерантности к углеводам, а у 1/4-1/5 выявляется сахарный диабет. Изучение содержания и иммунореактивного инсулина в сыворотке крови больных показало двух-трех кратное превышение его концентрации по сравнению с лицами, имеющими нормальную массу тела.

В крови больных с ожирением отмечается повышение уровня холестерина, триглицеридов, мочевой кислоты, липопротеидов очень низкой плотности и снижение количества липопротеидов высокой плотности.

Таким образом, ожирение сопровождается нарушением всех видов обмена веществ и изменением функций большинства эндокринных желез. Глубокие дисгормональные изменения и нарушения метаболизма замыкаются в порочный круг, усугубляющий картину заболевания. Усиливаются эффекты липогенных гормонов - инсулина, глюкокортикостероидов и по-

вышается чувствительность к ним. Снижается действие жиромобилизирующих гормонов - половых, адреналина. Гиперсекреция альдостерона способствует задержке воды и натрия, увеличивая массу тела и уменьшая использование жиров на эндогенный синтез воды. Метаболическая иммунодепрессия, наблюдающаяся при ожирении, снижает устойчивость организма к инфекционным агентам и повышает вероятность развития опухолей. Ожирение отражается на функциональном состоянии всех органов и систем, нарушает взаимоотношения регуляторных механизмов и интермедиарный обмен.

Основными принципами лечения ожирения являются субкалорийная диета с пониженным содержанием жиров и углеводов, но полноценная в отношении содержания белков и витаминов, психотерапия, лечебная гимнастика, массаж. Медикаментозное лечение проводится в случае неэффективности диетотерапии. С этой целью применяют тироидные гормоны, повышающие основной обмен и усиливающие специфически-динамическое действие пищи. Показаны препараты, угнетающие аппетит (фепранон, дезопимон и др.).

В последние годы широко применяется адипозин- препарат из гипофиза крупного рогатого скота, стимулирующий липолиз.

Так как похудеть тяжелее, чем предотвратить прибавление массы тела, нужно обратить серьезное внимание на пропаганду здорового образа жизни и проведение профилактических мероприятий.

### **Болезни накопления липидов у детей**

Под болезнями накопления липидов (липидозы, в узком смысле сфинголипидозы) понимают гетерогенную группу заболеваний, характеризующуюся нарушениями метаболизма представителей различных классов липидов. Многие из них являются врожденными лизосомными заболеваниями, при которых имеется дефект определенного лизосомального фермента, который участвует в катаболизме сфинголипидов. Расщепление сфинголипидов, являвшихся нормальной составной частью прежде всего мозга, а также других органов и экстрацеллюлярных жидкостей прерывается на определенном этапе, что ведет к их накоплению и клинически характеризуется прогрессирующими двигательными и умственными рас-

стройствами, поражением паренхиматозных органов, кожи, сетчатки глаза.

Болезни накопления липидов генетически обусловлены. В общем здесь имеет место аутосомно-рецессивный тип наследования за исключением болезни Фабри, которая наследуется сцепленно с X-хромосомой. Заболевания проявляются преимущественно в грудном возрасте, однако имеются ювенильные и хронические формы течения. Исход большей частью летальный, т.к. попытки заместительной терапии ферментом, инкапсулированным в лизосомах, не даёт обнадеживающих результатов.

Патогенез умственных расстройств при лизосомных болезнях накопления, по-видимому, базируется на двух общих следствиях недостаточной деградации клеточных компонентов. Накопление, превышающее критический порог, приводит к нарушению функций клеток и они гибнут. Кроме того, их гибель может быть связана с токсическим влиянием некоторых накапливающихся детергентоподобных соединений. Дополнительным фактором умственных расстройств является искажение сложно упорядоченной геометрии нейронов. В ответ на накопление в нейронах непереваренных клеточных компонентов образуются необычные, очень большие отростки, называемые меганейритами. Они больше тела родительской клетки и своими множественными шиловидными ответвлениями случайным образом, абберрантно контактируют с другими нейронами и дендритами, существенно нарушая нормальную "проводниковую схему" мозга.

Наиболее известными и распространенными заболеваниями этой группы являются болезни Тея-Сакса, Гоше, Нимана-Пика и др.

Болезнь Тея-Сакса - наследуемый по рецессивному типу ганглиозидоз, встречающийся особенно часто у евреев. Для этой патологии характерна недостаточность фермента гексозаминидазы А (участвующей в катаболизме ганглиозидов мозга), в результате чего эти липиды накапливаются в нейронах; при этом нарушаются функции мозга, развивается слепота и ребенок погибает.

## ГЛАВА II. ИММУНОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ И АЛЛЕРГИЯ

### 2.1. ИММУНОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ

*Формы и механизмы первичных иммунодефицитов (ИД).* Первично повреждение локализовано в иммунной системе и обусловлено аномальным генотипом (унаследованным). Ранними симптомами при первичных ИД являются поражения кожных и слизистых оболочек в виде пятен цвета «кофе с молоком», депигментации, экземы, нейродерматита, ангионевротического отека.

*I. Комбинированная иммунологическая наследственная недостаточность:*

1) ретикулярная дисгенезия представляет собой дефект системы костномозгового кроветворения, в результате которого не образуются клетки-предшественницы миело- и лимфопоэза;

2) агаммаглобулинемия швейцарского типа.

*II. Т-клеточный иммунодефицит:*

1) синдром Ди Джорджи, характеризуется гипоплазией тимуса, в результате чего нарушается дальнейшая дифференцировка претимических Т-предшественников;

2) синдром Незелоф характеризуется гипоплазией тимуса, очевидно из-за нарушения процесса миграции Т-предшественников в тимус;

3) наследственная недостаточность фермента пурин-нуклеозид-фосфорилазы, из-за чего страдают процессы дифференцировки Т-клеток в тимусе;

4) синдром Луи-Бар (атаксия-телеангиоэктазия) нарушена посттими-ческая дифференцировка Т-клеток, что сочетается с недостаточностью IgE и IgA.

*III. В-клеточный иммунодефицит:*

1) агаммаглобулинемия Брутона обусловлена нарушением дифференцировки клеток - предшественниц лимфопоэза в клетки предшественницы В-лимфопоэза;

2) гипоиммуноглобулинемия с макроглобулинемией, нет IgG и IgA;

3) селективный дефицит IgA.

#### *IV. Дефицит клеток миелоидного ряда:*

- 1) хронический гранулематоз, наследственный дефект ферментов гексозомонофосфатного цикла ведет к снижению микрообидного потенциала нейтрофилов, и они фагоцитируют, но не убивают микроорганизмы;
- 2) синдром Вискотта-Олдрича. Нарушена способность макрофагов презентировать антиген;
- 3) синдром Чедиака-Хигаси - нарушена структура и функциональная активность лизосом;
- 4) наследственная недостаточность миелопероксидазы;
- 5) синдром «ленивых лейкоцитов» - нарушена реакция нейтрофилов на хемотаксические стимулы.

#### *V. Дефицит системы комплемента:*

- 1) дефицит ингибиторов и инактиваторов, стабилизирующих систему, что приводит к перерасходу компонентов комплемента;
- 2) дефицит начальных факторов отменяет активацию комплемента в целом;
- 3) дефицит терминальных компонентов C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub> нарушает образование МАК (мембранно-атакующего комплекса).

#### *Основные механизмы вторичных иммунодефицитов.*

Повреждение системы имеет первичный или вторичный характер и может быть обусловлено инфекциями иммунной системы, лимфопролиферативными заболеваниями, истощением ИС вследствие ее патологических реакций и многими другими факторами:

- 1) химическая, в том числе лекарственная и токсическая иммунодепрессия;
- 2) лучевая иммунодепрессия;
- 3) иммунодепрессия гормонами и биологически активными веществами;
- 4) метаболическая иммунодепрессия;
- 5) иммунодепрессия в процессе старения;
- 6) истощение звеньев ИС вследствие иммунопатологических реакций;
- 7) истинная блокада РЭС;
- 8) лимфопролиферативные заболевания;

- 9) инфекционная иммунодепрессия;
- 10) иммунологическая иммунодепрессия;
- 11) хирургическая иммунодепрессия.

*Основные проявления ИД:*

1) рецидивирующие инфекции, вызванные различными инфекционными агентами в зависимости от вида ИД. При нарушении В-звена - рецидивирующие бактериальные инфекции (сепсис, пневмония), при недостаточности Т-звена - вирусные и грибковые инфекции;

2) опухолевый рост, лимфопролиферативные заболевания;

3) склонность к аутоиммуноагрессии и аллергии;

4) нарушение гемопоэза;

5) патология желудочно-кишечного тракта - расстройства переваривания;

6) при первичных ИД часто встречаются врожденные уродства, патология опорно-двигательного аппарата и нервной системы.

При вторичных ИД нередко также страдает пролиферация и дифференцировка клеток, может сокращаться численность клеток-эффекторов или возникать их функциональная неполноценность, избыток одних гуморальных факторов регуляции и недостаток других факторов, патологическая активация Т-супрессоров и избирательное подавление хелперного потенциала.

*Принципы патогенетической терапии ИД:*

1) заместительная терапия - восполнение дефектного звена;

2) предупреждение инфекционных осложнений (антибиотики, безмикробная среда);

3) коррекция нарушений обмена веществ (белки, витамины, микроэлементы);

4) иммуностимуляторы: Т-активин, В-активин, нуклеинат Na, левamisол, тафтсин, диуцифон и др.

## 2.2. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АЛЛЕРГИИ

*Аллергия* (allergia от allos - иной, ergon - действие) иное действие по сравнению с иммунными реакциями. Аллергия - состояние повышенной и качественно извращенной реакции к веществам с антигенными свойствами и даже без них (гаптен+белок организма → полноценный антиген (АГ)).

Аллергия отличается от иммунитета тем, что сам по себе аллерген не вызывает повреждения. При Аллергии повреждение клеток и тканей вызывает комплекс аллерген-аллергическое антитело (АТ).

*Классификация аллергенов:* экзоаллергены и эндоаллергены.

*Экзоаллергены:*

1) инфекционные:

- а) бактериальные,
- б) вирусы,
- в) грибки.

2) пыльца (pollen) цветущих растений, пух тополя, одуванчик, амброзия, хлопок;

3) поверхностные (или эпиаллергены);

4) бытовые - домашняя и библиотечная пыль, как продукт жизнедеятельности домашнего клеща, специфичны для конкретной квартиры;

5) пищевые продукты - особенно у детей - коровье молоко, куриные яйца, шоколад, цитрусовые, земляника, рыбы, крабы, омары, злаковые;

6) лекарственные препараты - особенно лечебные сыворотки;

7) продукты химического синтеза.

*Эндоаллергены:*

1) естественные (первичные): хрусталик и сетчатка глаза, ткани нервной системы, щитовидной железы, мужских половых желез;

2) вторичные (приобретенные), индуцированные из собственных тканей под влиянием внешних воздействий:

а) инфекционные:

- промежуточные поврежденная под действием микроба+ткань;
- комплексные микроб+ткань, вирус+ткань.

б) неинфекционные:

- холодовые, ожоговые, при облучении.



*Общий патогенез аллергических реакций (3 стадии):*

- 1) иммунологическая (образование АТ),
- 2) патохимическая (выделение субстратов БАВ),
- 3) патофизиологическая (клинические проявления).

Иммунологическая стадия - при попадании аллергена вырабатываются и накапливаются аллергические АТ в течение 2-3 недель - активная сенсibilизация. И может быть пассивная (при введении готовых АТ с сывороткой нужно не менее двух часов для фиксации АТ на ткань), сохраняется 2-4 недели. Аллергия строго специфична.

Все АТ появляются одновременно - сначала IgE – «реагины»- основные аллергические АТ. IgE имеют большое сродство к коже и тканям. Блокирующие АТ - IgG - появляются в период выздоровления, легко соединяются с АГ в крови и блокируют его контакт с реагинами - выполняют защитную роль. По титру гемагглютининов IgG судят о титре реагинов, т.к. имеется определенная зависимость.

*1 тип повреждения тканей - реагиновый* (иммунологическая стадия). Реагины своим концом Fc (constant fragment) фиксируются на соответствующих рецепторах тучных клеток и базофилов; нервных рецепторах сосудов, гладких мышцах бронхов, кишечника и форменных элементах крови. Другой конец молекулы Fab antigen-binding fragment вариabельной части выполняет антительную функцию, связываясь с АГ, причем 1 молекула IgE может связать 2 молекулы АГ. Т.к. IgE синтезируются в лимфатической ткани слизистых оболочек и лимфоузлов (пейеровы бляшки, мезентериальные и бронхиальные), поэтому при реагиновом типе повреждения *шоковыми органами* являются органы дыхания, кишечник, конъюнктивa = атипичная форма бронхиальной астмы, поллинозы, крапивницы, пищевая и лекарственная аллергии, гельминтозы. Если в организм поступает тот же антиген, или он находится после первичного попадания, то происходит связывание его с IgE-АТ как циркулирующими, так и фиксированными на тучных клетках и базофилах.

Происходит *активация* клетки и переход процесса в *патохимическую* стадию. Активация тучных и базофильных клеток (дегрануляция) приводит к высвобождению различных медиаторов.

*Медиаторы аллергии немедленного типа:*

- 1) гистамин;
- 2) серотонин;
- 3) медленно реагирующая субстанция (медленно действующее вещество - МДВ);
- 4) гепарин;
- 5) тромбоцитактивирующие факторы;
- 6) анафилотоксин;
- 7) простагландины;
- 8) эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии и высокомолекулярный нейтрофильный хемотаксический фактор;
- 9) брадикинин.

*Патофизиологическая стадия.* Установлено, что в основе действия медиаторов имеется приспособительное, защитное значение. Под влиянием медиаторов повышается диаметр и проницаемость мелких сосудов, усиливается хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов, что приводит к развитию различных воспалительных реакций. Увеличение проницаемости сосудов способствует выходу в ткани иммуноглобулинов, комплемента, обеспечивающих *инактивацию* и *элиминацию* аллергена. Образующиеся медиаторы стимулируют выделение энзимов, супероксидного радикала, МДВ и др., что играет большую роль в противогельминтной защите. Но медиаторы одновременно оказывают и повреждающее действие: повышение проницаемости микроциркуляторного русла ведет к выходу жидкости из сосудов с развитием отека и серозного воспаления с повышением содержания эозинофилов, падения артериального давления и повышения свертывания крови. Развивается бронхоспазм и спазм гладких мышц кишечника, повышение секреции желез. Все эти эффекты клинически проявляются в виде приступа бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы, отека, кожного зуда, диарреи.

Таким образом, с момента соединения АГ с АТ заканчивается 1-я стадия. Повреждение клеток и выброс медиаторов - 2-я стадия, а эффекты действия медиаторов 3-я стадия. Особенности клиники зависят от преимущественного вовлечения органа-мишени (шок-органа), что определяется преимущественным развитием гладкой мускулатуры и фиксации АТ на ткани.

*Анафилактический шок* протекает в целом стандартно: короткая эректильная стадия, через несколько секунд - торпидная.

- у морской свинки - преимущественно спазм бронхов (астматический тип шока),

- у собак - спазм сфинктеров печеночных вен, застой крови в печени и кишечнике - коллапс,

- у кролика - преимущественно спазм легочных артерий и застой крови в правой половине сердца,

- у человека - все компоненты: падение АД из-за перераспределения крови и нарушения венозного возврата, приступ удушья, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, кожные проявления: крапивница (urticaria), отек (oedema), зуд (pruritus).

*Атопия* - отсутствие места контакта, в естественных условиях встречается только у человека и имеет *ярко выраженную наследственную предрасположенность*. Здесь не нужен предварительный контакт с аллергеном, готовность к аллергии уже сформирована: бронхиальная астма, поллинозы, крапивница (к цитрусовым), отек Квинке, мигрень. Патогенез этих заболеваний сходен. Особенности клиники зависят от преимущественного вовлечения органа-мишени (шок-органа), что определяется преимущественным развитием гладкой мускулатуры и фиксации АТ на ткани.

*Бронхиальная астма* (asthma bronchiale)- приступ удушья с затруднением выдоха - спазм бронхов, отек слизистой, обильное выделение слизи и закупорка бронхов.

*Поллинозы* (pollinosis от pollen пыльца): аллергический ринит и конъюнктивит, отек слизистой, слезотечение, нередко зуд на пыльцу растений.

*Кожные проявления*: отек Квинке на косметику и пищевые аллергены (поражаются глубокие слои кожи лица) и крапивница (при поражении поверхностных слоев кожи - на кремы, мази, порошки).

*Мигрень* (hemicrania): периодическая сильная головная односторонняя боль - аллергический отек одной половины мозга на пищевые продукты, реже - лекарства.

*II тип повреждения – цитотоксический*: образовавшиеся к АГ клетки АТ присоединяются к клеткам и вызывают их повреждение или даже

лизис, поскольку клетки организма приобретают аутоаллергенные свойства под действием различных причин, например, химических веществ, чаще лекарств за счет:

- 1) конформационных изменений АГ клетки;
- 2) повреждения мембраны и появления новых АГ;
- 3) образования комплексных аллергенов с мембраной, в которых химическое вещество играет роль гаптена. Аналогично действуют на клетку лизосомальные ферменты фагоцитирующих клеток, бактериальные энзимы и вирусы.

Образующиеся АТ относятся к классам IgG или IgM. Они соединяются своим Fab концом с соответствующими АГ клеток. Повреждение может быть вызвано 3 путями:

- 1) за счет активации комплемента - комплементопосредованная цитотоксичность, при этом образуются активные фрагменты, которые повреждают клеточную мембрану;
- 2) за счет активации фагоцитоза клеток, покрытых опсонинами-антителами G4;
- 3) через активацию антителозависимой цитотоксичности.

После соединения с клеткой происходят конформационные изменения в области Fc конце антитела, к которому присоединяются К-клетки (киллеры Т-лимфоциты и нулевые клетки).

В *патохимическую* стадию активируется система комплемента (система сывороточных белков). Лизис клеток-мишеней развивается при совместном действии компонентов от C<sub>5</sub> до C<sub>9</sub>. В процессе участвуют супероксидный анион-радикал и лизосомальные ферменты нейтрофилов.

*Патофизиологическая стадия.* В клинике цитотоксический тип реакции может быть одним из проявлений лекарственной аллергии в виде лейкоцитопении, тромбоцитопении, гемолитической анемии, при аллергических гемотрансфузионных реакциях, при *гемолитической болезни новорожденных* в связи с образованием у резус-отрицательной матери резус-положительных IgG к эритроцитам плода.

Однако действие цитотоксических АТ не всегда заканчивается повреждением клеток - при малом количестве АТ можно получить феномен стимуляции (антиретикулярная цитотоксическая сыворотка А.А. Бого-

мольца для стимуляции иммунных механизмов, панкреотоксическая сыворотка Г.П. Сахарова для лечения сахарного диабета). С длительным стимулирующим действием естественно образовавшихся аутоантител к щитовидной железе связывают некоторые формы тиреотоксикоза.

*III тип - повреждение иммунными комплексами (АГ + АТ) -* (синонимы - иммунокомплексный, тип Артюса). На АГ, имеющий растворимую форму, в организме образуется АТ G и M - классов (преципитирующие) способные *in vitro* образовывать преципитат при соединении с АГ. В организме постоянно происходят иммунные реакции с образованием комплекса АГ+АТ, т.к. в организм постоянно попадают какие-то АГ извне или образуются эндогенно, но эти реакции являются выражением защитной или гомеостатической функции иммунитета и не сопровождаются повреждением. Однако при определенных условиях комплекс АГ+АТ может вызывать повреждение и развитие заболевания через активацию комплемента, освобождение лизосомальных ферментов, генерацию супероксидного радикала и активацию калликреин-кининовой системы.

В образовании иммунных комплексов участвует множество экзо- и эндогенных антигенов и аллергенов: антибиотики, сульфаниламиды, антитоксические сыворотки, гомологичные гамма-глобулины, пищевые продукты, ингаляционные аллергены, бактерии и вирусы. Образование иммунного комплекса зависит от места поступления или образования АГ. Повреждающее действие оказывают обычно комплексы, образованные в небольшом избытке антигена с молекулярной массой 900000 - 1 млн дальтон.

*Патохимическая стадия.* Под влиянием комплекса и в процессе его удаления образуется ряд медиаторов для фагоцитоза и переваривания комплекса: это комплемент, лизосомальные ферменты (кислая фосфатаза, рибонуклеаза, катепсины, коллагеназа, эластаза); кинины, вызывающие спазм гладких мышц бронхов, расширение сосудов, хемотаксис лейкоцитов, болевой эффект, повышение проницаемости микроциркуляторного русла. Так же может происходить активация фактора Хагемана (XII) и (или) плазминовой системы и выделение гистамина, серотонина, тромбоцитарноактивирующего фактора, вызывающего агрегацию тромбоцитов на эндотелии и выделение из тромбоцитов гистамина и серотонина.

*Патофизиологическая стадия:* циркулирующие иммунные комплексы откладываются всего в сосудах клубочков почек и вызывают различные виды гломерулонефритов, в легких - альвеолиты, в коже - дерматиты. В выраженных случаях воспаление может принимать альтеративный характер с некрозом тканей, частичного или полного тромбоза, геморрагии. Вначале в очаге преобладают нейтрофилы, активно фагоцитирующие иммунные комплексы, выделяя при этом лизосомальные ферменты и факторы повышения проницаемости и хемотаксиса для макрофагов. Макрофаги накапливаются в очаге воспаления и фагоцитируют разрушенные клетки, очищая участок поражения. Воспаление завершается пролиферацией клеточных элементов.

Третий тип иммунного повреждения является ведущим в развитии сывороточной болезни, экзогенных аллергических альвеолитов, некоторых случаев лекарственной и пищевой аллергии, ряда *аутоиммунных заболеваний* (красная волчанка, ревматоидный артрит). При значительной активации комплемента может развиваться системная анафилаксия в виде анафилактического шока.

Сывороточная болезнь - аллергическое заболевание немедленного типа, вызываемое введением гетерологичных или гомологичных сывороток или сывороточных препаратов, и характеризуется преимущественным воспалительным повреждением сосудов и соединительной ткани, которое развивается через 7-12 дней после введения чужеродной сыворотки.

В ответ на введение АГ в организме образуются различные классы АТ, в основном, преципитирующие. Образуются иммунные комплексы, которые подвергаются фагоцитозу, как при обычной иммунной реакции. Но в силу определенных условий (определенная величина комплекса аллерген/АТ, небольшой избыток аллергена, и другие факторы), этот комплекс откладывается в сосудистой стенке, повышается ее проницаемость, активируется комплемент, выделяются медиаторы. Симптомы сывороточной болезни развиваются через 6-8-12 дней: начинается повышение температуры тела, появляются папуло-везикулярные высыпания на коже (крапивница) вплоть до геморрагических, чаще на месте введения АГ. Сыпь сопровождается сильным зудом, расстройством гемодинамики. Иммунные комплексы чаще откладываются в клубочках почек (гломерулонефрит) с

набуханием и пролиферацией эндотелиоцитов и мезангиоцитов и сужением или облитерацией просвета клубочковых капилляров. Нередко увеличение селезенки, поражение сердца (от приступов стенокардии до ИМ), легких (эмфизема, острый отек). В крови - лейкопения с относительным лимфоцитозом, иногда тромбоцитопения, глипогликемия. Лечение зависит от формы заболевания: при тяжелом течении в виде анафилактического шока требуется неотложная помощь, назначают стероидные гормоны, антигистаминные препараты, при отеках - мочегонные и т.д.

*Характеристика ГЗТ - T-тип* аллергического ответа (аутоиммунные заболевания, реакции туберкулинового типа и контактный дерматит). Стадии те же.

В иммунологическую стадию за 10-12 дней накапливается клон сенсибилизированных Т-лимфоцитов, в клеточную мембрану которых встроены структуры, выполняющие роль АТ, способных соединяться с соответствующим аллергеном. Лимфоцитам не нужно фиксироваться, они и есть хранилище медиаторов аллергии. При повторной аппликации аллергена Т-лимфоциты диффундируют из кровотока к месту аппликации и соединяются с аллергеном. Под действием комплекса иммуно-аллерго-рецептор+аллерген лимфоциты раздражаются (*патохимическая стадия*) и выбрасывают медиаторы ГЗТ:

- 1) фактор кожной реактивности;
- 2) фактор бласттрансформации лимфоцитов;
- 3) фактор переноса;
- 4) фактор хемотаксиса;
- 5) фактор торможения миграции макрофагов (MIF);
- 6) лимфотоксин;
- 7) интерферон;
- 8) фактор, стимулирующий образование макрофагами эндогенных пирогенов;
- 9) митогенные факторы.

Клинически *3-я стадия* - очаг аллергического эксудативного воспаления плотной консистенции. Ведущее место среди ГЗТ - аутоиммунные заболевания.

*Патогенез аутоиммунных заболеваний на эндоаллергены.*

Выделяют три возможных варианта:

1) образование аутоАТ на первичные аллергены, поступающие в кровь при повреждении соответствующего органа (т.к. внутриутробно при формирования иммунной системы они не контактировали с лимфоцитами, были изолированы гистогематическими барьерами или развились после рождения);

2) выработка сенсibilизированных лимфоцитов против чужеродной флоры, имеющей общие специфические АГ детерминанты с тканями человека (стрептококк группы А и ткань сердца и почек, кишечная палочка и ткань толстого кишечника, гликопротеиды тимофеевки и гликопротеиды ВДП);

3) снятие тормозного влияния Т-супрессоров растормаживание супрессированных клонов против собственных тканей, компонентов ядра клеток, вызывает генерализованное воспаление соединительной ткани - коллагенозы.

*Диагностика аллергических заболеваний* - поиск специфического аллергена, основана на серологических и клеточных реакциях на основании имеющихся у аллергика АТ или лимфоцитов.

Для выявления *реагинового типа* сенсibilизации:

- 1) радиоаллергосорбентный тест (RAST);
- 2) радиоиммуносорбентный тест (RIST);
- 3) прямой кожный тест;
- 4) реакция Праустница-Кюстнера;
- 5) тест Шелли.

Для выявления *цитотоксического типа*:

- 1) различные варианты метода иммунофлюоресценции;
- 2) Тест Кумбса;
- 3) реакция Штеффена;
- 4) радиоиммунологический метод.

Для выявления *иммунокомплексного типа*:

- 1) различные методы определения циркулирующих иммунных комплексов;



- 2) определение ревматоидного комплекса;
- 3) различные способы определения преципитирующих антител.

*Диагностика ГЗТ* - выявление эффектов медиаторов:

- 1) прямая кожная проба;
- 2) реакция бласттрансформации;
- 3) реакция торможения миграции макрофагов;
- 4) лимфотаксический эффект.

*Лечение аллергии* - специфическое:

- 1) этиотропное - предупреждение, прекращение и элиминация аллергена: при лекарствах, пищевой, при поллинозах, бытовых аллергенах;
- 2) специфическое для ГНТ - гипосенсибилизация (дробное, непрерывное длительное введение аллергена больному в возрастающих дозах).

*Патогенетическая терапия* - выявить ведущий тип аллергической реакции и оказать блокирующее действие на развитие каждой стадии.

В *иммунологическую стадию* применяют *левамизол* и гормоны тимуса, которые регулируют иммунный ответ.

В *патохимическую стадию*: при *реагиновом* типе блокада высвобождение медиаторов из тучных клеток: *интал*, *кетотифен*, антигистаминные препараты, *гистаглобулин* (гистаминопексия), антисеротонинные препараты.

При *цитотоксическом* и *иммунокомплексном* типах антиферментные препараты, ингибирующие активность протеолитических ферментов и тем самым блокирующие системы комплемента, и калликреин и др.

В *патофизиологическую стадию* лечение зависит от типа аллергии.

*Десенсибилизация* - срочное снятие сенсibilизации с целью профилактики анафилактического шока.

Три вида:

- 1) *естественная* - после перенесенного анафилактического шока (на 2 недели),
- 2) *неспецифическая* - введение аллергена под защитой наркоза и антигистаминных препаратов,
- 3) *специфическая* по Безредко А.М. (повторные дробные дозы через 30 мин 2-3 раза). Первые малые дозы связывают основную массу АТ, проигрывая минимальную реакцию, а затем основная доза препарата.

## ГЛАВА III. ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ ПРОЦЕСС

### 3.1. СИСТЕМНАЯ И ЛОКАЛЬНАЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ

*Воспаление* - один из самых распространенных патологических процессов наряду с гипоксией и стрессом. Не вызывает сомнения защитная роль воспаления: без него оставались бы нераспознанными опасные местные процессы, возникала бы генерализация инфекции, травмы заканчивались шоком, а тканевые дефекты не восстанавливались.

Любой повреждающий агент, который по силе и длительности превосходит адаптационные возможности ткани, может вызвать воспаление (например, длительная экспозиция в кипятке вызывает глубокий ожог, особенно у детей и лиц старческого возраста).

Эта проблема актуальна еще и потому, что свойственные воспалению закономерности сопровождают раневой процесс, особенно при тяжелой механической травме, наблюдающейся при автокатастрофах, на производстве, при стихийных бедствиях, при огнестрельных пулевых и минно-взрывных ранениях. Ведущим моментом, определяющим степень разрушения тканей, является переданная телу кинетическая энергия, количество которой, прежде всего, зависит от скорости ранящего снаряда. Наиболее разрушительное действие происходит, когда скорость снаряда превышает 600 м/с, а данный показатель у отечественного АК-74, у винтовок США, ФРГ, Бельгии и Италии превышает 1000 м/с. Переход энергии снаряда в среду, характерную для человеческого тела, представляет собой гидродинамический процесс. Встреча ранящего снаряда с тканями — это не только «удар извне», но больше «удар изнутри». Внутритканевой или внутripолостной взрыв, феномен бокового удара — важнейшая отличительная особенность огнестрельных ранений, определяющая обширность повреждения тканей не только по ходу раневого канала, но и далеко за его пределами. В связи с этим, особенностью огнестрельных ран покровных тканей человека является их глубина и сложность рельефа.

*Этиология.* В патофизиологии воспаления все повреждающие (флогогенные) факторы принято делить на внешние (экзогенные) и внутренние (эндогенные).

*Экзогенные факторы.* Некробиотические изменения тканей и клеток под влиянием физико-химических факторов — механических и термических воздействий, лучевой энергии (рентгеновские, радиоактивные, ультрафиолетовые лучи).

Инвазия чужеродных микроорганизмов или антигенов, иммуногенов во внутреннюю среду. Развитие воспалительного процесса может быть следствием инфицирования организма не только патогенной микрофлорой, но и вирусами, простейшими, а также возникать на фоне активации условно патогенной микрофлоры при снижении специфических иммунологических механизмов защиты и резистентности организма. В развитии острого и хронического воспалительного процесса большую роль играет группа неклостридиальных анаэробных бактерий, которые не образуют спор и являются представителями нормальной аутофлоры человека. Частота выявления анаэробов при острых гнойных заболеваниях колеблется от 40 до 95% в зависимости от локализации и характера патологического процесса. Существенная роль в этиологии хирургических инфекций отводится облигатным неспорообразующим анаэробным бактериям. В ряде случаев этиологическими факторами инфекционного воспалительного процесса могут быть возбудители, вызывающие развитие особых видов раневой инфекции — клостридиальной (газовая гангрена), неклостридиальной анаэробной и гнилостной инфекции, сибирской язвы, столбняка, рожистого воспаления, актиномикоза, дифтерии, туберкулеза, сифилиса. Указанные возбудители резко изменяют течение воспалительного (раневого) процесса, придают специфику местным и общим проявлениям воспаления.

*Эндогенные факторы.* Малигнизация собственных клеток организма и реакция на опухоль.

Потеря иммунологической толерантности по отношению к клеткам собственного организма.

*Патогенез.* Воспаление - это системная защитная реакция, преследующая главную биологическую цель: уничтожение и элиминацию всего чужеродного. При достижении этой цели организм, прежде всего, решает следующие промежуточные задачи:

- локализация очага воспаления: очага инфекции, зоны некробиотических изменений тканей, клон злокачественных клеток;

- предотвращение развития системной аутоиммунной реакции.

Под чужеродным следует понимать не только инородные частицы или микроорганизмы, попавшие во внутреннюю среду, но и свои некробиотически измененные и переродившиеся клетки, представляющие собой «транзиторный орган внутренней секреции», функционирование которого имеет исключительно патогенное значение. Подвергшиеся цитолизу клетки приобретают свойство антигенной стимуляции системы иммунитета. Изменения наружной клеточной мембраны некробиотически измененных клеток приводит к активации на них системы комплемента по альтернативному пути. Активация системы комплемента вызывает воспаление. Переродившиеся малигнизированные клетки при взаимодействии с системой иммунитета вызывают ее антигенную стимуляцию. На их клеточной поверхности появляются антигены, к которым нет иммунологической толерантности. При извращении реакций иммунной системы нормальные антигены клеточных поверхностей приобретают свойство стимулировать систему иммунитета собственного организма. В результате на поверхности таких нормальных клеток образуются иммунные комплексы, что приводит к потере иммунной толерантности организма к поверхностным антигенам клеток, которые приобрели свойства чужеродности.

Из патогенетических механизмов воспаления кратко и схематично можно выделить несколько этапов, имеющих решающее значение и определяющих начало процесса, его динамику и исход:

- повреждение от действия флогогенного агента (первичная альтерация);
- выброс из клеток и образование биологически активных веществ (БАВ)
- медиаторов воспаления, освобождение и активация лизосомальных ферментов, действующих на биологические макромолекулы (вторичная альтерация);
- нарушение микроциркуляции, повышение проницаемости стенки сосудов (экссудация);
- размножение клеток (пролиферация);
- ликвидация дефекта.

Таким образом, в зависимости от особенностей патологического процесса, преобладающего на определенном этапе воспаления, выделяют следующие его стадии:

- 1) стадия альтерации (повреждения):
  - первичная альтерация,
  - вторичная альтерация.
- 2) стадия экссудации и эмиграции;
- 3) стадия пролиферации и репарации:
  - пролиферация,
  - завершение воспаления.

При первичной альтерации после воздействия флогогенного агента в клетках происходят структурные и метаболические изменения. Одни клетки гибнут, другие продолжают жить, третьи активируются и играют особую роль в дальнейшем. Первичная альтерация развивается в зоне действия патогенного фактора и характеризуется повреждением клеточных элементов ткани с последующим выбросом БАВ, лизосомальных гидролитических ферментов, высокоактивных продуктов протеолиза и липолиза, а также активацией комплемента. Диффузия указанных субстанций за пределы зоны первичной альтерации сопровождается развитием вторичной альтерации. Вторичная альтерация не зависит от непосредственного воздействия. Этиологический фактор явился пусковым механизмом процесса, а далее воспаление протекает по законам, свойственным конкретным тканям, органам и организму в целом.

Под влиянием альтерации освобождаются и активируются медиаторы воспаления - БАВ, которые синтезируются в клетках, плазме и тканевой жидкости организма. Медиаторы клеточного происхождения и плазмы крови тесно взаимосвязаны. Действие медиаторов опосредовано рецепторами на поверхности эффекторных клеток. Смена одних медиаторов другими во времени приводит к смене клеточных форм в зоне воспаления: от полиморфноядерного лейкоцитоза для фагоцитоза до фибробласта, активируемого цитокинами макрофага, – для репарации. Под влиянием БАВ, прежде всего, происходит активация лизосомальных ферментов, которые активируют другие ферменты, что приводит к ряду биохимических реак-

ций. Так, протеолитические ферменты расщепляют белки, в результате чего образуются специфические вещества, вызывающие патологический эффект: одни из них повышают проницаемость сосудов, другие вызывают эмиграцию лейкоцитов, третьи – размножение клеток.

Кратко рассмотрим клетки воспаления или клеточные медиаторы.

*Макрофаги.* Активированные макрофаги синтезируют особое вещество, получившее название - интерлейкин1 (ИЛ-1). Оно выделяется в среду и распространяется по всему организму. Мишенями его являются миоциты, синовиоциты, гепатоциты, костные клетки, лимфоциты, нейроны. Действие ИЛ-1 – стимулирующее. Оно также универсальное, так как срабатывает при любом воспалительном заболевании, причем в самом начале, и, таким образом, дает сигнал указанным органам включиться в воспалительный процесс. Есть основания полагать, что характерные для ранних этапов заболевания симптомы (головная боль, боль в мышцах и суставах, сонливость, лихорадка, лейкоцитоз, увеличение содержания белков, в том числе иммуноглобулинов) объясняются именно действием ИЛ-1.

В макрофагах синтезируется целый ряд БАВ:

- эстеразы, протеазы, антипротеазы;
- лизосомальные гидралазы (коллагеназа, эластаза, лизоцим и др.);
- монокины (фактор, стимулирующий рост фибробластов и др.);
- антиинфекционные агенты (интерферон, трансферрин и др.);
- компоненты комплемента (Q-C<sub>6</sub>);
- простагландины E<sub>2</sub>, тромбоксан A<sub>2</sub>, лейкотриены.

Важнейшей функцией макрофагов является фагоцитоз.

*Тучные клетки.* Клеточными медиаторами воспаления являются vasoактивные амины и, в частности, гистамин, который содержится в тучных клетках в неактивной форме. В свободном состоянии он расширяет мелкие сосуды (капилляры, вены) и увеличивает проницаемость их стенки. Гистамин вызывает спазм гладких мышц, повышает артериальное давление, увеличивает секрецию адреналина. Избыточное накопление гистамина в тканях и повышенное его содержание в крови играет определяющую роль в патогенезе таких заболеваний как перитонит, при шоке различной этиологии, при травмах, невралгии и ряде аллергических заболеваний, в образовании пептических язв в желудке и кишечнике.

Тканевые базофилы вырабатывают также гепарин, который препятствует образованию фибрина на внутренней оболочке капилляров, является антитоксическим и антиферментным веществом, блокирует на разных уровнях образование кининов. Есть данные, что токсическое действие гистамина проявляется тогда, когда в организме истощаются собственные запасы гепарина. Кроме прочего, гепарин, как известно, является антикоагулянтом прямого действия. Являясь ингибитором гистамина, гепарин может связывать его, уменьшая тем самым степень вызываемых последним реакций. Надо сказать, что помимо гепарина в крови имеются еще два фактора, снижающие активность гистамина: диаминооксидаза и глобулины крови («гистаминопектический эффект»).

Другим клеточным медиатором воспаления является серотонин (содержится в тромбоцитах, хромоаффинных клетках слизистой тонкой кишки, в некоторых нервных структурах). Серотонин также вызывает повышение проницаемости сосудов. Из медиаторов воспаления необходимо также отметить лимфокины, простагландины и циклические нуклеотиды. Лимфокины – это вещества белковой природы, образующиеся в лимфоцитах. При воспалении наибольшее значение имеют три их вида: фактор, угнетающий эмиграцию макрофагов; фактор, активирующий макрофаги; фактор хемотаксиса. Источником образования простагландинов являются фосфолипиды клеточных мембран. Из простагландинов образуется тромбоксан  $A_2$ , который вызывает сужение сосудов, агрегацию тромбоцитов, тромбоз, отек, боль. Есть еще один путь биосинтеза простагландинов, в результате которого образуется простаглицлин, который оказывает действие, противоположное тромбоксану: расширяет сосуды и подавляет агрегацию тромбоцитов. Циклические нуклеотиды выполняют роль модуляторов других медиаторов, усиливая или уменьшая их действие.

Необходимо отметить, что макрофаги и тучные клетки находятся в тканях постоянно (клетки-резиденты). Другие клетки (клетки-эмигранты) проникают в зону воспаления со стороны. К ним относятся следующие клетки:

- *нейтрофилы*. Главной их функцией является фагоцитоз под влиянием биологически активных веществ (БАВ). Факторами нейтрофилов

являются протеазы и токсические кислородсодержащие свободные радикалы, вызывающие повреждение эндотелия, что приводит к увеличению сосудистой проницаемости;

- *эозинофилы*. На их наружной мембране имеются рецепторы для комплемента и иммунных комплексов. Эозинофилы содержат ферменты — гистаминазу, аурилсульфатазу, а также катионный белок, способный нейтрализовать гепарин;

- *тромбоциты*. Их роль важна в микроциркуляции. Они являются постоянными участниками воспаления и содержат вещества, влияющие на проницаемость сосудов и их сократимость, а также на свертываемость крови;

- *фибробласты*. Играют роль в последней стадии воспаления. При увеличении их числа оживляется синтез коллагена и гликозаминогликанов.

Из гуморальных факторов воспаления необходимо отметить кинины — группу вазоактивных пептидов. Конечным продуктом синтеза кининов является брадикинин, который формируется в результате действия калликреина. Калликреин существует в виде неактивной формы в плазме и активируется XII фактором (фактор Хагемана) системы свертывания крови. Брадикинин увеличивает сосудистую проницаемость и раздражает болевые рецепторы. Кстати, система свертывания крови, ведущая к образованию фибрина, также активируется фактором Хагемана. Фибринопептиды, которые образуются в катаболизме фибрина (фибринолиз), также вызывают увеличение сосудистой проницаемости и являются хемотоксинами для нейтрофилов. Увеличение сосудистой проницаемости вызывают также факторы  $C_{5a}$  и  $C_{3a}$ , которые образуются при активации комплемента. Эти факторы стимулируют выброс гистамина тканевыми базофилами.  $C_{5a}$  — мощный токсический агент для нейтрофилов и макрофагов,  $C_{3a}$  — важный опсонин.  $C_{5a}$  активирует липооксигеназный комплекс метаболизма арахидоновой кислоты, которая обнаружена в фосфолипидах клеточных мембран нейтрофилов, тканевых базофилов, моноцитов и других клеток. При высвобождении арахидоновой кислоты запускается ряд сложных реакций, в результате чего образуются простагландины и другие медиаторы воспаления.



Одновременно с тканевыми расстройствами в зоне воспаления возникает комплекс сосудистых изменений в виде кратковременного спазма микрососудов, артериальной и венозной гиперемии, стаза и последующих выраженных расстройств микроциркуляции в связи с микротромбообразованием. В результате создаются условия, способствующие развитию местной тканевой гипоксии, которая вносит свой вклад в процессы вторичной альтерации. Изменения в состоянии микроциркуляции сопровождаются увеличением проницаемости капилляров и венул. Через поры между эндотелиальными клетками сосудов в норме могут проходить в интерстициум лишь маленькие молекулы и путем пиноцитоза селективно – большие молекулы. Жидкость, которая в норме проникает в ткани из микроциркуляторного русла, является ультрафильтратом плазмы. При остром воспалении, в результате расширения пор и сокращения филаментов актина или прямого повреждения эндотелиальных клеток токсическими агентами, в ткани начинают проникать большие количества жидкости и крупномолекулярные белки, что приводит к воспалительному отеку тканей. Этот процесс называется экссудацией. Состав экссудата приближается к составу плазмы, он содержит большое количество белков плазмы, включая иммуноглобулины, комплемент и фибриноген. Фибриноген быстро преобразуется в фибрин под влиянием тромбопластинов тканей.

Экссудация способствует снижению активности повреждающего агента путем разведения его, увеличения оттока лимфы и наводнения тканей плазмой, содержащей многочисленные защитные белки типа иммуноглобулинов и комплемента. Увеличение лимфатического дренажа способствует переносу повреждающего агента в регионарные лимфатические узлы, облегчая тем самым защитный иммунный ответ.

Острое воспаление характеризуется эмиграцией из крови в область повреждения воспалительных клеток: в первые 24 ч – нейтрофилов, а затем – фагоцитирующих клеток макрофагальной системы, лимфоцитов, плазматических клеток. В нормальном кровеносном сосуде клеточные элементы находятся в центральном осевом потоке. В условиях воспаления и уменьшения скорости кровотока распределение клеточных элементов нарушается. Эритроциты формируют большие агрегаты («сладж»-

феномен). Лейкоциты перемещаются к периферии и вступают в контакт с эндотелием, на котором многие из них адгезируются. Важная роль в адгезии лейкоцитов отводится эндотелиальнолейкоцитарным адгезивным молекулам, которые экспрессируются на поверхности лейкоцитов, эндотелиальных клеток и макромолекулах межклеточного матрикса в очаге воспаления. Активаторами экспрессии являются БАВ – интерферон, цитокины (ИЛ-1, фактор некроза опухолей, хемотаксические факторы и др.). Под влиянием указанных медиаторов в лейкоцитах и клетках эндотелия сосудов происходят конформационные изменения мембраны, освобождаются и экспрессируются молекулы адгезии. В настоящее время известно несколько классов молекул клеточной адгезии, из них назовем два:

- селектины, опосредующие самую раннюю стадию взаимодействия лейкоцитов и сосудистой стенки, но не обеспечивающие прочного прикрепления лейкоцитов к эндотелию;

- интегрины, ответственные за поздние стадии взаимодействия лейкоцитов, тромбоцитов и эндотелия сосудов.

При недостаточном образовании селектинов и интегринов или выработке антител к мембранным рецепторам адгезивные свойства лейкоцитов снижаются, нарушается их способность к эмиграции, к накоплению лейкоцитов в очаге воспаления, к фагоцитозу. Данные обстоятельства могут способствовать обострению гнойной инфекции и развитию сепсиса.

Адгезированные нейтрофилы активно покидают кровеносные сосуды через межклеточные щели и проходят через базальную мембрану в интерстициальное пространство (эмиграция). Активная эмиграция нейтрофилов и направление их движения зависят от хемотаксических факторов комплемента С<sub>а</sub> и С<sub>з</sub>. Эритроциты попадают в воспалительную область пассивно, путем диапедеза. При тяжелых повреждениях, связанных с нарушением микроциркуляции, в очаг воспаления может попасть большое количество эритроцитов (геморрагическое воспаление). Кроме нейтрофилов и эритроцитов, в зону альтерации интенсивно эмигрируют эозинофилы и моноциты.

Для воспалительного процесса характерно динамическое взаимодействие механизмов повреждения и адаптации (защиты). Комплекс защитно-

приспособительных реакций в зоне воспаления включает: явления сладжа, микротромбоз, эмболию кровеносных и лимфатических сосудов, стаз. Эти реакции повышают вязкость крови и сосудистое сопротивление, способствуют фиксации инфекционных патогенных агентов в зоне их инокуляции и препятствуют распространению инфекции из зоны альтерации.

В условиях гипоксии активируется фибропластический процесс, что способствует формированию фибропластического барьера по периферии очага воспаления.

Эмиграция в зону альтерации нейтрофилов, эозинофилов и моноцитов обеспечивает формирование гранулоцитарного и моноцитарного барьеров.

*Фагоцитоз возбудителей воспалительного процесса и клеточного детрита.* Образующиеся в тканях свободные радикалы и высокоактивные соединения (синглетный кислород, супероксид-анионрадикал, перекись водорода, оксид азота, пероксинитрит, гипохлорид) обладают выраженным бактерицидным и бактериостатическим действием.

Активируются антимедиаторы воспаления – ферментные системы, обеспечивающие локализованное разрушение биологически активных соединений (гистаминаза, кининаза, эстеразы, ингибиторы протеаз и др.).

Активаторы противовоспалительных сигнальных молекул, антиагреганты, антикоагулянты, и фибринолитики (гепарин, антифосфолипазы, антиоксиданты, полиамины, интерлейкин-1 и др.).

Одним из важнейших механизмов защиты является фагоцитоз, в процессе которого происходит очищение зоны альтерации от продуктов распада клеток, возбудителей инфекции и подготовка поврежденных тканей к последующей репаративной регенерации.

*Фагоцитоз включает следующие фазы:*

1. Распознавание фагоцитарной клеткой повреждающего агента или - на ранних стадиях, непосредственно - больших инертных частиц, или после того, как агент покрывается иммуноглобулинами или факторами комплемента (опсонизация). Облегченный опсономом и более эффективный фагоцитоз - механизм, участвующий в иммунном фагоцитозе микроорганизмов.

2. Поглощение чужеродных частиц после распознавания их нейтрофилом или макрофагом. При этом в фагоцитарной клетке формируется ограниченная мембраной вакуоль, названная фагосомой. Фагосома, сливаясь с лизосомами, образует фаголизосому.

3. Разрушение микроорганизмов, прежде чем происходит гибель фагоцитирующей клетки. В процессе разрушения микроорганизмов участвуют несколько механизмов:

- гуморальный иммунитет;
- клеточный иммунитет;
- нейроиммунные цитотоксические субстанции;
- разрушение в фаголизосомах с помощью  $H_2O_2$ , миелопероксидазы, лизоцима.

Как уже было отмечено, интенсивность развития сосудистых и тканевых изменений при воспалительном процессе в значительной степени зависит от реактивности организма. При нормальной реактивности возникает нормергическая воспалительная реакция, когда интенсивность ее адекватна силе воздействия повреждающего фактора. При пониженной реактивности (дети первых лет жизни, пожилые лица, лица, ослабленные предшествующими заболеваниями) возникает гипоергическая – с затяжным течением и преобладанием пролиферации – воспалительная реакция с незначительным воспалением после интенсивного повреждающего воздействия. У лиц с повышенной или качественно измененной иммунологической реактивностью, или на аллергической основе, возможно развитие бурных гиперергических реакций на действие слабого повреждающего агента.

В зависимости от характера доминирующего местного воспалительного процесса (альтерация, экссудация, пролиферация) различают три вида воспаления.

*Альтеративное воспаление* (с преобладанием повреждения, дистрофии, некроза) чаще наблюдается в паренхиматозных органах (миокард, печень, почки, скелетная мускулатура) при инфекционных заболеваниях с выраженной интоксикацией. Примером такого воспаления может быть творожистый распад надпочечников или легких при туберкулезе.

*Экссудативное воспаление* — характеризуется преобладанием реакции системы микроциркуляции - главным образом ее веноулярного отдела -

над процессами альтерации и пролиферации. При этом на первый план выступает интенсивная экссудация плазмы, ее растворимых низкомолекулярных компонентов, а также эмиграция лейкоцитов. Экссудативное воспаление чаще развивается в серозных полостях при плеврите, перикардите, артрите, реже – в паренхиматозных органах.

*Пролиферативное воспаление* отличается доминирующим размножением клеток гематогенного и гистогенного происхождения. В воспалительной зоне возникают клеточные инфильтраты, которые подразделяют на круглоклеточные (лимфоциты, гистиоциты), плазмноклеточные, эозинофильно-клеточные, эпителиоидно-клеточные и макрофагальные. Такое воспаление протекает, как правило, длительно и носит хронический характер. Однако в ряде случаев оно может быть острым, например гранулематозное воспаление при брюшном и сыпном тифе, васкулитах различной этиологии.

В прикладном плане исключительно важным является представление об особенностях нарушений обмена веществ в очаге воспаления. Альтерация и сосудистые изменения в очаге воспаления закономерно сочетаются с типовыми расстройствами метаболизма. На протяжении первых 2-3 часов в центральных участках воспалительного очага, а по периферии несколько дальше, интенсивность обмена веществ в связи с кратковременной артериальной гиперемией резко увеличивается («пожар обмена»). Освобождающиеся из поврежденных лизосом ферменты гликолиза и аэробного окисления гидролизуют углеводы, белки, нуклеиновые кислоты, жиры. Смена артериальной гиперемии венозной приводит к резкому снижению напряжения кислорода в тканях с 100-110 мм рт. ст. до 10-15 мм рт. ст., что сопровождается подавлением метаболических реакций в клетках, разобщением аэробного окисления и окислительного фосфорилирования, активацией гликолиза. В тканях повышается содержание молочной, трикарбоновых, яблочной, янтарной, кетоглутаровой кислот, недоокисленных продуктов липолиза и протеолиза (жирные кислоты, полипептиды, аминокислоты, кетоновые тела). Избыточное накопление метаболитов приводит к развитию в очаге воспаления вначале компенсированного буферными механизмами ацидоза, который затем становится декомпесированным, что при-

водит к снижению рН экссудата. При остром абсцессе рН гноя может снизиться до 5,3.

Наряду с повышенной кислотностью в воспалительной ткани повышается онкотическое и осмотическое давление, увеличивается содержание в тканях электролитов (ионов К, Na, Ca). В результате ацидоз вызывает набухание и повреждение соединительной ткани, а повышение осмотического давления усиливает экссудацию и местный отек. Этим объясняются главные признаки воспаления – появление припухлости и боли.

Указанные явления приводят к вторичной альтерации тканей, в основе которой лежит избыточная продукция активных форм кислорода, усиление процессов перекисного окисления липидов и снижение эндогенной антиоксидантной защиты. Образующиеся при этом свободные радикалы и перекиси на фоне нарастающего протеолиза и местного ацидоза приводят к резкому увеличению объема поврежденных тканей.

После прекращения разрушительных процессов наступает (в благоприятных случаях) размножение клеток и возмещение дефекта тканей новообразованными клетками. Одновременно идет процесс поглощения воспалительных реакций. Наступает стадия пролиферации, обеспечивающая репаративную регенерацию тканей на месте очага альтерации. Пролиферация развивается с самого начала воспаления, наряду с явлениями альтерации и экссудации. Одновременно катаболическими процессами в поврежденной ткани активируются анаболические процессы. Они проявляются уже на ранних этапах воспалительного процесса, но выражены слабо. На поздних стадиях воспаления возрастает синтез ДНК, РНК в клетках, повышается активность клеточных ферментов, активируются процессы окисления и окислительного фосфорилирования. В очаге накапливаются высокоактивные фибробласты, гистиоциты, гранулоциты, мононуклеары, обеспечивающие очищение зоны альтерации и клетки, выделяющие БАВ, стимулирующие размножение клеточных и соединительнотканых элементов в очаге воспаления.

Процесс поглощения воспалительных реакций проявляется ингибированием ферментов, дезактивацией воспаления, расщеплением и выделением токсических продуктов. В роли ингибиторов ферментов выступает, в

частности,  $\alpha_2$ -макроглобулин, блокирующий кининообразующие ферменты (эластаза, коллагеназа) устраняющий их влияние, что предохраняет от разрушения соединительную ткань. Усиливается роль антитромбина III и  $\alpha_2$ -антиплазмина, которые ингибируют систему коагуляции, фибринолиза и комплемента. В прекращении разрушительных явлений важную роль играет устранение свободных радикалов. Происходит усиленное образование внутри клеток таких антиоксидантов, как супероксиддисмутаза, а во внеклеточной жидкости – церулоплазмина. Изменяются взаимоотношения между клетками, которые перестают вырабатывать одни медиаторы и начинают синтезировать другие. На поверхности клетки появляются совсем другие рецепторы, а прежние проникают вглубь (интернализация). При том, например, гистамин – типичный медиатор воспаления, начинает тормозить хемотаксис тучных клеток, фагоцитарную активность, высвобождение лизосомальных ферментов, секрецию лимфокинов, ограничивает активность Т-киллеров. Таким образом, после обезвреживания поражающего фактора наблюдаются отграничение зоны воспаления от остального организма, а за тем на замещение с новой здоровой тканью. Это осуществляется путем размножения оставшихся живых клеток (клетки-резиденты), а также клеток из соседних зон (клетки-эмигранты). Размножаются преимущественно стволовые клетки соединительной ткани.

Весь этот процесс совершается под контролем общих и местных факторов. Стимуляторами роста являются специфические белки, источниками которых становятся тромбоциты, лимфоциты и моноциты. К ингибиторам пролиферации относятся кейлоны (из зрелых клеток эпидермиса) и кортизон.

В конце воспаления решающую роль играют две клетки – фибробласт и эндотелиоцит. Размножение фибробластов начинается по периферии зоны воспаления, обеспечивая формирование фибробластического барьера. Хемотаксис, активация и пролиферация фибробластов осуществляется под воздействием факторов их роста, цитокинов, кининов, тромбина. Интенсивно размножающиеся фибробласты продуцируют кислые мукополисахариды – основной компонент межклеточного вещества соединительной ткани. При этом зона воспаления не только инкапсулирует

ется, но и начинается постепенная эмиграция клеточных и бесклеточных элементов соединительной ткани от периферии к центру, формирование соединительнотканного остова на месте первичной и вторичной альтерации. Наряду с фибробластами размножаются и другие тканевые и гематогенные клетки. Вокруг новообразующихся капилляров концентрируются тучные клетки, макрофаги, нейтрофилы, которые освобождают БАВ, способствующие пролиферации капилляров, и в целом, васкулиризации тканей.

Локальные расстройства кровоснабжения и обменных процессов в зоне воспаления, как правило, сочетаются с комплексом метаболических и функциональных расстройств на уровне целостного организма. Так, эмигрировавшие и возбужденные в зоне воспаления нейтрофилы, моноциты, тканевые макрофаги обладают способностью продуцировать эндогенные пирогены (ИЛ-1, ИЛ-6, фактор некроза опухолей (ФНО), интерфероны, катионные белки, макрофагальный воспалительный белок). Эндогенные пирогены индуцируют развитие лихорадочной реакции.

Межклеточные взаимодействия между мононуклеарными фагоцитами и иммунокомпетентными клетками осуществляются в зоне воспаления через высвобождение цитокинов, которые оказывают воздействие на формирование системной реакции острой фазы. Реакцию острой фазы вызывают ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО, интерфероны. Влияние ИЛ-1 на ЦНС повышает уровень секреции адренокортикотропного гормона (АКТГ) и соматотропного гормона (СТГ), что приводит к увеличению содержания глюкозы в плазме крови, свободных жирных кислот, аминокислот, энергопластических субстратов, доступных для утилизации в ходе защитных реакций организма. Адренокортикотропный гормон тормозит высвобождение ИЛ-1 клетками организма, что способствует самоочищению воспалительной реакции и реакции острой фазы при воспалении. Под влиянием гиперкортизолемии снижается активность фосфолипазы  $A_2$  и синтез простагландинов, что приводит к ослаблению образования повреждающих факторов в зоне воспаления.

Одним из проявлений реакции острой фазы является синтез в печени белков острой фазы и повышение их концентрации в крови. К белкам острой фазы относятся С-реактивный белок, гаптоглобин, церулоплазмин,



плазминоген, трансферрин и другие. Рост концентрации белков острой фазы служит маркером острого воспаления.

При развитии воспалительного процесса повышается способность эритроцитов к агглютинации, снижается величина отрицательного заряда мембраны эритроцитов, все это приводит к увеличению скорости оседания эритроцитов.

Образование в зоне альтерации бактериальных экзо- и эндотоксинов, продуктов жизнедеятельности микроорганизмов, продуктов распада собственных тканей, БАВ – при слабо выраженной защитной реакции макроорганизма, не достаточности барьеров, отделяющих очаг воспаления от здоровых тканей, может привести к поступлению их в системный кровоток и способствовать развитию интоксикации и системной воспалительной реакции.

Основными признаками синдрома системной воспалительной реакции (ССВР), помимо гормонального дисбаланса, являются:

- увеличение содержания в крови белков острой фазы;
- лейкоцитоз более 12000 в 1 мкл, в тяжелых случаях лейкопения – менее 4000 в 1 мкл;
- частота сердечных сокращений более 90 уд/мин;
- температура тела более 38 или менее 36° С;
- частота дыхания свыше 20 раз в минуту.

Патогенез ССВР во многом складывается из расстройств биологического окисления и определяется гиперергозом клетки, как следствием тканевой гипоксии, развившейся под действием эндотоксемии. Полиорганная недостаточность, проявляющаяся при ССВР, включает в себя ряд типовых синдромов.

*Респираторный дистресс-синдром взрослых.* Легкие, в условиях генерализации воспалительной реакции, представляют собой основной орган-мишень, на который воздействуют многочисленные воспалительные медиаторы, постоянно активирующиеся из множественных очагов бактериемии (первичный деструктивно-воспалительный очаг в брюшной полости, паралитически измененный кишечник, перитонеальный выпот).

В развитии острого легочного повреждения выделяют следующие стадии или этапы:

- задержка легочным эндотелием, интерстицием и альвеолами провоспалительных медиаторов, экзо- и эндотоксинов;
- биотрансформация задержанных метаболитов с образованием вторичных или местных медиаторов воспаления;
- появление некардиогенного интерстициального отека с накоплением воды белкового транссудата; снижение образования сурфактанта, гипоксия легочной ткани, дефицит макроэргических соединений на фоне гиперметаболизма;
- развитие вторичного поражения легких на фоне полиорганной недостаточности.

Несмотря на использование современных диагностических критериев и интенсивной терапии, летальность при респираторном дистресс-синдроме взрослых достигает 60-70 % и выше.

*Синдром острой токсической печеночной недостаточности.* Несмотря на относительную устойчивость гепатоцитов к циркуляторно-метаболическим и токсическим воздействиям, в начальной фазе ССВР при массовом генерализованном выбросе провоспалительных медиаторов развивается гепатопривный синдром или печеночная недостаточность.

Данный синдром характеризуется угнетением белковообразовательной и углеводно-регулирующей функций печени. Снижение печеночного кровотока сопровождается нарастанием внутрипеченочного холестаза, гипербилирубинемией, гиперферментемией и способствует возникновению очагов гепатонекрозов с прогрессированием желтухи, токсемии, нарушением азотистого баланса и антиинфекционной защиты.

*Синдром острой почечной недостаточности.* Гиперактивация воспалительных медиаторов сопровождается системной гиповолемией и локальной вазоконстрикцией почечных сосудов. Данные нарушения приводят к повреждению канальцевого эпителия, спазму и агрегации в микроциркуляторном русле, явлениям юкстагломерулярного шунтирования крови. Вовлечение в патологический процесс почечного интерстиция сопровождается существенными изменениями в организме, такими как:

- накопление азотистых метаболитов и полипептидов;
- активация катаболических процессов;

- расстройства водно-электролитного баланса;
- гидратация и гидремия;
- гиперосмолярность крови;
- гиперкалиемия, реже - гипонатриемия и гипокальциемия;
- недыхательный ацидоз с накоплением сульфатов, фосфатов и органических кислот.

*Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови.* В основе синдрома лежит миграция и диссеминация микрофлоры, экзо- и эндо токсинов, токсических метаболитов. Патогенез синдрома включает 4 последовательные стадии:

- гиперкоагуляция и внутрисосудистая агрегация с блокадой микроциркуляторного русла;
- коагулопатия потребления;
- активация фибринолиза;
- остаточные проявления блокады сосудов – в виде дистрофических и некротических изменений тканей.

*Синдром церебральной недостаточности.* Попадание в системный кровоток микробных токсинов и активированных клеточных медиаторов вызывает:

- функциональную, а затем структурную перестройку клеток ЦНС и нейрональных путей их взаимодействия;
- изменение содержания нейротрансмиттеров в коре головного мозга и подкорковых структурах;
- повышение проницаемости гематоэнцефалического барьера с последующей гипоксией и отеком головного мозга;
- изменение аминокислотного состава в крови, головном мозге и ликворе;
- циркуляторную и гемическую гипоксию;
- снижение церебральной утилизации глюкозы;
- угнетение процессов окислительного фосфорилирования.

*Синдром гиперметаболизма.* В результате гиперпродукции про-, а затем противовоспалительных медиаторов происходит катаболический взрыв с метаболическим ответом организма. Это сопровождается увеличением

скорости обмена веществ (в 1,5-2 раза и более), отрицательным азотистым балансом и тканевой гипоксией. Летальность при данном синдроме может достигать 40 % и более. В результате гиперметаболического потребления энергии и активации катаболических процессов, таких как протеолиз, окисление протеинов, активация синтеза белков острой фазы воспаления в сочетании с выраженным угнетением функции печени, наступает быстрое глубокое истощение и кахексия. Кахексия определяет снижение репаративных процессов и усугубляет развитие вторичного иммунодефицита.

Сформировавшаяся энергетическая недостаточность приводит к нарушению функционирования мембранных клеточных насосов с последующей заменой внутриклеточного иона калия на избыток ионов натрия и воды и внутриклеточной гипергидратацией.

Нарушения углеводного обмена приводят к активации процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, в результате чего развивается толерантность к глюкозе и возникает относительная инсулярная недостаточность и гипергликемия.

Нарушения липидного обмена включают механизмы усиления липолиза и торможения липогенеза. По мере прогрессирования процесса трансформации жирных кислот резко снижается их энергопотребление, а также синтез фосфолипидов, необходимых для построения мембран фагоцитов и других иммунцитов.

Представленные выше изменения формируют ряд так называемых «порочных кругов» гиперметаболизма, результатом которого является потеря структуры и несостоятельность «приема» энергии клеткой. Данное состояние трактуется как синдром гиперметаболической гипоксии и является разновидностью тканевой гипоксии.

*Синдром вторичного индуцированного иммунодефицита.* Синонимами этого синдрома являются: синдром вторичной иммунной недостаточности, синдром иммунологического дистресса, иммунопаралич.

Данный синдром носит, как правило, комбинированный характер и обусловлен, помимо отмеченных факторов, следующими:

- пирогенными веществами;
- излишней травматичностью или недостаточной радикальностью оперативного вмешательства;

- применением массивной (ударной) антибиотикотерапии, больших доз кортикостероидов, инвазивных препаратов при симптоматической терапии;
- использованием инвазивных лечебно-диагностических методов в раннем послеоперационном периоде.

В зависимости от преобладания нарушения тех или иных механизмов различают следующие разновидности данного синдрома:

- панлейкопенический – сопровождается падением уровня всех лейкоцитов, угнетением колониестимулирующих факторов;
- общий лимфоцитопенический – снижение Т- и В-лимфоцитов (на 15 % более от нормы);
- общий переменный иммунодефицит преимущественно Т- и В-клеточного типа (проявляется лихорадкой и рецидивирующим течением гнойно-воспалительных процессов в брюшной полости);
- поликлональная активация лимфоцитов;
- синдром лимфаденопатии;
- постспленэктомический;
- тимико-лимфатический;
- синдром патологии иммунных комплексов;
- метаболический вторичный иммунодефицит;
- связанный с дефицитом микроэлементов, гиповитаминозами, недостаточностью белка, диспротеинемией, нарушением углеводного обмена.

Имунодефицит считают крайним проявлением иммунологической несостоятельности и связывают с синдромом провоспалительной компенсаторной реакции, значительно превосходящей обычный системный воспалительный ответ. Именно преобладание провоспалительных цитокинов не только ограничивает степень патологической воспалительной реакции, но и препятствует нормальному течению любого воспалительного процесса, в том числе послеоперационного.

### **Лечение воспаления**

Основными целями патогенетически обоснованного лечения воспалительного процесса являются следующие.

*Этиотропное лечение.* Этиотропный подход включает устранение, прекращение, уменьшение силы и/или длительности действия на ткани и органы флогогенных факторов. Например: удаление первичного очага инфекции либо хирургическим путем, либо воздействием антимикробными средствами (первичная и повторная хирургическая обработка ран с применением способов активного дренирования или биоактивных сорбирующих раневых покрытий, антибактериальная терапия с учетом типов раневой инфекции - «уличной» или «госпитальной»); уничтожение специфических инфекционных агентов противопаразитарными и антигрибковыми препаратами; нейтрализация кислот, щелочей и других химических соединений, повреждающих ткани.

*Патогенетическое лечение.* Основой патогенетического лечения являются меры по блокированию механизмов развития воспаления, направленные на разрыв звеньев патогенеза, лежащих в основе вторичной альтерации и экссудации. Например, торможение высвобождения медиаторов воспаления или их инактивация с целью устранения патогенного действия первичных провоспалительных цитокинов; одновременное применение при ССВР препаратов типа диклофенака натрия, контрикала, трентала, иммунофана в сочетании с экстракорпоральными и интракорпоральными методами детоксикации; применение антигистаминных препаратов, иммуностимуляторов и иммуномодуляторов, активаторов эмиграции лейкоцитов, фагоцитоза, пролиферации клеток; устранение расстройств внешнего дыхания, системного кровообращения и микроциркуляции.

*Симптоматическая терапия.* Включает применение, по показаниям, болеутоляющих средств, транквилизаторов, антистрессорных препаратов, лекарственных средств, способствующих нормализации функции органов и физиологических систем.

### **3.2. МЕХАНИЗМ ОТВЕТА ОСТРОЙ ФАЗЫ**

Ответ острой фазы (ООФ) или реакция острой фазы – это общие неспецифические реакции на повреждение, которые вовлекают в ответ важнейшие защитные и регуляторные системы организма и типовые изменения обмена веществ. Было установлено, что лейкоциты и, прежде всего,

моноциты и макрофаги вырабатывают помимо пирогенов многочисленные цитокины, которые и вызывают системные реакции, характеризующие ООФ. В последствии оказалось, что такие цитокины синтезируются не только лейкоцитами, но и другими клетками, отвечающими на повреждение, например, тучными клетками, эндотелиоцитами, фибробластами, клетками некоторых опухолей. Возникающий на повреждение ООФ способствует мобилизации всех защитных сил организма на ограничение действия флогогенного агента, восстановление нарушенного гомеостаза, нормализацию и сохранения здоровья. С другой стороны, стало ясно, что при таких заболеваниях, как инфекции, сепсис, тяжелые травмы, опухолевый рост, аутоиммунная патология лежащие в основе ООФ процессы могут вызывать тяжелые, порой угрожающие жизни расстройства функций различных органов и систем. Возникла необходимость поиска способов управления ООФ.

Клинические проявления ООФ определяются степенью вовлечения в реакции нервной, эндокринной, иммунной и кроветворной систем, а также функций печени. Наиболее значимыми среди них являются лихорадка, сонливость, анорексия, миалгия, артралгия, появление в крови «белков острой фазы», гипергамма-глобулинемия, гипоальбуминемия, увеличение СОЭ, активация систем комплемента, иммунитета и свертывания крови, нейтрофилия с ядерным сдвигом влево, повышенная продукция АКТГ и далее кортикостероидов, усиленная секреция инсулина и вазопрессина, отрицательный азотистый баланс, снижение содержания в сыворотке железа и цинка и увеличение меди.

*Стимулы, ведущие к развитию ООФ.* Ответ острой фазы развивается при самых разнообразных сдвигах гомеостаза, вызываемых острыми инфекциями, хроническими и острыми заболеваниями неинфекционной природы – ожогами, травмами, ишемическими повреждениями тканей, неопластическим ростом, расстройствами иммунной системы и другими.

*Медиаторы ООФ.* Сейчас установлено, что системные реакции, составляющие суть ООФ, обусловлены появлением в организме специфических веществ, получивших наименование медиаторов ООФ. Медиаторы ООФ вырабатываются клетками, участвующими в воспалительной реак-

ции, развивающейся в месте первичного повреждения. Как указывалось, такими клетками являются моноциты, макрофаги, гранулоциты, лимфоциты, эндотелиоциты, фибробласты, дендритные клетки кожи, мезангиальные клетки почек, глиальные клетки, нейроны и другие. Медиаторы ООФ попадают в кровоток и далее взаимодействуют с клетками-мишенями всех органов и тканей через многочисленные специфические рецепторы, локализованные на цитоплазматических мембранах. Медиаторов ООФ много, но к числу наиболее значимых следует отнести ИН-1, ИЛ-6, ФНО-а.

*Белки ООФ.* ООФ характеризуется весьма существенным увеличением содержания в сыворотке крови ряда белков, которые и получили название белков острой фазы. У человека имеется около 30 таких белков, важнейшими из которых являются С-реактивный белок, сывороточный амилоид А, фибриноген, гаптоглобин,  $\alpha_1$ -антитрипсин,  $\alpha_1$ -антихимотрипсин, церулоплазмин,  $C_3$ -компонент комплемента, инактиватор  $C_1$ -компонента комплемента, фибронектин, трансферрин, альбумин.

При остро развивающемся повреждении содержание в крови С-реактивного белка и сывороточного амилоида возрастает уже через 6-10 часов и может увеличиваться более чем в 1000 раз. Концентрация других белков ОФ, в частности фибриногена и антиферментов, растет медленнее, т.е. в течение 24-48 часов и может увеличиваться в 10 и более раз. Существуют белки, содержание которых в сыворотке во время ООФ снижается. Их стали называть «негативными белками острой фазы». К ним, в частности, относятся альбумин и трансферрин.

Уровень белков ООФ в крови определяется, прежде всего, синтезом и секрецией их печенью. Важнейшим регулятором этих процессов являются ИЛ-6 и родственные ему цитокины, в меньшей степени – ИЛ-1, ФНО-а, а также глюкокортикоиды.

*Биологическая роль белков острой фазы.* Белки острой фазы осуществляют различные функции, способствующие сохранению гомеостаза:

- 1) обеспечивают развитие воспаления;
- 2) стимулируют фагоцитоз чужеродных начал;
- 3) нейтрализуют свободные радикалы;
- 4) разрушают потенциально опасные для тканей белки и т.д.



Одним из первых идентифицированных белков острой фазы является С-реактивный белок. Он принадлежит к числу главных белков врожденной иммунной системы, способных распознавать чужеродные антигены. В свое время было обнаружено, что в присутствии ионов кальция этот белок специфически связывается с С-полисахаридом пневмококков, в связи с чем его назвали С-реактивным протеином. Позже оказалось, что он способен взаимодействовать с другими типами полисахаридов и липидными компонентами мембраны микробов. С-реактивный белок действует как опсонин, поскольку его связь с микроорганизмами облегчает их поглощение фагоцитами. Он активирует комплемент, способствуя лизису бактерий и развитию воспаления. Кроме того, он усиливает цитотоксическое действие макрофагов на клетки опухоли и стимулирует высвобождение ими цитокинов. Содержание С-реактивного белка в сыворотке крови быстро нарастает в самом начале инфекционных и неинфекционных болезней (с 1 мкг до 1 мг/мл) и быстро падает при выздоровлении.

Сывороточный амилоид А подобно С-реактивному белку является элементом врожденной иммунной системы.

Фибриноген – белок свертывающей системы крови. Он создает матрикс для заживления ран, обладает противовоспалительной активностью, препятствует развитию отека.

Церулоплазм - протектор клеточных мембран, нейтрализующих активность супероксидного и других радикалов, образующихся при воспалении.

Гаптоглобин связывает гемоглобин, а образующийся при этом комплекс действует как пероксидаза – фермент, способствующий окислению различных органических веществ перекисями. Гаптоглобин ограничивает утилизацию кислорода патогенными бактериями.

Антиферменты – сывороточные белки, которые ингибируют протеолитические ферменты, попадающие в кровь из мест воспаления, где они появляются в результате дегрануляции лейкоцитов и гибели клеток поврежденных тканей. К ним принадлежит а-антитрипсин, который подавляет действие трипсина, коллагеназы, эластазы, урокиназы, химотрипсина, пламина, тромбина, ренина, лейкоцитарных протеаз. Недостаточность а-антитрипсина приводит к разрушению тканей ферментами лейкоцитов в очаге воспаления

Трансферрин – белок, обеспечивающий транспорт железа по крови. При ООФ его содержание в плазме снижается, что приводит к гипосидеремии.

*Интерлейкин-1.* ИЛ-1 представляет собой многофункциональный цитокин, впервые обнаруженный как продукт лейкоцитов, вызывающий лихорадку при введении животным. ИЛ-1 относится к семейству, состоящему из трех структурно родственных пептидов: интерлейкина-1а (ИЛ-1а), интерлейкина-1b (ИЛ-1b) и антагониста рецептора для ИЛ-1.

ИЛ-1 продуцируют многие клетки: моноциты, макрофаги, эндотелиоциты, нейтрофилы, В-лимфоциты, натуральные киллеры, фибробласты, дендритные клетки кожи, мезангиальные клетки почек, клетки глии, нейроны. Способностью секретировать ИЛ-1 обладают некоторые опухолевые клетки.

Синтез ИЛ-1 может быть вызван разными факторами: микроорганизмами и продуктами их жизнедеятельности, антигенами немикробного происхождения, органическими и неорганическими соединениями неантигенной природы таким, как соли кремния, желчных кислот, мочевой кислоты, цитокинами (ФНО $\alpha$ , ИЛ-6), активными компонентами комплемента (C $_{5a}$ ), нейрогормонами (вещество P), гликопротеинами табака, ионизирующим излучением, гипоксией, гипероксией, перегреванием и другими.

*Биологические эффекты ИЛ-1.* ИЛ-1 опосредует различные защитные процессы в организме, активируемые при его повреждении. Прежде всего, ИЛ-1 является медиатором воспаления, развивающегося на месте повреждения. Когда связанная с повреждением продукция ИЛ-1 возрастает, он вызывает многие системные реакции, что делает его важнейшим медиатором ООФ.

ИЛ-1 стимулирует иммунную систему. Он активирует Т-клетки, усиливает продукцию ими ИЛ-2, индуцирует экспрессию рецепторов для ИЛ-2 на активированных антигеном Т-клетках. Это приводит к быстрому разрастанию соответствующего клона Т-клеток. Совместно с другими цитокинами он активирует и В-клетки, способствуя их пролиферации и дифференцировке в продуцирующие антитела плазматические клетки.

ИЛ-1 обладает выраженным действием на ЦНС. Образуюсь на периферии, ИЛ-1 проникает в ткань мозга в крайне малых дозах только через

сосудистую зону области третьего желудочка, где нет гематоэнцефалического барьера. Некоторая часть ИЛ-1 синтезируется нервными элементами ЦНС и эндотелиоцитами сосудов мозга. Источниками ИЛ-1 (почти исключительно ИЛ-1b) являются структуры гипоталамуса и гиппокампа, которые участвуют в формировании реакции стресса и координации функции нервной и эндокринной систем.

Синтез ИЛ-1b в мозге увеличивается через несколько часов после парентерального введения эндотоксина. Усиление продукции ИЛ-1 также происходит после приступа судорог или локального повреждения мозга (в последнем случае источником образования ИЛ-1 помимо нейроглии и нейронов могут быть макрофаги, проникшие сюда из кровеносного русла). При воспалительных процессах мозга (менингиты, энцефалиты) значительные количества ИЛ-1 обнаруживаются в спинномозговой жидкости. Наличие в мозге ИЛ-1 вызывает лихорадку, сонливость, анорексию, адинамию, депрессию, изменение функции эндокринной системы.

ИЛ-1 активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, в первую очередь, через стимуляцию секреции кортикотропинрилизинг-фактора гипоталамусом, который повышает синтез и выброс гипофизом АКТГ, в результате чего в крови растет содержание кортизола. Аналогично усиливается выброс рилизинг-фактора для тиреотропного гормона, который стимулирует синтез тиреотропного гормона и тироксина. Увеличивается выброс вазопрессина. Одним из важных последствий изменения функций эндокринной системы под влиянием ИЛ-1 является предупреждение избыточной активации иммунной системы.

На стволовые полипотентные клетки костного мозга ИЛ-1 в присутствии ИЛ-3 и других факторов гемопоэза действует как гемопоэтин, что ведет к тромбоцитозу и нейтрофильному лейкоцитозу со сдвигом лейкоцитарной формулы влево. ИЛ-1 стимулирует секрецию других цитокинов, участвующих в ООФ, прежде всего, ИЛ-6 и ФНОα.

Свое биологическое действие на клетку-мишень ИЛ-1 реализует через рецепторы на цитоплазматической мембране. Имеется две разновидности интерлейкиновых рецепторов. Активация одно из них обеспечивает передачу сигнала внутрь клетки. Уже спустя 10-15 мин после взаимодей-

ствия с рецептором в клетке активируются многие протеинкиназы, переносятся в ядро транскрипционные факторы, что позволяет клетке начать транскрипцию генов, индуцируемых ИЛ-1.

Значительная часть эффектов ИЛ-1 реализуется с участие циклооксигеназы, которая катализирует метаболизм арахидоновой кислоты, ведущей к образованию простагландинов. Применение блокаторов циклооксигеназы (например, аспирина, индометацина) подавляет вызванную ИЛ-1 лихорадку, анорексию и другие эффекты.

В организме существует сложная система регуляции потенциально повреждающего действия ИЛ-1. В крови здорового человека и больных людей циркулируют растворимые рецепторы ИЛ-1, которые представляют собой фрагменты цитоплазматических рецепторов ИЛ-1 первого и второго типов. Оба растворимых рецептора связывают избыток свободного ИЛ-1, предупреждая тем самым его взаимодействие с мембранными рецепторами.

Другим важным элементом системы регуляции действия ИЛ-1 является естественный антагонист рецептора ИЛ-1 – третий член семейства ИЛ-1. Он синтезируется многими клетками, в том числе и теми клетками, которые продуцируют ИЛ-1, хотя главными источниками синтеза антагониста рецептора для ИЛ-1 являются, скорее всего, гепатоциты. Он специфически связывается с цитоплазматическими рецепторами для ИЛ-1, блокируя тем самым действие самого ИЛ-1 на его клетки мишени. Взаимодействие самого ИЛ-1 с антагонистом рецептора не является сигналом для каких-либо внутриклеточных процессов, а его введение в кровь здоровым людям не оказывает заметного влияния на их организм: ни количество лейкоцитов, ни биохимические показатели не изменяются, не реагируют на него и железы внутренней секреции. Вместе с тем, этот антагонист интерлейкинового рецептора эффективно подавляет многие вызываемые ИЛ-1 патологические процессы – лихорадку, гипотензию, синтез белков острой фазы печени, симптомы септического шока.

Должное соотношение между продукцией ИЛ-1 и антагониста его рецептора во время болезни регулируется определенными цитокинами. Так, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  стимулируют продукцию ИЛ-1, а ИЛ-4, ИЛ-10 и трансформирующий фактор роста- $\beta$  усиливают секрецию антагонистов ИЛ-1 и одновременно снижают секрецию ИЛ-1.

Хотя в организме существуют механизмы «сдерживания» провоспалительной активности ИЛ-1, при некоторых условиях он синтезируется в чрезмерных количествах, что вызывает разрушение тканей, степень которого может превысить первоначальное повреждение. В таких случаях продукция ИЛ-1 становится фактором, определяющим все дальнейшее течение болезни.

Значительное увеличение сывороточного ИЛ-1b обнаруживается при септическом шоке – клиническом синдроме, возникающем при тяжелых бактериальных инфекциях. Синдром характеризуется выраженной гипотензией, лихорадкой, лейкоцитозом. Многие проявления септического шока можно воспроизвести у животных инъекцией ИЛ-1. Введение блокаторов действия ИЛ-1 оказывает положительный эффект при экспериментальном септическом шоке у животных и больных септическим шоком людей.

При ревматоидном артрите синовиальная оболочка инфильтрирована макрофагами, лимфоцитами и другими клетками хронического воспаления. В синовиальной жидкости суставов обнаруживается ИЛ-1, и многие симптомы ревматоидного артрита – лейкоцитарная инфильтрация синовиальной оболочки, распад хряща и ремоделирование костей вокруг сустава могут быть воспроизведены в эксперименте на животных введением им в сустав ИЛ-1.

Имеются веские доказательства участия ИЛ-1 в повреждении тканей при воспалительных болезнях кишечника, почек, гибели В-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы при инсулинзависимом сахарном диабете, в развитии атеросклероза и в патогенезе многих других болезней. Есть данные, свидетельствующие о прогрессировании под влиянием ИЛ-1 миелолейкоза.

ИЛ-1 – один из главных медиаторов острого повреждения легких, возникающего при остром респираторном дистресс-синдроме взрослых, который проявляется резким отеком легких и массивной инфильтрацией легочной ткани нейтрофилами. В бронхиальном лаваже обнаруживают высокое содержание ИЛ-1.

*Интерлейкин-6.* Многофункциональный цитокин ИЛ-6 впервые идентифицирован как секретируемый Т-клетками фактор, вызывающий

конечную дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, продуцирующие антитела. ИЛ-6 синтезируется макрофагами, фибробластами, эндотелиоцитами, эпителиальными клетками, моноцитами, Т-клетками, кератоцитами кожи, клетками эндокринных желез, глиальными элементами и нейронами отдельных областей мозга. Главным стимулятором синтеза ИЛ-6 являются вирусы, бактерии, эндотоксины, липополисахариды, грибы, провоспалительные цитокины ИЛ-1 и ФНО $\alpha$ . ИЛ-6 секретируют также многие линии опухолевых клеток (остеосаркомы, карциномы мочевого пузыря, шейки матки, миксомы, глиобластомы). В отличие от нормальных клеток, опухолевые ткани продуцируют ИЛ-6 постоянно и в отсутствие всякой внешней стимуляции.

Реализация действия ИЛ-6 осуществляется через специфические рецепторы для ИЛ-6, наибольшее количество которых обнаруживается на гепатоцитах, почему до 80% всего вводимого меченого ИЛ-6 фиксируется клетками печени. Синтез рецепторов для ИЛ-6 осуществляется под влиянием самих молекул ИЛ-6. Рецепторы для ИЛ-6 имеются также на Т-лимфоцитах, В-лимфоцитах, активированных митогеном, фибробластах, моноцитах и др. Их находят также на мембранах клеток некоторых опухолей (гистиоцитомы, миеломы, астроцитомы и т.п.). Помимо фиксированных рецепторов имеется и растворимая форма интерлейкинового рецептора. Содержание растворимого рецептора для ИЛ-6 в крови значительно возрастает при аутоиммунных болезнях и плазмоцитомах, что может вызывать нежелательные последствия.

*Биологическая роль ИЛ-6.* ИЛ-6 – главный стимулятор синтеза и секреции белков острой фазы гепатоцитами. ИЛ-6 активирует ось «гипоталамус-гипофиз-надпочечники», вызывая секрецию кортикотропин высвобождающего фактора нейронами гипоталамуса и прямо воздействуя на клетки передней доли гипофиза. Подобно ИЛ-1 он опосредует лихорадочный ответ на эндотоксин, стимулирует пролиферацию лейкоцитов в костном мозге.

ИЛ-6 необходим для конечной дифференцировки активированных В-лимфоцитов в плазматические клетки. Он усиливает продукцию некоторых классов иммуноглобулинов зрелыми плазматическими клетками, сти-

мулирует пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов, усиливает продукцию ИЛ-2 зрелыми Т-клетками.

ИЛ-6 относится к семейству гемопоэтических цитокинов, он обладает свойствами фактора роста и дифференцировки для полипотентных стволовых клеток, стимулирует рост гранулоцитов и макрофагов. Кроме того, ИЛ-6 действует как фактор роста для некоторых неопластически трансформированных В-лимфоцитов, в том числе В-клеток человека, трансформированных вирусом Эпштейна-Барр. Он может быть аутокринным фактором роста для клеток миеломы человека, клеток лимфомы, плазмоцитомы, гибридомы.

*Роль ИЛ-6 в болезнях.* Хотя первичная роль ИЛ-6 состоит в активации процессов восстановления нарушенного гомеостаза, его избыточная продукция способствует повреждению тканей. Так, существует прямая корреляция между степенью увеличения ИЛ-6 и прогрессией аутоиммунного ответа. ИЛ-6 способствует воспалительному повреждению суставов при ревматоидном артрите. Длительное повышение уровня ИЛ-6 в крови может быть причиной активации остеокластов, разрушающих кость.

Важную роль играет ИЛ-6 в патогенезе множественной миеломы – опухоли, образованной неопластически трансформированными плазматическими клетками. ИЛ-6 – главный фактор поддержания пролиферации злокачественных плазмобластов.

ИЛ-6 представляется чувствительным, хотя и неспецифическим маркером болезней. Если в сыворотке здорового человека его содержание ниже пределов определяемости (1 пикограмм/мл), то при травмах, опухолях, инфекциях оно возрастает в сотни раз выше этого уровня. Вызванный повреждением подъем уровня ИЛ-6 в сыворотке происходит очень быстро, примерно через 1,5-4 часа после повреждения. Содержание ИЛ-6 уменьшается параллельно со снижением температуры и затуханием сопутствующего повреждению воспаления. Степень повышения уровня ИЛ-6 в сыворотке зависит от тяжести повреждения. Поэтому определение содержания ИЛ-6 в сыворотке позволяет значительно более точно судить о динамике ответа острой фазы, чем изменения белков острой фазы.

*Фактор некроза опухолей.* ФНО – третий ключевой гормон ООФ. Он впервые был обнаружен как агент, появляющийся в сыворотке крови жи-

вотных и человека во время бактериальных инфекций, способный убивать опухолевые клетки *in vitro* и вызывать геморрагический некроз опухолевого трансплантата *in vivo*. Он же оказался ответственным за развитие кахексии при тяжелых хронических болезнях, что дало ему второе название – кахектин.

Синтез ФНОα индуцируется бактериальными токсинами (липополисахаридами, энтеротоксином), вирусами, микобактериями, грибами, паразитами, активированными компонентами комплемента, комплексами антиген-антитело, цитокинами (ИЛ-1, ИЛ-6, гранулоцитарно-моноцитарным колониестимулирующим фактором).

*Биологическая роль ФНОα.* ФНОα обладает мощным провоспалительным действием, которое обнаруживается, прежде всего, в местах его высвобождения. Он активирует лейкоциты, экспрессирует молекулы адгезии на мембранах эндотелиоцитов, способствуя миграции лейкоцитов из крови в межклеточный матрикс, стимулирует продукцию лейкоцитами активных метаболитов кислорода, секрецию провоспалительных цитокинов клетками воспалительной ткани, включая ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8, γ-интерферон. Во время пролиферации ФНОα способствует размножению фибробластов, стимулирует ангиогенез.

ФНОα действует как иммунорегулятор: усиливает пролиферацию Т-лимфоцитов, пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, стимулирует рост натуральных киллеров, усиливает их цитотоксичность. ФНОα является одним из важнейших факторов защиты от внутриклеточных патогенов, обладает противовирусной активностью. Он замедляет рост или вызывает геморрагический некроз опухолей *in vivo*, цитотоксичен для многих линий опухолевых клеток *in vitro*. ФНОα участвует в гемопоэзе, защищает полипотентные стволовые клетки от сублетальных доз облучения и специфических токсинов клеточного типа, возможно, путем снижения митотической активности.

*Роль ФНОα в болезнях.* Чрезмерная продукция ФНОα является важнейшим звеном патогенеза септического шока. Содержание ФНОα в сыворотке прямо связано с вероятностью летального исхода при шоке. Блокада образования или предупреждение действия ФНОα на клетки, например,



посредством анти-ФНО-а-антител оказывает благоприятное действие при экспериментальном септическом шоке у животных и у больных септическим шоком людей. Предполагают участие ФНОа в развитии раковой кахексии и кахексии при хронических инфекционных болезнях. ФНОа может быть ключевым медиатором в реакциях отторжения трансплантата и в болезнях трансплантат против хозяина. Он играет важную роль в повреждении мозга при менингитах, патогенезе ревматоидного артрита, формировании респираторного дистресс-синдрома и патогенезе других болезней.

## ГЛАВА IV. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА

### 4.1. ПОНЯТИЕ О ГЕМОСТАЗЕ

Система гемостаза - биологическая система, обеспечивающая, с одной стороны, сохранение жидкого состояния циркулирующей крови, а с другой – предупреждение и купирование кровотечений.

Компоненты системы гемостаза:

- сосудисто-тромбоцитарное звено;
- система свертывания крови (коагуляция);
- физиологические антикоагулянты;
- фибринолитическая система (тромболизис).

#### Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз

В сосудисто-тромбоцитарном механизме свертывания крови участвуют сосуды, ткань, окружающая сосуды и форменные элементы крови (главная роль принадлежит тромбоцитам).

Тромбоциты образуются в костном мозге из мегакариоцитов. Продолжительность их жизни около 9 суток. При недостаточном количестве тромбоцитов или их функциональной неполноценности развивается микроциркуляторный тип кровоточивости. К важнейшим функциям тромбоцитов относят адгезивно-агрегационную и ангиотрофическую.

В условиях нормы эндотелий эффективно предупреждает процессы адгезии, агрегации тромбоцитов, а также реакций коагуляции. Способность эндотелия сохранять кровь в жидком состоянии обеспечивается синтезом ингибитора агрегации тромбоцитов простациклина и отрицательным зарядом эндотелиальных клеток. Кроме того, эндотелиальный белок тромбомодулин препятствует уже начавшейся коагуляции. Основной функцией тромбомодулина является инактивация тромбина и превращение (модификация) его в мощный активатор антикоагулянтной системы - протеин С. За счет этого происходит значимое снижение скорости коагуляционных реакций. Эндотелий участвует в фибринолизе за счёт синтеза и выделения в кровоток тканевого плазминогенового активатора, который активирует плазминовую систему.

При повреждении мелкие сосуды спазмируются. Этот спазм обусловлен сокращением гладкомышечных клеток, он возникает рефлекторно и продлевается серотонином, тромбоксаном  $A_2$ , катехоламинами и другими вазоконстрикторами, которые появляются из эндотелиальных клеток и тромбоцитов. Повреждение сосудов сопровождается быстрой активацией тромбоцитов. Эта активация обусловлена появлением высоких концентраций АДФ (из поврежденных эритроцитов и сосудов), а также появлением коллагеновых и фибриллярных структур из субэндотелия. Контакт крови с коллагеном немедленно ведёт к адгезии тромбоцитов, реализуемой с участием рецепторов GP-Ia, GP-Ib и фактора Виллебранда. Под влиянием АДФ, тромбоксана  $A_2$  и катехоламинов тромбоциты склеиваются между собой, образуя агрегаты, которые являются основой тромбоцитарной пробки. Усилению агрегации способствует тромбин, всегда появляющийся в результате свертывания крови в месте повреждения. Агглютинация и агрегация сопровождается изменением формы тромбоцитов и появлению рецепторов на мембране тромбоцитов к фибриногену (GPIIb-IIIa), благодаря чему, в присутствии ионов  $Ca^{++}$ , последний связывает между собой активированные тромбоциты. Такая связь между активированными тромбоцитами не прочна. Именно поэтому такую агрегацию называют обратимой. Образование прочной тромбоцитарной пробки следует после вторичной агрегации, которая сопровождается секрецией из тромбоцитов ПгG<sub>2</sub>, ПгH<sub>2</sub>, тромбоксана  $A_2$ , ионов  $Ca^{++}$ , фактора активации тромбоцитов (ФАТ), адреналина, норадреналина, фибриногена и многих других. Секреция этих веществ обусловлена активацией актомиозиновой системы тромбоцитов, что обуславливает выделение вышеперечисленных субстанций из тромбоцитов за счёт повышения давления внутри тромбоцита. Кроме того, активация актомиозиновой системы ведет к ретракции (сокращению и уплотнению) тромбоцитарной пробки. В норме кровотечение из мелких сосудов прекращается не более чем через 5 минут.

### **Коагуляционный гемостаз**

При повреждении крупных кровеносных сосудов тромбоцитарная пробка не способна остановить кровотечение. Только коагуляционный гемостаз способен остановить кровотечение из крупного сосуда. В коагуля-

ционных реакциях принимают участие специальные белки, фосфолипиды (из тромбоцитарной мембраны), ионы кальция. Большинство белков, участвующих в коагуляции, являются проферментами (обозначаются римскими цифрами). Их активация осуществляется за счет протеолиза (они обозначаются римскими цифрами с добавлением буквы а, например, IIa, Xa, Va и др.). Дополнительные факторы: фактор Виллебранда, фактор Флетчера, фактор Фитцджеральда.

Процесс свертывания крови - это целая цепь последовательных ферментативных реакций, в которой проферменты, активируясь, способны активировать другие факторы свертывания крови. Удобно рассматривать схему коагуляции в виде каскада ферментативных реакций, условно разделенного на внутренний и внешний механизмы. Конечным продуктом коагуляционных реакций и по внешнему и по внутреннему механизму является фибрин.

Внешний механизм свертывания предполагает обязательное наличие тканевого фактора (фактора III), а старт коагуляции начинается с активации фактора VII. Активированный фактор VII переводит фактор X в Xa и активирует фактор IX (активация фактора IX идет медленно и существенной роли в коагуляции не играет). Затем фактор Xa переводит протромбин (II) в тромбин. Эту реакцию значительно ускоряют коагуляционный фактор Va и фосфолипиды. Образование фибрина инициализируется по внешнему пути очень быстро (в течение секунд), что ведет к появлению первых порций тромбина, активирующих другие коагуляционные факторы (VIII, V, XIII и др.).

Старт коагуляции по внутреннему механизму начинается с активации фактора Хагемана (XII) и происходит на фосфолипидных мембранах тромбоцитов. Фактор Хагемана активируется коллагеном из эндотелия, адреналином и др., а затем уже активированная молекула фактора Хагемана преобразует фактор XI в XIa. В этой реакции принимает участие калликреин, который также активируется фактором XIa. В свою очередь, фактор XIa активирует фактор IX. Фактор IXa на фосфолипидных мембранах с участием фактора VIIIa и ионов Ca<sup>++</sup> путем протеолиза превращает фактор X в его активированную форму. Далее фактор Xa переводит протром-

бин в тромбин. Эту реакцию значительно ускоряют коагуляционный фактор Va и фосфолипиды.

Конечный этап коагуляции. Переход фибриногена в фибрин происходит следующим образом: от фибриногена тромбин отщепляет 2 фибринопептида А и 2 фибринопептида В. Так образуются фибрин-мономеры. Затем формируются димеры, тримеры и олигомеры фибрина. После этого образуются фибриллы растворимого фибрина. Фибрин - стабилизирующий фактор (активированный тромбином) в присутствии  $Ca^{++}$  превращает нестабильный, растворимый фибрин в стабильный нерастворимый фибрин. В результате этого сгусток фибрина становится резистентным к фибринолитическим агентам и с трудом разрушается другими протеолитическими веществами. Образовавшийся сгусток фибрина уплотняется за счет тромбоцитов, в большом количестве попадающих в структуру сгустка. Наступает ретракция сгустка фибрина. Сгусток, состоящий из тромбоцитов, эритроцитов и большого числа волокон фибрина, способен остановить кровотечение из крупных сосудов.

### **Физиологические антикоагулянты**

Физиологические антикоагулянты разделяют на первичные и вторичные. Первичные антикоагулянты всегда присутствуют в крови, а вторичные образуются в результате коагуляционных реакций. К первичным антикоагулянтам относятся:

- антитромбин III;
- протеин С;
- протеин S;
- ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI);
- кофактор гепарина II.

Одним из основных антикоагулянтов является антитромбин III (АТ). Антитромбин III обладает мощным антикоагулянтным действием только в комплексе с гепарином. Этот комплекс надежно блокирует коагуляционные факторы IIa, IXa, Xa, XIa, XIIa и калликреин. Дефицит АТ – серьезный фактор риска развития венозных тромбозов. Другим ингибитором свертывания является кофактор гепарина II. Его действие усиливается во много

раз при взаимодействии с гепарином. Однако клиническая значимость его невелика. К антикоагулянтам относится ингибитор внешнего пути свертывания (TFPI). Установлено, что он тормозит образование фактора Ха по внешнему механизму коагуляции. Антикоагулянтная система протеина С включает в себя целую цепь последовательных биохимических реакций. Образующийся в процессе коагуляции тромбин связывается на эндотелии с мембранным гликопротеином – тромбомодулином, и вследствие этого теряет всю свою коагуляционную активность, но сохраняет способность активировать протеин С. После этого активированный протеин С с протеином S в качестве кофактора, на фосфолипидной поверхности расщепляет фактор Va и фактор VIIIa. Этот механизм эффективно предупреждает дальнейшее образование тромбина и трансформирует его в активатор антикоагулянтного механизма.

Вторичными антикоагулянтами являются продукты деградации фибриногена и фибрина. Они тормозят конечный этап коагуляции.

### **Система фибринолиза**

Фибриновый сгусток, образовавшийся в результате свертывания крови, в дальнейшем подвергается лизису под влиянием ферментов фибринолитической системы крови, происходит восстановление проходимости сосудов. Кроме того, фибринолитическая система контролирует заживление ран и выполняет ряд других важных функций.

Фибринолиз включает 4 компонента:

- основной фермент – плазмин;
- плазминоген (неактивный предшественник плазмина);
- активаторы плазминогена;
- ингибиторы плазминогена.

Активация плазминогена может происходить по внешнему и внутреннему механизму. Основным активатором внешнего механизма является тканевый активатор плазминогена, синтезирующийся в эндотелиальных клетках, и урокиназа. Внутренняя активация осуществляется преимущественно комплексом ф.XIIIa с калликреином (так называемый XIIIa - зависимый фибринолиз).

Фибринолиз может быть двух видов: первичный и вторичный. Первичный фибринолиз вызывается гиперплазминемией, при поступлении в кровь большого количества активаторов плазминогена. Вторичный фибринолиз развивается в ответ на внутрисосудистое свертывание крови, вызванное поступлением в кровоток тромбопластических веществ. Активаторы плазминогена преобразуют плазминоген в плазмин, а последний вызывает протеолиз фибрина. В результате протеолиза в кровотоке появляются продукты деградации фибрина (ПДФ). Важнейшими ингибиторами фибринолиза являются антиплазмины I ряда - ПАИ-1, ПАИ-2 и 2-антиплазмин. Большое клиническое значение имеет определение в крови одного из ПДФ, а именно D-димера, так как этот показатель является наиболее надежным маркером образования фибрина внутри сосуда.

*Основные осложнения патологии гемостаза:*

- кровотечение (при тромбоцитопении или дисфункции тромбоцитов, болезни Виллебранда, гемофилии А (В), клинической манифестации ДВС);
- внутрисосудистое свертывание крови (артериальные, венозные и смешанные тромбозы, обусловленные тромбофилией или без нее, ДВС-синдром и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура).

Диагностика патологии гемостаза направлена на решение следующих задач:

- определение причин различных видов кровоточивости и тромбозов, подбор специфических методов профилактики и лечения;
- отбор групп риска для предупреждения послеоперационных кровотечений и тромбоэмболий;
- снижение летальности и инвалидизации при неотложных и критических состояниях, протекающих с ДВС-синдромом;
- решение проблем привычного невынашивания беременности при антифосфолипидном синдроме (АФС), тромбофилиях;
- контроль безопасности и эффективности терапии антикоагулянтами, антиагрегантами, тромболитиками, средствами заместительной терапии.

## 4.2. МЕТОДЫ ОЦЕНКИ ГЕМОСТАЗА

*Клинико-функциональные пробы* при исследовании сосудисто-тромбоцитарного звена системы гемостаза:

- определение ломкости микрососудов с помощью пробы манжеточной компрессии (проба Кончаловского-Румпель-Лееде);

- определение времени кровотечения из микрососудов без дополнительной компрессии (проба Дьюка с проколом уха и др.), либо на фоне венозного стаза (сдавление плеча манжетой до 40 мм.рт.ст. с проколами или надрезами кожи предплечья)

- пробы Айви и Борхгревинка, и др.

*Лабораторные методы:*

- измерение числа и функции тромбоцитов (адгезия, агрегация) путем микроскопии или с использованием гематологических анализаторов (при скрининговых исследованиях) и агрегометров;

- функциональные коагуляционные, или так называемые клоттинговые (по оценке времени свертывания мануально или с использованием коагулометров разных конструкций);

- определение параметров фибринолиза;

- амидолитические (тесты с использованием хромогенных субстратов к тромбину, плазмину, фактору Ха, XIIIa и др., и фотометров с фиксированной длиной волны измерений);

- иммунологические методы, позволяющие выявить уровень искомого антигена или антител при АФС и др.

- выявление генетических аномалий методом ПЦР (мутации Лейден-резистентности фактора Va к активированному протеину C, гена протромбина G 20210, гена метилентетрагидрофолатредуктазы и др.).

Для улучшения качества исследования системы гемостаза важно придерживаться следующих принципов. При обследовании больных необходимо выделять два последовательных этапа диагностики: первичного скрининга с использованием скрининговых тестов и – на втором этапе – проб, позволяющих уточнить диагноз. Для подтверждения диагноза в случае выявления серьезных нарушений в системе гемостаза (снижение уровня фактора Виллебранда, факторов свертывания, тромбоцитопении, дефи-



цита или аномалии действия физиологических антикоагулянтов, наличия волчаночного антикоагулянта, выраженной тромбинемии и др.) необходимо повторное обследование. Интерпретация показателей коагулограммы должна проводиться с учетом возможного влияния принимаемых лекарственных средств и других воздействий. Например, учитывать особенности питания при контроле за лечением антикоагулянтами непрямого действия (АНД). Целесообразно отказаться от дублирующих или малоценных, а также устаревших и неточных методов исследования. Использование производительных и высокоточных (по сравнению с мануальными определениями) коагулометров и агрегометров, а также стандартизированных расходных материалов, является предпочтительным.

*Тесты для оценки сосудисто-тромбоцитарного компонента гемостаза.* При тромбоцитопениях, тяжелых тромбоцитопатиях и при дефиците фактора Виллебранда (ФВ) значительно удлиняется время кровотечения. Кровоточивость связана с недостаточностью адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов – нарушением образования в поврежденных сосудах тромбоцитарной пробки. Это может быть обусловлено либо значительным снижением количества тромбоцитов в крови, либо их дисфункцией, в основе которой чаще всего лежит отсутствие или блокада на мембране тромбоцитов рецепторов, взаимодействующих со стимуляторами (агонистами) агрегации этих клеток (ФВ, адреналином, АДФ, фибриногеном, арахидоновой кислотой и простагландинами), либо отсутствием в тромбоцитах или нарушением выхода из них компонентов гранул, содержащих эти стимуляторы.

Качественные дефекты тромбоцитов, лежащие в основе большого числа геморрагических диатезов, подразделяют на следующие группы:

- дезагрегационные тромбоцитопатии, обусловленные отсутствием или блокадой мембранных рецепторов этих клеток (тромбастения Гланцмана и др.);
- болезни отсутствия плотных гранул;
- нарушения высвобождения гранул;
- нарушения образования циклических простагландинов и тромбоксана А<sub>2</sub>;

- дефицит, аномалии и нарушения мультимерности ФВ;
- нарушения обмена нуклеотидов и транспорта кальция.

*Время кровотечения* - это время от момента нанесения стандартной раны кожи до момента прекращения вытекания крови. Оно характеризует функциональную активность тромбоцитов и взаимодействие тромбоцитов с сосудистой стенкой. Время кровотечения не выявляет всех тромбоцитарных нарушений (такого метода вообще не существует), этот скрининговый тест позволяет заподозрить тромбоцитопатии различного генеза, болезнь Виллебранда и нарушения проагрегантных свойств сосудистой стенки.

### **Количество тромбоцитов в крови.**

Референсные значения:  $170-350 \times 10^9/\text{л}$ ., тромбоцитопения ( $<170 \times 10^9/\text{л}$ ):

- острый ДВС-синдром;
- острый лейкоз и миелодиспластические синдромы;
- гипо- и апластические анемии;
- нарушение образования в организме тромбоцитопоэтина;
- химиотерапия и лучевая терапия;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура и гемолитико-уремический синдром;
- спленомегалия и гепатолиенальный синдром;
- гепарин-индуцированная тромбоцитопения;
- эклампсия и преэклампсия;
- экстракорпоральное кровообращение;
- гемодиализ у больных с хронической почечной недостаточностью, гемосорбция;
- интенсивная трансфузионная терапия;
- пароксизмальная ночная гемоглобинурия;
- иммунные формы патологии (СКВ и др. коллагенозы, АФС, иммунная тромбоцитопеническая пурпура);
- дефекты при получении крови для исследования - псевдотромбоцитопения в случае использования ЭДТА в качестве стабилизатора крови.

Повышение числа тромбоцитов ( $>350 \times 10^9/\text{л}$ ):

- мегакариоцитарные и миелолейкозы, эритремия;

- вторичный, реактивный тромбоцитоз в случае спленэктомии (через 1-3 недели), внутриполостные кровоизлияния после оперативных вмешательств, спустя 7-10 дней от начала подострого токсико-инфекционного ДВС-синдрома, после перенесенного острого кровотечения, при злокачественных новообразованиях (предвестник опухоли легкого, поджелудочной железы) и других причинах хронического ДВС-синдрома.

*Индукцированная агрегация тромбоцитов.* Для исследования индуцированной агрегации тромбоцитов используют физиологические индукторы, такие как тромбин, адреналин, АДФ, коллаген. Кроме того, существуют специальные индукторы, такие как ристоцетин (ристомин). Этот индуктор инициирует связывание фактора Виллебранда с мембранным рецептором Ib-IX тромбоцитов и таким образом вызывает их агрегацию. Для диагностики большинства наследственных и приобретенных тромбоцитопатий достаточно исследования функциональных параметров тромбоцитов с использованием четырех агонистов. Ими являются индукторы АДФ, адреналин, коллаген и ристомин. Исследование агрегации на стекле менее чувствительно, чем с использованием агрегометра, однако быстро выполняется и используется при скрининге для отбора пациентов с грубыми нарушениями тромбоцитарного гемостаза (выраженной тромбоцитопенией или тромбоцитопатией) в группу риска для профилактики, например, интра- и послеоперационных кровотечений.

*Методы определения агрегации тромбоцитов:*

- с АДФ;
- с адреналином;
- с коллагеном;
- с арахидоновой кислотой;
- с тромбином;
- с ристоминном (ристоцетином).

Большие преимущества имеет графическая регистрация процесса на агрегометре, однако выполнение исследований требует большого количества плазмы и затрат времени. Агрегометры подразделяются на оптические (турбодиметрические), регистрирующие агрегацию в богатой тромбоцитами плазме по изменению её оптической плотности, и кондуктометриче-

ские, определяющие агрегацию в цельной крови по изменению электропроводности. Результаты этих исследований позволяют диагностировать тромбоцитопатии, нозологическая принадлежность которых обусловлена характерным нарушением тех или иных функциональных свойств тромбоцитов или их сочетанием.

### 4.3. ВИДЫ ТРОМБОЦИТОПЕНИИ

Тромбоцитопения - состояние, характеризующееся снижением количества тромбоцитов ниже  $150 \times 10^9/\text{л}$ . и повышенной кровоточивостью.

Виды тромбоцитопении:

- простая тромбоцитопения;
- геморрагическая тромбоцитопения;
- тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (болезнь Мошковиц);
- гемолитико-уремический синдром;
- идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.

Патология тромбоцитов является причиной кровоточивости почти в 80 % случаев. При этом тромбоцитопения - наиболее частое ее проявление. Принято считать, что в норме количество тромбоцитов должно быть в пределах  $(150-400) \times 10^9/\text{л}$ . В нормальных физиологических условиях количество тромбоцитов в крови может колебаться. Оно зависит от физической нагрузки, пищеварения, гормонального фона, у женщин от менструального цикла - в первые дни менструации оно может снижаться на 30-50 %. Продолжительность жизни тромбоцитов - 9-10 дней. Около 1/3 кровяных пластинок депонируется в нормальной селезенке. В тех случаях, когда количество тромбоцитов менее  $150 \times 10^9/\text{л}$ , следует констатировать тромбоцитопению. Частота этого феномена достаточно велика - от 10 до 130 новых случаев на 1 млн населения.

Различают острую и хроническую тромбоцитопению. Последняя диагностируется тогда, когда продолжительность ее превышает 6 мес. У лиц с уровнем тромбоцитов выше  $50 \times 10^9/\text{л}$  крайне редко сопровождается кровоточивостью. В связи с этим многие полагают, что для обеспечения полноценного гемостаза достаточно тромбоцитов в пределах  $30 \times 10^9/\text{л}$ , 15 и

даже  $10 \times 10^9/\text{л}$  полноценных тромбоцитов способно обеспечить эффективный гемостаз. Вероятно, поэтому чаще всего тромбоцитопения встречается во врачебной практике лишь в качестве лабораторного феномена, вызывая удивление докторов, так как никак не проявляет себя клинически. В то же время снижение тромбоцитов ниже  $100 \times 10^9/\text{л}$  должно привлекать серьезное внимание врача, поскольку сам этот симптом тромбоцитопении может сопровождать серьезную патологию. В связи с этим причину каждого случая тромбоцитопении необходимо выяснять.

Геморрагическая тромбоцитопения была одной из первых идентифицированных геморрагических заболеваний человека. Различают несколько типов тромбоцитопении. Очень часто они вторичны, являясь симптомом какого-то заболевания. Однако синдром тромбоцитопении нередко может быть и самостоятельным, а патогенез его различным. Тромбоцитопения может быть следствием неполноценности выработки тромбоцитов, их повышенного разрушения вследствие иммунных и неиммунных механизмов, а также перераспределения в организме из крови в отдельные органы, чаще селезенку, или их скопления в тромботических массах при массивном внутрисосудистом свертывании крови. Нередки случаи комбинации этих причин.

Однако отсутствие четких критериев для подтверждения определенного патогенетического механизма делает ее использование для практического врача не очень желательным, так как большинство врачей пытаются идентифицировать конкретную нозологическую форму, а потом уже осмысливать ее этиологию и патогенез. В связи с этим нам представляется целесообразным сразу же сообщить практическим врачам информацию относительно возможности тромбоцитопении в качестве отдельного вторичного синдрома при каком-то ином заболевании.

В первую очередь следует исключать заболевания, способные вызвать коагулопатию потребления. К ним относятся все инфекционные заболевания, в т.ч. ВИЧ-инфекция; неопластические процессы любой локализации, особенно опухоли печени, ЖКТ, лейкозы и др.; системные аутоиммунные заболевания, а также акушерская патология, обусловленная преждевременной отслойкой плаценты, внутриутробной гибелью плода,

эмболией околоплодными водами; массивное повреждение тканей в результате травм. Такие заболевания, как лекарственная болезнь, ауглобулинемия, лимфопролиферативные заболевания, наследуемые и приобретенные миелодисплазии, также часто сопровождаются тромбоцитопенией.

Особого внимания заслуживают патологические состояния, сопровождающиеся увеличением селезенки. Чаще всего это наблюдается при портальной гипертензии любого генеза (цирроз печени, иные нарушения оттока по воротной вене), болезнях накопления (тезауризмозы): болезнь Ниманна-Пика, Хенда-Шюллера-Крисчена, Гоше, гемохроматоз и др., а также при многих из перечисленных выше состояний - инфекции, диффузные болезни соединительно ткани и заболевания крови. Изредка спленомегалия отмечается и при застойной сердечной недостаточности. Как упоминалось ранее, в нормальной селезенке сосредоточивается от 1/3 до 1/4 всех тромбоцитов. Вследствие этого любое увеличение селезенки приводит к усилению задержки в ней тромбоцитов, что и обуславливает феномен тромбоцитопении. При всех перечисленных состояниях более справедливо будет предположение о возможном наличии нескольких патогенетических механизмов. Исключение или подтверждение многих из перечисленных заболеваний часто требует большой дифференциально-диагностической работы.

Вторичные тромбоцитопении бывают следствием воздействия на организм лучевой энергии, являясь симптомом лучевой болезни, различных токсических веществ, в т.ч. солей тяжелых металлов, алкоголя и др., входя в симптомокомплекс панцитопении. Вероятен такой механизм тромбоцитопении у больных уреимией. Не исключено, что нарушение регуляции гемопоэза витаминами и гормонами имеет определенные особенности для тромбоцитопоэза, однако тромбоцитопения при пернициозной анемии должна рассматриваться лишь в качестве симптома, иногда и главного.

Первичные тромбоцитопении, т.е. те заболевания, клинические проявления которых полностью связаны с тромбоцитопенией и при которых иной патологии не наблюдается, также имеют различные патогенетические механизмы, однако эти болезни заслуживают специального описания.

## **Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (болезнь Мошковица)**

Тромботическая тромбоцитопеническая пурпура (ТТП) (болезнь Мошковица) была впервые описана автором у 16-летней девушки в 1924 г. Заболевание имело острое начало и проявлялось лихорадкой, нарушением функции почек и ЦНС, явлениями сердечной недостаточности при выраженной тромбоцитопении. На вскрытии выявлено множество тромбов в капиллярах и мелких артериолах, почти целиком состоящих из тромбоцитов и небольшого фибринового компонента. Для заболевания характерны сочетание выраженной тромбоцитопении с внутрисосудистым гемолизом (с множеством фрагментированных эритроцитов) и неврологические проявления - от нерезкого нарушения сознания, двигательных и чувствительных функций до судорог и комы. Эти клинические проявления в 70-90 % случаев бывают однократными, и лишь у 10-30% пациентов они рецидивируют при беременности, различных инфекциях, химиотерапии. У отдельных больных они могут рецидивировать через регулярные интервалы. Это позволяет предполагать, что синдром ТТП неоднороден и сочетает в себе несколько различных заболеваний. Практические меры: плазмаферез, замещение плазмы больного на бедную тромбоцитами свежезамороженную плазму здоровых позволяют сегодня спасти до 90 % больных, еще недавно обреченных на гибель.

### **Гемолитико-уремический синдром**

Гемолитико-уремический синдром многими рассматривался как разновидность ТТП. Однако отсутствие патологии нервной системы, стойкая артериальная гипертония и выраженная почечная патология с прогрессирующей почечной недостаточностью, а также возможность наследования заболевания заставляют считать его самостоятельным. Тромбоцитопения бывает выраженной, сопровождается внутрисосудистым гемолизом - прямым следствием тромботической окклюзии сосудов.

Описано довольно много случаев тромбоцитопений, которые следуют за лечебными мерами. Первоначально внимание обращали лишь на случаи тромбоцитопений, сопровождающих лечение радиоактивными

препаратами. Лекарственные препараты могут вызывать тромбоцитопению различным путем. Цитостатики способны угнетать тромбоцитопоез в костном мозге. Хинидин, сульфаниламиды, салицилаты, дипиридамола, препараты золота, цефалотин, триметоприм, а-метилдопа и другие могут включать иммунные механизмы. Они провоцируют тромбоцитопению, оседая на тромбоцитах и стимулируя образование антител к этому комплексу. Другие лекарства образуют комплексы с белком плазмы, который уже затем соединяется с тромбоцитарной мембраной и приводит к выработке антител к этому формированию. Третьи вызывают деструкцию самих тромбоцитов и тем самым способствуют образованию антител непосредственно к последним.

В последнее время большое внимание привлекает тромбоцитопения, вызываемая гепарином, или, как предлагают некоторые исследователи, тромбоцитопения, ассоциированная с гепаринотерапией. Почти у 10% больных, получавших внутривенно гепарин, умеренно снижено количество тромбоцитов, что обычно возникает в течение 1-2-х суток после введения, и уровень снижения редко бывает менее  $100 \times 10^9/\text{л}$ . Сегодня уже известно, что гепарины способны вызывать тромбоцитопению двух типов.

Первый тип, описанный выше, обусловлен прямым взаимодействием гепарина с тромбоцитами. Связь его с поверхностью тромбоцитов зависит от молекулярной массы гепаринов, их сульфатирования и степени активации тромбоцита, вызываемой этим взаимодействием. Отмечают, что степень тромбоцитопений снижается параллельно со снижением молекулярной массы введенного гепарина. Гепарининдуцированная тромбоцитопения 1-го типа возникает быстро после его введения, иногда уже через несколько часов, вследствие изменения тромбоцитарных мембран, которые и обеспечивает агрегацию тромбоцитов. Этот тип тромбоцитопений быстро проходит и опасности для больного не представляет.

Гепарининдуцированная, или ассоциированная, тромбоцитопения 2-го типа возникает между 4-20-м днем после введения гепарина с максимумом выраженности на 10-й день у больных, получавших гепаринотерапию впервые. При повторном введении гепарина она может возникать уже в первые дни после введения лекарства. Эта тромбоцитопения обусловлена



иммунными механизмами, спровоцированными гепаринами, ответственными за выработку специфических антител к тромбоцитам. Данные антитела выявляются почти у 7,5% больных, получавших нефракционированный гепарин, производимый из продуктов, полученных от свиней, и только у 2,5 % лиц, получавших низкомолекулярные гепарины.

Механизм этой тромбоцитопений отличается от иных иммунных тромбоцитопений тем, что в данном случае антитела вызывают не усиление фагоцитоза тромбоцитов системой макрофагов, а стимулируют внутрисосудистую агрегацию тромбоцитов. От иных иммунных тромбоцитопений она также отличается тем, что при ней практически отсутствуют геморрагические осложнения, несмотря на то что она развивается на фоне антикоагулянтной терапии. Эта тромбоцитопения по сути отражает потребление тромбоцитов при формировании микротромбов, которые могут увеличиваться и до больших размеров, определяя тромботические явления. Последние опасны и в тех случаях, когда гепаринотерапия не прекращается, могут быть причиной летального исхода в 20-30% случаев.

### **Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура.**

Почти в 95% случаев в основе тромбоцитопений лежит идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП). Ее предполагают и диагностируют, когда снижение тромбоцитов не имеет непосредственной связи с какой-либо причиной или условием, способным вызвать это снижение. Ежегодно выявляют 10-125 случаев идиопатической тромбоцитопенической пурпуры на каждый миллион населения. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура считается острой, если длится менее 6 мес, более длительное ее существование должно расцениваться как хроническая идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Острая форма идиопатической тромбоцитопенической пурпуры чаще встречается у детей и заканчивается полным выздоровлением у 75 % заболевших. Взрослые чаще страдают хроническим вариантом идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, при этом до 5% из них погибают от кровотечения, главным образом от кровоизлияния в мозг. Анализ большого количества больных тромбоцитопенией, которые прошли полноценное обследование, включая ис-

следование костного мозга, показал, что причины тромбоцитопений, отличные от идиопатической тромбоцитопенической пурпуры, были лишь у 4% обследованных. Однако в связи с тем, что специфические критерии для диагностики идиопатической тромбоцитопенической пурпуры на сегодняшний день отсутствуют, ее диагноз основывается только на исключении других причин тромбоцитопений. При этом для правильного определения характера заболевания в равной мере важны данные анамнеза, физикальные особенности пациента, а также клиническая картина и результаты лабораторно-инструментального исследования. Анамнез может помочь в первую очередь при выяснении наследуемой патологии. При наличии аномалий развития у ближайших родственников обследуемого можно заподозрить и выявить наследуемую тромбоцитопению.

Наследуемые и врожденные тромбоцитопений. При отсутствии у пациента лучевой (радиальной) кости думать о наследуемой патологии - ТАР-синдроме (тромбоцитопатия при отсутствии радиальной кости), которая также характеризуется дефектом высвобождения плотных гранул тромбоцита и тромбоцитопатией. Тромбоцитопения, сочетающаяся с дефектом пигментации волос, кожи, сетчатки, обязывает думать о наличии у пациента наследуемой патологии - синдром Чедиака-Хигаси, который также характеризуется дефектом высвобождения гранул тромбоцитов и, как следствие, тромбоцитопатией. Наличие экземы и склонности к инфекционным заболеваниям заставляет всегда предполагать наследуемую патологию - синдром Вискотта-Олдрича, также с дефектом высвобождения плотных гранул тромбоцита и тромбоцитопатией из-за дефекта агрегации тромбоцитов адреналином. Наличие в мазке крови гигантских тромбоцитов дает основание предполагать как наследуемый синдром Мея-Хегглина, так и болезнь Бернара-Сулье. Их отличие заключается в том, что при синдроме Мея-Хегглина можно обнаружить в крови аномальные гранулоциты с крупными включениями, а при болезни Бернара-Сулье выявляется дефект гликопротеина Ib, который определяет адгезию тромбоцитов к фактору Виллебранда. Не исключено, что некоторые тромбоцитопении новорожденных вызывает наследуемый дефицит тромбопоэтина.

#### 4.4. ВИДЫ ТРОМБОЦИТОПАТИИ

Термин *тромбоцитопатии (ТПА)* используется для общего обозначения всех нарушений гемостаза, обусловленных качественной неполноценностью или дисфункцией кровяных пластинок.

Очень часто тромбоцитопатия сочетается с тромбоцитопенией и трудно решить, что в этих случаях является ведущим. При решении этого вопроса принято руководствоваться следующими положениями:

1) к патиям относят те формы, при которых выявляются стабильные функциональные, морфологические и биохимические нарушения тромбоцитов (Тр), не исчезающие при нормализации количественных показателей;

2) для патии характерно несоответствие между выраженностью геморрагического синдрома и степенью тромбоцитопении;

3) генетически обусловленные формы патологии в подавляющем большинстве случаев относятся к патиям, особенно если они сочетаются с другими наследственными дефектами;

4) если качественный Тр. непостоянен и ослабевает или исчезает после ликвидации тромбоцитопении, такую патию следует считать вторичной;

5) все дисфункции Тр., выявляющиеся при иммунных тромбоцитопениях, рассматриваются как вторичные нарушения.

#### Виды и патогенез ТПА

*Происхождение:*

1) наследственные;

2) приобретенные:

- при гемобластозах:

а) дезагрегационные, гипорегенераторные;

б) формы потребления;

в) смешанные.

- при В12-дефицитной анемии;

- при уремии;

- при ДВС-синдроме и активации фибринолиза.

- при циррозах, опухолях и паразитарных заболеваниях печени.

- при макро- и парапротеинемиях.

- при С-авитаминозах.

- при гормональных нарушениях.
- лекарственные и токсигенные.
- при лучевой болезни.
- при массивных гемотрансфузиях, инфузиях реополиглокина.
- при больших тромбозах и гигантских ангиомах (ТПА потребления).

*Разновидности:*

С преимущественным нарушением «контактной» активности: агрегации и/или адгезии тромбоцитов («дизагрегационные»).

С преимущественным нарушением «свертывающей» (прокоагулянтной) активности тромбоцитов («дискоагуляционные»)

*Патогенез:*

Нарушение синтеза и накопления в тромбоцитах и их гранулах биологически активных веществ: проагрегантов, факторов свертывающей и фибринолитической систем.

В тромбоцитах дифференцируются четыре типа гранул: *I тип, небелковые* - содержат небелковые факторы - АТФ, АДФ, серотонин, адреналин, кальций, пирофосфат; *II тип, белковый*, альфа гранулы - включает в себя фибриноген, фактор Виллебранда, фосфолипидный компонент, фактор 3 тромбоцитов, антигепариновый фактор; *III и IV типы* содержат ферменты, главным образом кислые гидролазы. Наблюдается нарушение механизма дегрануляции гранул и реакции «высвобождения» тромбоцитарных биологически активных веществ (БАВ) в процессе взаимодействия тромбоцитов с агрегирующими факторами - АДФ, катехоламинами, ТХА2, коллагеном и др. В большинстве случаев это является результатом нарушения активности аденилатциклазы, образования цАМФ, цГМФ, депонирования и высвобождения Ca<sup>++</sup> и др. В указанных случаях так же, как и при нарушении синтеза и/или накопления в гранулах их компонентов, снижается «контактная» (адгезивная и агрегационная), а также «прокоагулянтная» активность тромбоцитов.

Встречаются аномалии физико-химических свойств и/или биохимического состава и структуры мембран тромбоцитов. Чаще в них наблюдаются дефицит гликопротеидов, сниженная активность альфа-актина, нарушение структуры и соотношения различных фракций фосфолипидов

мембран, изменение поверхностного заряда. Эти изменения также обуславливают нарушение адгезивно-агрегационной активности тромбоцитов.

### **Наследственные дизагрегационные ТПА.**

#### **Тромбостения Гланцмана (ТГ)**

Основополагающая роль в происхождении ТГ играет отсутствие в мембране тромбоцитов комплекса гликопротеинов 11b и 111a, необходимых для взаимодействия этих клеток со стимуляторами агрегации и фибриногеном. Нарушение ретракции связано с недостаточной активностью альфа-актина, являющегося, по-видимому, аналогом гликопротеина 11a.

Постоянные признаки этого заболевания: отсутствие агрегации тромбоцитов при воздействии коллагеном, адреналином, АДФ, тромбином при сохранении нормальной ристоцетин-агрегации и других нормальных параметров, что проявляется удлинением времени кровотечения и резким ослаблением ретракции кровяного сгустка.

*Клиника.* Геморрагический синдром более выражен в детском и юношеском возрасте. Характерны маточные кровотечения, весьма обильные и упорные.

*Лечение.* Гормоны, аминокaproновая кислота.

#### **Аномалия Мея-Хегглина**

Редкая аутосомно-доминантная аномалия тромбоцитов. Дисфункция тромбоцитов может проявляться снижением коллаген-агрегации, при значительной тромбоцитопении - нарушением ретракции кровяного сгустка и ретенции кровяных пластинок на стеклянных фильтрах.

Диагноз ставят на основании гигантских размеров тромбоцитов (более 6-7 мкм в диаметре), тромбоцитопении (связана с недостаточной продукцией кровяных пластинок в костном мозге и с нарушением фрагментации мегакариоцитов), аномалии гранулоцитов (в цитоплазме лейкоцитов базофильные глыбчатые включения - тельца Деле), нарушении коллаген-агрегации пластинок.

*Клиника.* Геморрагический синдром часто слабо выражен.

### **Болезни недостаточного пула накопления или хранения**

Болезни, обусловленные недостатком в тромбоцитах гранул 1 типа. Признаки - резкое уменьшение в тромбоцитах содержания АДФ, серотонина, адреналина, а также резкое уменьшение количества гранул. Проявляется это в отсутствии коллаген-агрегации, отсутствии или резком снижении АДФ и адреналин-агрегации (нет второй волны, возможна быстрая ранняя дезагрегация).

### **Болезнь Виллебранда**

Характерны сложные нарушения в различных звеньях гемостаза, дисфункция тромбоцитов и обусловлена плазменным дефектом - дефицитом белкового комплекса фактора Виллебранда-фактор УШ, без которого нарушаются адгезивные свойства тромбоцитов, их ретенция на стекле, ристоцетин-агрегация.

### **Геморрагическая тромбоцитодистрофия,**

### **или макроцитарная тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье**

Причина - первичная аномалия мегакариоцитов и тромбоцитов, проявляющаяся следующими признаками: гигантским размером тромбоцитов (до 6-8 мкм в диаметре), умеренной тромбоцитопенией, отсутствием в цитоплазматической мембране мегакариоцитов и тромбоцитов гликопротеина I, взаимодействующего с комплексом фактор Виллебранда-фактор УШ, некоторыми другими плазменными факторами свертывания. Кроме того, снижены электрический заряд и содержание сиаловых кислот в оболочках тромбоцитов, нарушена адгезия этих клеток к коллагену и стеклу.

*Лечение.* Переливание тромбоцитов (на 10 дней).

## **4.5. ТРОМБОГЕМОМОРРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ**

Тромбогеморрагический синдром - (греч. thrombos сгусток крови + haimorrhagia кровотечение; синоним: синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, ДВС-синдром)— универсальное неспецифическое нарушение системы гемостаза. Характеризуется рассеянным внутрисосудистым свертыванием крови с образованием в ней множества микросгустков фибрина и агрегатов клеток крови (тромбоцитов, эритроци-

тов), блокирующих микроциркуляцию в жизненно важных органах и вызывающих в них глубокие функционально-дистрофические изменения; активацией и истощением плазменных ферментных систем (свертывающей, фибринолитической, каликреин-кининовой) и тромбоцитарного гемостаза (тромбоцитопения потребления); сочетанием микротромбирования кровеносных сосудов с выраженной кровоточивостью.

Процесс имеет острое (молниеносное), подострое и хроническое (затяжное) течение. Острое и подострое течение наблюдается при всех видах *шока*, травмах (например, при синдроме длительного сдавления), термических и химических ожогах, остром внутрисосудистом гемолизе (в т.ч. при переливании несовместимой крови и массивных гемотрансфузиях), тяжелых инфекциях и сепсисе, массивных деструкциях и некрозах в органах, при ряде форм акушерско-гинекологической патологии (эмболии сосудов матери околоплодными водами, криминальные аборты, инфекционно-септические осложнения в родах и при прерывании беременности, массаж матки на кулаке и др.), при большинстве терминальных состояний, а также при укусах змей.

Хроническое течение наблюдается при инфекционных, иммунных (системная красная волчанка и др.), опухолевых заболеваниях (лейкозы, рак), васкулитах, при обезвоживании организма, массивном контакте крови с чужеродной поверхностью (экстракорпоральное кровообращение, хронический гемодиализ, протезы магистральных сосудов и клапанов сердца и др.), хроническом гемолизе, персистирующих вирусных заболеваниях.

Различают следующие основные фазы тромбгеморрагического синдрома:

- фазу повышенной свертываемости крови, множественного микротромбообразования и блокады микроциркуляции в органах;
- переходную фазу из гиперкоагуляции в гипокоагуляцию с разнонаправленными сдвигами в различных коагуляционных тестах при сохраняющейся ишемии и дисфункции органов и развитии кровоточивости;
- фазу гипокоагуляции и профузных геморрагий (кровоподтеки, гематомы, желудочно-кишечные кровотечения, геморрагии из мест инъек-

ций, операционных швов, скопления крови в брюшной и плевральной полостях и т.д.), в которой возможна полная несвертываемость крови;

- восстановительный период с остаточными явлениями органной недостаточности.

При остром течении тромбгеморрагического синдрома первая и отчасти вторая фазы нередко кратковременны и остаются незамеченными врачами, при этом тромбгеморрагический синдром диагностируется в фазе гипокоагуляции и профузных геморрагий. При подостром течении и в процессе лечения возможны повторные чередования разных фаз, а при хроническом – длительная стабилизация процесса в первых двух фазах. При остром и подостром течении активируются и прогрессивно истощаются не только некоторые факторы свертывания крови, но и важнейшие физиологические антикоагулянты (антитромбин III, белки C и S), компоненты фибринолиза (плазминоген и его активаторы) и калликреин-кининовой системы (прекалликреин, высокомолекулярный кининоген); прогрессирует тромбоцитопения потребления, играющая важную роль в поддержании и усилении кровоточивости. Содержание фибриногена в крови при остром течении тромбгеморрагического синдрома снижается, однако, при токсикозах беременности, инфекционно-септических процессах, инфарктах органов и онкологической патологии его содержание часто повышено. При хроническом течении тромбгеморрагического синдрома обычно выявляется также гипертромбоцитоз. Клиническая картина тромбгеморрагического синдрома складывается из симптомов основной патологии (инфекционных болезней, сепсиса, шока и т.д.) и проявлений самого тромбгеморрагического синдрома – тромбозов и (или) геморрагий разной локализации, а также симптомов ишемии и дисфункции органов; легочной недостаточности (частое дыхание, удушье, цианоз), недостаточности почек (олигурия, белок и эритроциты в моче, анурия) или проявлений печеночно-почечной недостаточности (желтуха, гипербилирубинемия в сочетании с дисфункцией почек), надпочечниковой недостаточности (нестабильная гемодинамика), маточных и желудочно-кишечных кровотечений и др. Характерно сочетание этих признаков с тромбозами и геморрагиями. Исследование системы гемостаза выявляет разнонаправленные сдвиги с призна-



ками внутрисосудистого свертывания крови и тромбинемии (положительные этаноловый, протаминасульфатный или ортофенантролиновый тесты, тест склеивания стафилококков в сыворотке крови, повышенное содержание в плазме крови продуктов фибринолиза, повышенное содержание в крови поврежденных, фрагментированных эритроцитов, тромбоцитопения потребления и др.). Совокупность причинных факторов и перечисленных клинических и лабораторных признаков обеспечивает надежную диагностику тромбгеморрагического синдрома.

Лечение проводится в отделениях реанимации или в палатах интенсивного наблюдения. Оно включает меры, направленные на устранение причины тромбгеморрагического синдрома, своевременную и полноценную терапию основного заболевания, ликвидацию проявлений шока, нарушений дыхания, гемодинамики, сдвигов водно-электролитного баланса. В патогенетическую терапию острого и подострого тромбгеморрагических синдромов входят массивные трансфузии свежзамороженной плазмы (при тяжелых интоксикациях после плазмафереза) при одновременном введении гепарина (внутривенно и подкожно) в суточной дозе от 15000 до 40000 ЕД, кровезаменителей (реополиглюкина, гемодеза, 5% раствора глюкозы и др.), стимуляция диуреза (фуросемид внутривенно, дофамин подкожно). При необходимости используют искусственную вентиляцию легких. При массивных деструктивных процессах и значительной несвертываемости крови трансфузии свежзамороженной плазмы (под прикрытием гепарина в малых дозах) сочетают с повторными внутривенными (капельно) введениями антипротеаз в больших дозах — контрикала (до 300000 – 500000 ЕД в сутки) и трансфузиями тромбоцитной массы, что часто позволяет купировать кровотечения в фазе гипокоагуляции и профузных геморрагий. При шоке в инфузируемые растворы вводят глюкокортикоиды (преднизолон 60-80-120 мг или метилпреднизолон — до 500 мг в сутки). Для усиления микроциркуляции в органах назначают пентоксифиллин (трентал) по 100 мг в 5мл любого инфузируемого раствора. При выраженной анемизации (снижение гематокритного числа, содержания гемоглобина в крови) вслед за кровезаменителями и свежзамороженной плазмой (не менее 500мл) проводят трансфузии эритроцитной массы

или свежей донорской крови (срок хранения не более 6 ч). Профилактика тромбогеморрагического синдрома предусматривает максимальное снижение травматичности при оперативных вмешательствах, предупреждение и своевременное лечение инфекционно-септических осложнений, использование мер защиты от внутрибольничной инфекции, адекватный и своевременный контроль за эффективностью дыхания, состоянием гемодинамики, водно-электролитным и кислотно-щелочным балансом, полноценное лечение заболеваний, потенциально опасных по развитию тромбогеморрагического синдромаэ

#### **4.6. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ПРИОБРЕТЕННЫЕ КОАГУЛОПАТИИ**

*Коагулопатия* - это нарушения свертывающей системы крови. Их классифицируют следующим образом:

*I. Наследственные и врожденные коагулопатии:*

1) преимущественное нарушение I фазы свертывания (протромбина-зообразования):

- гемофилия А (дефицит фактора VIII);
- гемофилия В (болезнь Кристмаса - дефицит фактора IX);
- гемофилия С (болезнь Розенталя – дефицит фактора XI);
- смешанные формы гемофилии;
- болезнь Хагемана (дефицит фактора XII);
- недостаточность фактора Флетчера;
- дефект фактора Фитцджеральда;
- недостаточность фактора Фложе.

2) преимущественное нарушение II фазы свертывания (тромбинообразования):

- гипопротромбинемия;
- гипопроакцелеринемия;
- гипопроконвертинемия;
- болезнь Стюарта-Прауэр.

3) преимущественное нарушение III фазы свертывания и пост-коагуляционной фазы:

- гипо- и афибриногенемия;

- дисфибриногенемия;
- болезнь Лаки-Лоранда.

*II. Приобретенные коагулопатии (симптоматические коагулопатии, коагулопатические синдромы):*

1) комплексный дефицит К-витаминзависимых факторов (VII, X, II и IX):

- вследствие недостаточного образования в кишечнике витамина К (геморрагическая болезнь новорожденных, гиповитаминоз К при энтеропатиях и медикаментозном кишечном дисбактериозе);

- в результате недостаточного всасывания витамина К из-за отсутствия желчи в кишечнике (механическая желтуха);

- при конкурентном вытеснении витамина К из метаболизма его функциональными антагонистами - кумаринами, варфарином, фенилином и др.;

- формы, обусловленные поражением паренхимы печени (острые дистрофии печени, паренхиматозные гепатиты, циррозы и паразитарные поражения этого органа и др.).

2) ингибирование отдельных факторов свертывания специфическими антителами (иммунокоагулопатии);

3) парапротеинемические и дисглобулинемические коагулопатий;

4) изолированная гипергепаринемия и влияние других антикоагулянтов прямого действия («волчаночный антикоагулянт», повышение уровня антитромбина III и др.);

5) при искусственной активации фибринолиза и дефибринационной терапии;

6) изолированный приобретенный дефицит отдельных факторов свертывания (системный амилоидоз, нефротический синдром, интоксикация организма, инфекционные болезни и др.);

7) комбинированная коагулопатия - множественный дефицит факторов свертывания во всех фазах (лейкозы, терминальные стадии болезней печени, почек, сердца, рака и др.).

#### 4.7. ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННО-ТРОМБОТИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

В настоящее время известно *13 плазменных факторов* свертывания крови: I – фибриноген, II – протромбин, III - тканевой тромбопластин, IV – кальций, V – проакцелерин, VI – акцелерин, VII – конвертин, VIII - антигемофильный глобулин А, IX - антигемофильный глобулин В, X - фактор Стюарта-Прауэра, XI - плазменный предшественник тромбопластина, XII - фактор Хагемана, XIII - фибринстабилизирующий фактор. Сюда же относятся плазменные факторы Виллебранда (фW), Фитцджеральда – высокомолекулярный кининоген, Флетчера – прекалликреин. Коагуляционный гемостаз протекает в три фазы:

- 1) образование активной протромбиназы;
- 2) образование тромбина;
- 3) образование фибрина.

В формировании протромбиназы выделяют *внешнюю* (тканевую) и *внутреннюю* (кровяную) системы. *Внешняя система* запускается тканевым тромбопластином, *внутренняя* – кровяным тромбопластином. В первую фазу образуется (1) тканевая, (2) тромбоцитарная, (3) эритроцитарная протромбиназа. Для образования тканевой и тромбоцитарной протромбиназы требуется 5-10 с, кровяной протромбиназы – 5-10 мин. Для формирования тканевой протромбиназы необходимы X, VII, V, IV и III факторы; для образования кровяной протромбиназы – факторы XII плюс XI (образуется продукт контактной активации) и затем факторы X, IX, VIII, V и IV. Появление активной протромбиназы знаменует начало второй фазы свертывания – образование тромбина из протромбина при участии факторов X, V, IV и II (время образования тромбина 2-5 с). Образование тромбина ведет к превращению фибриногена в фибрин при участии факторов XIII, IV и I (время образования фибрина 2-5 с).

*Нарушения свертывания крови*, обусловленные дефицитом или дефектами плазменных коагуляционных факторов и получившие наименование *коагулопатий*, могут выражаться *гипокоагуляцией*, *гиперкоагуляцией* и *тромбогеморрагическим синдромом*.

*Гиперкоагуляция* развивается в результате снижения активности противосвертывающей системы. Этот механизм запускается пониженным со-

держанием в крови антикоагулянтов, например, гепарина, протеинов С и S, развитием резистентности фактора V к активированному протеину С и, особенно, антитромбину III. Он формируется также при угнетении фибринолиза (стресс, *атеросклероз*, алкогольная интоксикация).

Причиной угнетения фибринолиза служит нарушение метаболизма в сосудистой стенке тканевых активаторов плазминогена (*атеросклероз*, гипертоническая болезнь, ревматоидный *артрит*) или дефицита урокиназ (болезни почек). Возможно повышение активности ингибиторов фибринолиза (инфаркт миокарда, воспалительные процессы в эндотелии, опухолевый рост и другие), а также усиление фибринолиза вследствие дефицита XII фактора, прекалликреина, факторов Флетчера и Фитцджеральда (васкулиты, ДВС-синдром, лечение стрептокиназой).

Гиперкоагуляция проявляется локальным и/или генерализованным внутрисосудистым свертыванием: локальным тромбозом и синдромом диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром). Если распространенный характер приобретает артериальный тромбоз, то наблюдается тромботическая тромбоцитопеническая пурпура с симптомами гемолиза и ишемии преимущественно в церебральных артериокапиллярных сосудах; если подобная ситуация имеет место в ренальных сосудах, возникает гемолитико-уремический синдром.

*ДВС-синдром* – это динамический патологический процесс, который запускается активированным коагуляционным каскадом с конечным результатом появления внутри сосудистого русла избытка тромбина. Иными словами, ДВС-синдром - реакция системы коагуляции, когда в сосудистом русле одновременно сосуществуют гиперкоагуляция (тромбозы) и гипокоагуляция (геморрагии). ДВС-синдром встречается в одном случае на 1500 больных, а летальность до недавнего времени колебалась в пределах 50-90%. ДВС-синдром развивается при повреждении тканей и высвобождении ими прокоагулянтных факторов. Подобное встречается при острых гипотензиях, гипоксемии, ацидозе, стазе крови и, в целом, связывается с тремя патологическими процессами: 1) повреждением эндотелия, 2) высвобождением тканевого тромбoplastина и 3) прямой активации фактора X. Подробности далее.

*Повреждение эндотелия.* В результате повреждения эндотелия обнажаются отрицательно заряженные структуры мембраны, приобретающие гемостатические свойства сосудистого русла. Подобное состояние характерно для сепсиса, вызванного грамотрицательной микрофлорой, септического и других видов шока, замедления кровотока с развитием гипоксических состояний вследствие гемодинамических нарушений в большом и малом кругах кровообращения, акушерских синдромов. Во всех выше перечисленных патологических состояниях первым активируется внешняя система свертывания крови. Эндотоксины грамотрицательной микрофлоры дополнительно активируют и внутреннюю систему гемокоагуляции.

*Высвобождение тканевого тромбопластина.* Выход тканевого тромбопластина наблюдается при обширных травматических повреждениях (ожоги, гемолиз эритроцитов, черепно-мозговая травма, инфаркт миокарда, хирургические вмешательства, опухолевый рост, патология беременности родов, острые и подострые деструктивные процессы и другие). Избыточное его количество в сосудистом русле запускает коагуляцию путем активации внешней системы свертывания через активацию VII плазменного фактора.

*Прямая активация фактора X.* Активация фактора Стюарта-Прауэра осуществляется многочисленными химическими агентами, поступающими в кровоток из различных источников (например, при остром панкреатите, заболеваниях печени, укусах ядовитых насекомых и пресмыкающихся).

#### **4.8. ГИПОКОАГУЛЯЦИОННО-ГЕМОРРАГИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ**

*Гипокоагуляция* – снижение свертываемости крови. Она проявляется повышенной кровоточивостью – гематомами, повторными кровотечениями, кровоизлияниями, возникающими как самопроизвольно, так и при незначительных травмах (геморрагический диатез). Причинами гипокоагуляций являются дефицит тромбоцитарных, сосудистых и плазменных факторов свертывания крови.

*Патогенез гипокоагуляций* можно связать со следующими механизмами:

- 1) уменьшение или извращение синтеза плазменных факторов;

- 2) торможение или повышенное потребление плазменных факторов;
- 3) увеличение эндогенных антикоагулянтов;
- 4) передозировка антикоагулянтов, фибринолитических и дефибри-  
низирующих препаратов;
- 5) активация фибринолитической активности;
- 6) тромбоцитопении и тромбоцитопатии.

*Первая фаза* – образование активной протромбиназы нарушается в следующих случаях:

- 1) наследственный дефицит фактора VIII – антигемофильного глобу-  
лина А (что ведет к гемофилии А);
- 2) дефицит фактора IX – антигемофильного глобулина В (что ведет к  
развитию гемофилии В);
- 3) дефицит фактора XI – плазменного предшественника тромбопла-  
стина (что ведет к развитию гемофилии С);
- 4) дефицит фактора XII (фактора Хагемана);
- 5) дефицит фW(ведет к развитию болезни Виллебранда);
- 6) возможен приобретенный дефицит VII и/или IX факторов, вы-  
званный угнетением их биосинтеза или ускорением элиминации вслед-  
ствие распада, потребления, связывания, в том числе иммуноглобулинами  
G-классов (ревматизм, системная красная волчанка, сепсис, лейкозы, гепа-  
тит, цирроз, токсические поражения печени, амилоидоз, протеинурия, ги-  
повитаминоз К, использование консервированной крови).

Гипокоагуляция, связанная с нарушением свертывания крови во  
*вторую фазу* – образование тромбина из протромбина, обусловлена сни-  
жением в крови факторов II, IV, V, VII и X. Подавляющее большинство из  
перечисленных факторов – протромбин, проакцелерин, проконвертин син-  
тезируются печенью. Отсюда причинами нарушения свертывания являются:

- 1) заболевания печени;
- 2) гиповитаминоз (или авитаминоз) К, когда дефицит этого жирорас-  
творимого витамина изменяет процесс образования I, V, VII и других  
плазменных факторов (желтуха, энтерит, резекция тонкой кишки, лекар-  
ственный дисбактериоз);

3) заболевания почек, сопровождающиеся потерей с мочой II и/или VII плазменных факторов;

4) образование иммунных антител к II и/или VII плазменным факторам;

5) наследственный дефицит плазменных факторов II и V;

6) увеличение в крови компонентов противосвертывающей системы крови – антитромбина III, гепарина и других, что имеет место при заболеваниях соединительной ткани, лейкозах, анафилактическом шоке, передозировке гепарина.

Витамин К необходим для синтеза протромбина (фактор II), VII, IX, X факторов, а также С-протеина и S-белка. Дефицит витамина К наблюдается при недостаточном его поступлении с пищей, синдроме мальабсорбции в тонкой кишке, лекарственном дисбактериозе или отсутствии солей желчных кислот, ахолии и неадекватной реабсорбцией витамина К. У новорожденных также может наблюдаться его дефицит. Парентеральное введение витамина К или трансфузия свежезамороженной плазмы нормализует содержание II, VII, IX и X факторов свертывания.

В *третью фазу* – образование фибрина из фибриногена (факторы I, IV, XIII) нарушение свертывания крови связано с уменьшением синтеза фибриногена в результате наследственных или приобретенных заболеваний печени и легких, а также дефицита фибринстабилизирующего фактора – фактор XIII (болезнь Лаки-Лорана). Однако чаще всего нарушение свертывания крови в третью фазу обусловлено активацией фибринолиза, что имеет место при травмах, оперативных вмешательствах, особенно на легких, заболеваниях матки, поджелудочной железы, ожогах, шоке. Фибринолиз – это растворение образовавшегося в процессе свертывания крови сгустка. Фибринолиз(гиперфибринолиз) усиливается при повышенном поступлении в кровь тканевых активаторов профибринолизина (ТАП) – плазминогена, тканевых и микробных фибринокиназ, лейкоцитарных и эритроцитарных активаторов фибринолиза, компонентов калликреин-кининовой и комплементарной систем, комплексов гепарина с фибриногеном и профибринолизином, адреналина, а также при ослаблении синтеза основного ингибитора фибринолиза альфа<sub>2</sub>-антиплазмина (болезнь Миасато).



Выделяют первичный и вторичный гиперфибринолиз. Первичный гиперфибринолиз наблюдается у пациентов с опухолевым ростом, печеночной недостаточностью из-за прогрессирующего снижения синтетической функции печени и уменьшения в крови антиплазминов и прокоагулянтов, ожогами, стрессами, при назначении препаратов никотиновой кислоты. Вторичный гиперфибринолиз может быть связан с избыточным образованием в крови фибрина, что имеет место при ДВС-синдроме.

Особое место среди геморрагических синдромов занимает болезнь Виллебранда. Синтез специфического белка свертывающей системы – фактора Виллебранда (фW) осуществляется эндотелиоцитами, мегакариоцитами и тромбоцитами, аVIII фактора (VIIIф) коагуляции – гепатоцитами. В плазме крови оба белка нековалентно связываются друг с другом, образуя комплексное соединение фW–VIIIф. Уже указывалось, что VIIIф ответственен за гемофилию А (необходим для активации X фактора). Поэтому фWобеспечивает стабилизацию и транспорт VIIIф, а его дефицит приводит к коагулопатии – гемофилии А. С другой стороны, фWявляется важнейшим связующим звеном между тромбоцитами и коллагеном эндотелиальной стенки, обеспечивая адгезию пластинок к поврежденному участку эндотелия и запуская тромбоцитарный гемостаз.Индукторами синтезаи высвобождения фW являются эстрогены, вазопрессин, стрессы (травмы, физические нагрузки), некоторые цитокины.

Таким образом, количественные и/или качественные дефекты фW неминуемо ведут к формированию геморрагического синдрома, получившего наименованиеболезни Виллебранда. Она встречается в 1 % случаев наследственных геморрагических диатезов и характеризуется спонтанными геморрагиями из слизистых оболочек внутренних органов, избыточным кровотечением из ран, гематурией, а также меноррагиями, удлинением времени кровотечения при нормальном количестве тромбоцитов в единице объема крови. Таким образом, пациенты с болезнью Виллебранда страдают геморрагическим синдромом, включающим в себя и тромбоцитопатию, и коагулопатию, и вазопатию

## ГЛАВА V. ПОЛИОРГАННАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

### 5.1. ПОНЯТИЕ О СИНДРОМЕ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Полноценная и стабильная работа всех систем и органов в теле человека - это одно из ключевых условий жизнедеятельности. Но при влиянии определенных факторов нормальное состояние организма может подвергнуться серьезной угрозе, способной привести к фатальному исходу. Речь идет о *полиорганной недостаточности* - заболевании, оказывающем крайне разрушительное воздействие на ключевые системы организма. В чем опасность полиорганной недостаточности. Под данным заболеванием стоит понимать тяжелую неспецифическую стресс-реакцию организма при совокупной недостаточности нескольких функциональных систем. При этом прогрессирование заболеваний происходит по принципу развития большинства травм и острых болезней на терминальной стадии. В качестве ключевой особенности полиорганной недостаточности можно определить повреждение системы или органа на таком уровне, что он теряет способность поддерживать обеспечение жизнедеятельности организма. Если взять статистику палат интенсивной терапии и реанимации хирургических стационаров, то на долю синдрома приходится до 80 % всех случаев летального исхода. Такой показатель, как выраженность полиорганной недостаточности, определяют, учитывая следующие факторы: исходное функциональное состояние самого органа (напрямую зависит от физиологического резерва), снижение кровотока, способность органа противостоять гипоксии, факторы шокового характера (септический, кардиогенный, гиповолемический), метаболические расстройства.

*Полиорганная недостаточность (ПОН)* может быть следствием воздействия на организм различных инфекций, травм, гиперметаболизма или гипоперфузии тканей и т.д. Наличие этих факторов еще не гарантирует возникновение болезни, но каждый из них имеет достаточный потенциал для того, чтобы привести к данному заболеванию. Что касается клеточных повреждений, то в них важную роль играет воздействие медиаторов. То, с какой концентрацией придется иметь дело при выбросе, зависит от тяже-

сти фактора, оказывающего повреждающее действие. В некоторых случаях переливание консервированной крови длительных сроков хранения в больших количествах также способно привести к такому состоянию, как полиорганная недостаточность. Причины данного заболевания иногда связаны с некачественным проведением искусственной вентиляции легких. Если коснуться сферы хирургии, то в качестве ключевых причин стрессовой реакции организма стоит выделить инфекционные, которые вызывают нарушение метаболизма, иммунного статуса больных и системы гомеостаза. ПОН развивается и как осложнение послеоперационного периода (7-22 %), что же касается гнойных осложнений острых воспалительных заболеваний, то данный диагноз ставится в 50 % случаев.

Полиорганная недостаточность может стать следствием септических процессов и нарушения иммунитета. В большинстве случаев сепсис развивается по причине воздействия грамотрицательных бактерий, попадающих в кровотоки и органы через желудочно-кишечный тракт. Поэтому мнения многих исследователей сходятся в том, что ЖКТ играет роль генератора полиорганной недостаточности. Составляющими процесса развития болезни можно считать нарушения гомеостаза, медиаторы воспаления, повреждения микроциркуляции, бактериальные токсины и повреждения эндотелия.

Говоря о клинической картине, синдром полиорганной недостаточности стоит разделить на несколько ключевых состояний:

- острая печеночная недостаточность;
- нарушение функций ЦНС;
- острая почечная недостаточность;
- респираторный дистресс-синдром взрослых;
- синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром);
- неотложные патологические состояния.

Осложнения, приведенные выше, являются основными причинами смертельного исхода в отделениях интенсивной терапии. В зависимости от того, сколько органов пребывают в состоянии недостаточности, изменяется вероятность смерти пациентов. В качестве ключевого звена, запускающего процессы, следствием которых является острая полиорганная недо-

статочность, можно определить нарушение метаболизма. Такая патология является ответом на повреждение системного характера, независимо от того, какой этиологический фактор был исходным (политравмы, ожоги, инфекции, ишемии). Полиорганную недостаточность можно идентифицировать и как финальную стадию гиперметаболического системного ответа организма на конкретное повреждение, которая манифестируется острым легочным нарушением, ведущим к развитию печеночной, почечной недостаточности, равно как и к дисфункции других органов человека. В терминальной стадии болезни можно наблюдать ярко выраженный катаболизм. Причиной для его возникновения служит тяжелое состояние пациента с невосполнимым энергетическим дефицитом. В итоге происходит развитие протеинозависимого энергетического обмена, в основе которого лежит распад белков и активация протеолиза мышечной ткани, а также жизненно важных органов. Следствием такого процесса является выделение активированными микробными и вирусными токсинами, макрофагами и мастоцитами веществ, провоцирующих клеточные и тканевые повреждения. При этом вследствие травмы у пациентов может развиваться синдром системного воспалительного ответа, выраженность которого зависит от объема пораженной ткани, степени шока и врожденных свойств самого организма.

Прогрессируя, синдром ПОН последовательно переходит из одной фазы в другую:

1) *индукционная* - на данном этапе образуется синтез различных гуморальных факторов, которые запускают реакцию системного воспалительного ответа;

2) *каскадная* фаза сопровождается активацией калликреин-кининовой системы, развитием острого легочного повреждения, а также активацией каскадов свертывающей системы крови и системы арахидоновой кислоты;

3) *фаза вторичной аутоагрессии* - на данном этапе наблюдается предельно выраженная органная дисфункция и стабильный гиперметаболизм. В это время происходит потеря организмом способности к самостоятельной регуляции гомеостаза.

Предотвратить стресс-реакцию организма возможно. Для этого необходимо пройти своевременную диагностику, чтобы предупредить переход тяжелой патологии или любого другого заболевания в критическую стадию. Это фактически ключевая методика, посредством которой можно остановить развитие полиорганной недостаточности. Для успешной реализации такой профилактической схемы необходима функциональная оценка и мониторинг, после которых следует нормализация кровообращения, ликвидация инфекции, обеспечение энергозатрат, приведение в норму метаболизма и дыхания, а также раннее лечение воспаления, травмы и некроза.

При нейтрализации такой сложной проблемы, как полиорганная недостаточность, важна правильная поэтапность действий. Речь идет об искусственном замещении или поддержании систем, нарушение действия которых может привести к летальному исходу. В большинстве случаев это система кровообращения и дыхания. Далее необходимым является проведение полуфункционального исследования, при помощи которого нужно определить степень поражения органов и систем. Следующий шаг - усиление коррекции физиологических механизмов. Затем пораженные системы лечатся и выводятся из критического состояния. Еще одним способом, позволяющим оказать влияние на полиорганную недостаточность, является антимедиаторное воздействие. Другими словами, необходимо произвести блокировку рецепторов эндотелиальных клеток. Важным элементом системы лечения является нормализация энергетического баланса, под которой стоит понимать создание кислотно-щелочного равновесия, метаболическую коррекцию, смешанное, энтеральное и парентеральное питание, введение аминокислот и витаминов, необходимых для приведения в норму активности ферментов. Нельзя пренебрегать и адекватным снабжением кислородом тканей посредством нормализации систем микроциркуляции и работы легких.

Развитие полиорганной недостаточности - это слишком большой риск для жизни человека. Нет никаких гарантий, что когда системы организма, равно как и сами органы, начнут отказывать, врачи сумеют повернуть вспять разрушительные процессы и спасти пациента.

## 5.2. ПАТОГЕНЕЗ ПОЛИОРГАННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Органые поражения, возникающие при различных критических состояниях, ранее описывались как изолированные, хотя и быстро прогрессирующие патологические явления. В последнюю четверть XX века разработана концепция взаимообусловленного прогрессирования органной патологии, которая явилась закономерным следствием внедрения в практику многокомпонентной интенсивной терапии, позволяющей во многих случаях отсрочить неизбежный летальный исход.

Исторически начало разработки этой концепции можно связать с публикацией работы N. Tilney и сотр. (1973), которая носила название «Послеоперационная системная несостоятельность после разрыва аневризмы брюшной аорты. Нерешенная проблема послеоперационного лечения». В ней эти авторы впервые показали и с патогенетических позиций проанализировали неудачи обычного подхода к лечению больных, перенесших во время операции по поводу разрыва брюшной аорты длительную артериальную гипотензию, массивную гемотрансфузию или остановку сердца.

Первым проявлением системной несостоятельности у таких пациентов была ОПН. Однако, несмотря на обычные подходы к ее лечению и раннее использование гемодиализа, частота летальных исходов при ней была предельной и превышала 90%. В то же время при изолированной ОПН другого происхождения она была не больше 3%. Неудачи послеоперационного лечения авторы связывали с последовательным распространением и прогрессированием дисфункции всех органов жизнеобеспечения, что было подтверждено на аутопсии морфологическими проявлениями органной патологии. Эти проявления характеризовали развитие жизнеопасных осложнений на разном временном интервале от момента хирургического вмешательства и определялись структурным поражением не только почек, но и легких, сердца, печени, поджелудочной железы, ЦНС. В данной работе также представлена попытка связать возникновение этих осложнений с исходным структурно-функциональным фоном пациента и особенностями операционной травмы, анестезии, гемотрансфузии, ишемии в связи с нарушением регионального кровотока.

Спустя 2 года А.Е. Ваue (1975) опубликовал статью, которую он озаглавил «Multiple, progressive or sequential, system failure». В ней он изложил основные особенности данной патологии, критерии, позволяющие предполагать такие расстройства, намечены основные пути ограничения их прогрессирования и возможности предупреждения развития. А.Е. Ваue не только окончательно оформил это понятие терминологически, но и представил клинические детерминанты несостоятельности органов. Он показал, что возможности поддержания жизненно важных функций конкретного больного при несостоятельности только одного органа удовлетворительны при современных возможностях интенсивной терапии. Поддержание двух или более несостоятельных систем органов существенно «напрягает» лечебные возможности клинициста. Выживание пациента в такой ситуации уже наблюдается не часто. Выживание при несостоятельности трех органов маловероятно.

В последующих работах D.E. Fry и соавт. (1980-82 гг.) были окончательно сформулированы особенности этого патологического явления и его дефиниции. Последние в авторском изложении могут быть представлены следующим образом:

1. Легочная несостоятельность может быть зафиксирована, если пациент находится на интенсивной респираторной поддержке на протяжении 3-5 дней и более с применением контролируемой ИВЛ, несмотря на которую показатель оксигенации по отношению  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$  менее 200 торр.

2. Циркуляторная несостоятельность характеризуется сохранением синдрома малого выброса и тяжелой артериальной гипотензии, несмотря на применение инотропной поддержки на фоне отсутствия гиповолемии.

3. Почечная несостоятельность может быть определена по прогрессирующему подъему плазменного уровня креатинина выше 2 мг% (17,5 ммоль/л) без определенной зависимости от суточного мочеотделения с падением концентрационных индексов по мочеvine, по осмоляльности и концентрации иона натрия в моче более 30 ммоль/л при отчетливой олигурии. Поддержание водно-электролитного равновесия и сдерживание роста азотемии и дизэлектремии в такой ситуации требует применения специальной гемокорригирующей терапии.

4. Печеночная несостоятельность определяется по острому развитию гипербилирубинемии выше 2 мг% (35 мкм/л) с подъемом сывороточной

активности индикаторных (АлАТ) и митохондральных ферментов (ЛДГ) более, чем в два раза по сравнению с верхней границей нормы и по появлению у больного отчетливой спонтанной кровоточивости (снижение сывороточной активности прокагулянтов).

5. Наконец, как несостоятельность желудочно-кишечного тракта может рассматриваться стрессорное гастроинтестинальное кровотечение, требующее для своей компенсации переливания консервированной крови в объеме до 1 л/сут, или эндоскопическое подтверждение нестабильного гемостаза вследствие острых гастродуоденальных язв.

При этом патологическом явлении достаточно часто могут быть задействованы и другие органы и системы жизнеобеспечения. Так, ЦНС будет нередко также повреждена, и потому в дополнение к начальной органной несостоятельности (легкие, сердце, почки, печень) может развиваться отчетливая энцефалопатия различной выраженности - от летаргии до глубокой мозговой комы. При данной патологии могут также наблюдаться генерализованные расстройства гемокоагуляции, причем именно поздние стадии ДВС крови, что, по мнению ряда исследователей, представляет крайнюю степень этой системной дисфункции.

В 1983 г. известный отечественный анестезиолог В.А. Гологорский вместе с сотрудниками доложил, а затем и опубликовал первую отечественную работу по этой проблеме. Она имела название «Печеночно-почечный синдром как компонент органной недостаточности у больных с инфекционно-токсическим шоком». Именно с момента публикации этой работы в отечественной клинической практике появился термин полиорганная недостаточность (ПОН), как неточный перевод общепринятого термина *multiple organ failure*, хотя все детерминанты были те же.

Авторы исследования показали значение в развитии этого явления основных пусковых факторов – тяжелой травмы, тяжелой кровопотери, генерализованной или высокоинвазивной очаговой инфекции, токсинемии, нарушения адекватных внутрисистемных отношений. Было подчеркнуто, что на степень повреждения каждого из органов жизнеобеспечения при ПОН влияют:

- интенсивность инициирующего повреждающего воздействия;



- присущая этому органу или системе структурная или функциональная толерантность к такому воздействию, например к критической гипоксии и аноксии, эндогенной интоксикации и т. д.;

- исходное состояние органа, который становится несостоятельным. Отсюда значение компенсаторных возможностей такой системы, при которых возрастные изменения, предшествующие и сопутствующие поражения тех или иных органов становятся детерминантами их быстрой декомпенсации при расстройствах микроциркуляции и обменных процессов. Утверждалось, что поражение органов жизнеобеспечения со значительным нарушением их функции под влиянием перечисленных инициирующих факторов возникает почти одновременно.

Однако клиническая выраженность органного поражения может носить различный характер: то она проявляется почти одновременно, и на протяжении суток с момента действия пускового фактора можно установить значительную дисфункцию нескольких органов, либо гораздо чаще клинические проявления ПОН нарастают последовательно по каскадному принципу или «принципу домино». Особенностью этого принципа является ситуация, когда к признакам глубокого и неотвратимого нарушения функции одного органа спустя некоторое время присоединяются признаки также неотвратимых и прогрессирующих функциональных расстройств со стороны другого органа жизнеобеспечения или другой жизненно важной функции.

В то же время некорректный перевод этого термина на русский язык привел в отечественной практике к неоправданному расширению понятия и свободному толкованию данного явления клиницистами, когда любая дисфункция органа сразу рассматривалась как ПОН. К ней стали относить как состояния, при которых поражения органа жизнеобеспечения были первичными – распространенная инфекционная деструкция легких, инфекционные гепатоцеллюлярные поражения или некронефроз, так и состояния, при которых нарушения функции органов жизнеобеспечения определялись особенностями самой системной патологии. К ПОН нельзя относить развитие неизбежной паренхиматозной дыхательной недостаточности после резекции легких или кишечного пареза с гипербилирубинемией по-

сле резекции желудка, миоглобинурийного нефроза при синдроме длительного сдавления и даже распространенной первичной пневмонии. Это не исключает перехода множественных органных дисфункций в ПОН в последующем при определенных обстоятельствах в этих случаях накопления повреждающих воздействий.

Основной особенностью последовательно развивающейся несостоятельности является неудержимость развития повреждения органа жизнеобеспечения или системы до такой степени, после достижения которой приходится констатировать неспособность этого органа функционировать в интересах поддержания жизненно важных функций вообще и сохранения своей структуры в частности. Следует признавать, что ПОН развивается через этап органных дисфункций, при которых тот или иной орган еще может некоторое время функционировать в интересах поддержания жизненно важных функций. Такое структурно-функциональное состояние органов жизнеобеспечения может определяться в клинике как *синдром множественных органных дисфункций* (МОД).

*ПОН* – это патологическое явление, которое возникает при несовершенном или несвоевременном лечении больных с различными по происхождению критическими состояниями. Такие критические состояния могут иметь отношение к хирургии: тяжелые механические и термические травмы с торпидным шоком с возмещением кровопотери, неадекватным по темпу и объему, а может и по характеру использованных сред, высоко инвазивная хирургическая инфекция, продукционная эндогенная интоксикация при остром панкреатите и др. Роль инициирующего фактора в значительной степени определяет особенности органный несостоятельности. В силу этого с известным приближением в конкретных случаях можно говорить о посттравматической, постгеморрагической, септической или панкреатогенной ПОН. В связи с послеоперационными осложнениями ПОН возникает на фоне глубоких и стойких расстройств микроциркуляции, эндогенной интоксикации различного происхождения, предельных нарушений обмена веществ, свойственных этим осложнениям. Представление о постреанимационной болезни со значительными нарушениями кровообращения и обеспечения тканей кислородом позволяет рассматривать еще

один специальный вариант ПОН – *постреанимационной*. Этиологическими факторами развития этого явления могут быть также тяжелые трансмиссивные инфекции, острые отравления или системная гипоксия в связи с утоплением. Но и в этих ситуациях роль расстройств микроциркуляции и метаболизма может считаться основной детерминантой развития ПОН.

Важнейшее звено патогенеза ПОН – расстройства микроциркуляции и состояния эндотелия микрососудов. Они обусловлены не обязательно, а иногда и не столько снижением производительности сердца, сколько возникновением вазоконстрикции под влиянием патологических гуморальных факторов и значительным ухудшением агрегатного состояния крови с нарушением реологических свойств, ДВС. Существенное значение в генезе расстройств микроциркуляции приобретают гуморальные факторы, а также поток антигенной информации, извращение клеточного и гуморального иммунитета с накоплением в крови избытка циркулирующих иммунокомплексов. Результат действия этих факторов ведет к повреждению эндотелия микрососудов с нарушением сосудисто-тканевых барьеров, что может сыграть ключевую роль в органных морфологических изменениях и дисфункциях, инициирующих развитие ПОН.

Исходя из роли гуморальных факторов, ряд исследователей полагают, что в развитии органных несостоятельности достаточно определенно можно выделить три фазы (Лебедева Р.Н., Полуторнова Т.В., 1995; Groir В.Р. et al., 1993):

- *индукционную*, результатом которой является синтез гуморальных факторов, запускающих системную воспалительную реакцию;
- *каскадную*, в которую проявляется активация каскадов калликреин-кининовой системы, системы арахидоновой кислоты, свертывающей системы крови и др.;
- наконец *фазу вторичной аутоагрессии* и предельно выраженной органный несостоятельности, при которой органы жизнеобеспечения выходят из строя, и организм больного теряет способность к самостоятельной регуляции внутренней среды.

В каждом конкретном варианте ПОН в патогенезе этого явления определенное преимущество имеет тот или иной гуморальный фактор, иг-

рающий роль медиатора или эффектора повреждения, а иногда выступающий как регулятор защитных реакций, а не только как фактор повреждения. В качестве *основных гуморальных факторов*, играющих роль в патогенезе ПОН, рассматривают следующие биологически активные вещества: эндотоксины и факторы патогенности микробов, фактор некроза опухолей (кахектин), интерлейкины (ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-8), эндотелины, адгезивные молекулы, простагландины, фактор активации тромбоцитов, фибронектин, панкреатические энзимы, эндогенные опиоиды, нейропептиды, ложные нейротрансмиттеры, кинины, гистамин, катехоламины, тиреоидные гормоны, серотонин, комплемент, свободные радикалы, продукты перекисного окисления липидов, глюкагон, гормон роста, кортикостероиды.

Одни из этих биологически активных веществ могут оказывать прямое влияние на микроциркуляцию с нарушением доставки кислорода и энергодающих нутриентов тканям. Другие извращают течение обменных процессов сразу на уровне клеток. Действие повреждающих гуморальных факторов на различных уровнях потенцируется. Неизбежное возрастание проницаемости капилляров в связи с повреждением эндотелиоцитов способствует «утечке» внутрисосудистой жидкости в интерстициальный сектор на уровне органа, изначально повреждаемого и наименее толерантного к такой агрессии, что усиливает гемоперфузные нарушения.

В некоторых вариантах ПОН приоритетное значение для их развития имеют одни гуморальные факторы, в иных клинических ситуациях – другие. Так, при септической ПОН решающее значение имеет образование и усиленное поступление в системный кровоток цитокинов, таких как кахектин, ИЛ-1, ИЛ-6, г-интерферон, хотя цитокины могут иметь патогенетическое значение и при других этиологически детерминированных вариантах ПОН. В развитии панкреатогенного варианта этого явления, решающее значение приобретают свободные радикалы и продукты ПОЛ, что давало право определять тяжелый панкреатит как «свободнорадикальную болезнь». Считается, что вместо регуляции местных воспалительных и репаративных процессов такие гуморальные факторы вызывают системные расстройства, что давало некоторым исследователям проблемы рассматривать патогенез ПОН как системное распространение местной воспалительной реакции или как генерализованное аутодеструктивное воспаление.

Одновременно с действием медиаторов в развитии ПОН существенное значение имеют изменения клеточного обмена веществ. Так, значительную роль в патогенезе различных вариантов ПОН играет интенсивный распад мышечных белков пострадавшего, афористически названный «аутокатаболизмом». Во всяком случае переход дисфункции того или иного органа в его функциональную несостоятельность всегда сопровождается значительным дефицитом обеспечения потребностей организма и предельно поврежденного органа в частности в кислороде и нутриентах, а также нарушением биотрансформации эндогенных токсических субстанций и их экскреции. Однако на фоне поливалентной интенсивной терапии, реализующей ту или иную программу, в целостном организме это формирует своеобразную клиническую картину ПОН, требуя своих лечебных решений.

*Клиническая картина ПОН* на первом этапе ее развития определяется тем органом жизнеобеспечения, который первым «уступил» под давлением факторов первичной агрессии (протеиназ, кининов, цитокинов, продуктов перекисного окисления липидов и неферментного протеолиза, свободных аминокислот и др.) и структурно поврежден в наибольшей степени. Для второго органа существуют достаточно устойчивые пары: «легкие - почки», «сердце – легкие», реже «почки - легкие» или «печень – легкие», но в каждой ситуации можно показать клинические проявления органной несостоятельности.

Для легких это проявляется клинико-рентгенологическими признаками острого легочного повреждения, а лабораторно - как предельная или прогрессирующая гипоксемия и нормакапния (при значительном напряжении внешнего дыхания) с переходом в гиперкапнию, несмотря на изоэцтренные режимы ИВЛ, а также как глубокое нарушение метаболических и дыхательных функций и механических свойств легких. Характерно, что о ПОН этого генеза при срочно начатой контролируемой ИВЛ можно говорить тогда, когда она продолжается более 48 ч без существенного улучшения механических свойств легких (податливость) и эффективности легочного газообмена. Важным показателем глубины острого повреждения легких следует считать отношение  $P_{aO_2}/F_{iO_2}$ , величина которого ниже 150 торр характеризует предельную дисфункцию легочного газообмена.

Для миокарда – это стойкое снижение производительности сердца с развитием торпидного синдрома «малого выброса» и невозможностью гемодинамической компенсации дефицита кислородного потока в организме больного за счет сохранения оптимального уровня макрогемодинамики, несмотря на восстановление волеими, применение инотропов и других способов стимуляции сократительной способности кардиомиоцитов.

Для почек – это признаки ОПН: олигурия, реже неадекватная водной нагрузке полиурия, повышение содержания азотистых шлаков в крови с нарушением регуляции водно-электролитного равновесия (дизэлектремия) и парциальных функций почек, что может быть легко уточнено при одновременном исследовании плазмы и мочи с расчетом концентрационных индексов.

Для печени – это не только внезапная гипербилирубинемия при отсутствии обтурации желчевыводящих путей, но и сывороточная гиперферментемия, характерная для повреждения гепатоцитов и внутрипеченочного холестаза с нарушением продукции альбумина и прокоагулянтов (протромбина, проакцелерина, фибриногена, фибриназы – Ф XIII, антитромбина III). Также характерны отчетливые расстройства процессов дезинтоксикации с повышением в плазме крови концентрации аммония, меркаптанов, фенолов, а также ароматических аминокислот, жирных кислот с короткой цепью.

Одновременно возможно появление прогрессирующей церебральной дисфункции, которая проявляется различной выраженностью метаболической энцефалопатии, вплоть до коматозного состояния, что становится клинической характеристикой церебральной несостоятельности.

Необходимо отметить значение в диагностике ПОН оперативной оценки метаболического статуса функционально несостоятельного органа, для чего используют градиенты гуморальных факторов, в биотрансформации которых принимает участие тот или иной орган. Так, для легких это могут быть градиенты «центральная венозная кровь - артериальная кровь», для почек – «артериальная кровь - моча», для печени - «портальная кровь – системная венозная кровь» или «портальная кровь - желчь», для панкреатогенной ПОН – «лимфа грудного протока – венозная кровь».

Как несостоятельность системы гемостаза можно рассматривать развитие у пациентов с ПОН клинически выраженного тромбогеморрагического синдрома, хотя патогенетическая роль ДВС крови в органических повреждениях значительно шире значения выявления тромбоцитопении; подкожных кровоизлияний; носовых и маточных кровотечений либо тромбозов питающих артерий.

Развитие острых эрозий слизистой оболочки и язв в желудке и тонкой кишке имеет прямое отношение к органической дисфункции и несостоятельности этой локализации, особенно в варианте так называемых поздних острых язв желудка. Имеющая отношение к развитию ПОН кишечная дисфункция характеризуется либо стойким кишечным парезом, либо диарейным синдромом в сочетании с нарушениями пристеночного и внутриполостного пищеварения, расстройствами секреции пищеварительных соков, переваривания пищи и всасывания нутриентов. Кроме того, при значительной выраженности кишечной дисфункции, которая наблюдается при любых критических состояниях, для формирования ПОН может иметь значение избыточная контаминация желудочно-кишечного тракта условно-патогенной микробиотой и транспариетальная миграция кишечных бактерий в лимфу и портальную кровь. Этот фактор настолько значим, что при выраженной картине множественной органической дисфункции паретичная кишка становится «мотором ПОН» или дополнительным недренированным септическим очагом.

Подчеркнем еще раз, что на степень органического повреждения и клиническую выраженность, быстроту развития начальной органической несостоятельности влияет исходное структурно-функциональное состояние органа жизнеобеспечения, толерантность его к агрессии и интенсивность повреждающего действия. Отсюда неблагоприятное значение пожилого возраста, исходных трофических расстройств и роль агрессивности факторов продукционной и микробной эндогенной интоксикации, как детерминанте развития ПОН.

Однако все эти позиции клиники и диагностики ПОН представляют описательные и изолированные критерии. Наиболее трудным для клинической характеристики МОД-ПОН оказалось получение параметрических

критериев глубины органических дисфункций. Поэтому исследователи проблемы обоснованно считают, что получив в свое распоряжение метод оценки выраженности МОД в баллах, можно предвидеть ее прогноз и исход в ПОН, определить основное направление интенсивной терапии. Такие шкалы созданы на протяжении 20 лет и доказали свою надежность при отдельных вариантах ПОН, например, при септической. Это - шкала L.E. Stevens «Septic Severity Score» (1983), шкала R.Goris (1985), шкала J.L. Vincent «SOFA» (1994) и другие.

Недостатком всех этих шкал было то, что они для своего использования нуждались в проведении исследований по всем 5-6 параметрам, а это в клинической практике не всегда возможно по техническим причинам. Кроме того, данные шкалы ориентировали врача в совокупной тяжести органических дисфункций, оставляя вне внимания особенности поддерживающей и заместительной терапии. В последующем появились предложения увязывать стадийность каждого из шести основных органических повреждений с кардинальным направлением его лечения (Сизов Д.Н., 1998).



## ГЛАВА VI. ТИПОВЫЕ ФОРМЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ

### 6.1. ЭНДОТЕЛИЙ И РЕГУЛЯЦИЯ СОСУДИСТОГО ТОНУСА

Нарушение функций эндотелия является одним из универсальных механизмов патогенеза многих заболеваний, в том числе и таких распространенных, как атеросклероз, гипертоническая болезнь, сахарный диабет. Дисфункция эндотелия имеет значение в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов. Преимущественное нарушение той или иной функции эндотелия зависит от локализации патологических процессов, преобладания тех или иных медиаторов воспаления, наличия гемодинамических сдвигов.

Наиболее изученным является участие эндотелия в регуляции вазомоторных реакций, гемостаза, ангиогенеза, сосудисто-тканевой миграции лейкоцитов. На рушение именно этих процессов является неспецифическим звеном патогенеза многих заболеваний.

*Гетерогенность эндотелия.* Эндотелиальные клетки неодинаковы по своему фенотипу как в сосудах различных органов, так и в пределах одного органа. Например, сосуды мозга имеют эндотелиальную выстилку непрерывного типа, с плотными межклеточными контактами, что позволяет обеспечивать функцию гематоэнцефалического барьера. Сосуды кишечных ворсинок, эндокринных желез и почек представлены фенестрированным (окончатый) эндотелием, обеспечивающим их избирательную проницаемость, необходимую для эффективного транспорта через эндотелий. Сосуды печени, селезенки и костного мозга имеют синусоидальный (прерывистый) эндотелий, необходимый для непрерывного обмена через эндотелиальные клетки.

Гетерогенность эндотелия наблюдается и в пределах одного органа. Так, эндотелий артерий, капилляров и вен различается не только по форме клеток, но и по метаболической активности. Экспрессия тканевого активатора плазминогена (t-PA) ограничена приблизительно 3 % васкулярного эндотелия; в эндотелии вен образуется меньше простациклина и оксида азота, чем в эндотелии артерий. В то же время молекулы адгезии (ICAM-1, ICAM-2, VCAM-1 и др.) выявляются преимущественно в эндотелии венул и вен и практически не экспрессируются на эндотелии капилляров и артерий.

Эндотелий принимает самое активное участие в регуляции тонуса сосудов, вырабатывая различные вазоконстрикторы и вазодилататоры. В сосудах не прерывно реализуется принцип антагонистической регуляции — воздействие сосудосуживающих факторов почти всегда сопровождается одновременной стимуляцией образования и сосудорасширяющих веществ, а также принцип дублирования — один и тот же эффект достигается действием на различные рецепторы.

Образование вазоактивных веществ в эндотелии регулируется двумя основными механизмами: действием биологически активных веществ и напряжением сдвига.

Вазоактивные вещества, воздействующие на эндотелий, вырабатываются также тромбоцитами, лейкоцитами, тучными клетками или активируются в плазме крови. Кроме того, на эндотелий воздействуют некоторые гормоны и нейропептиды. Часть веществ синтезируется в самом эндотелии и действует либо системно, либо аутокринно и паракринно. Основными эндотелиальными факторами, влияющими на тонус сосудов, являются:

- вазоконстрикторы: эндотелин-1, тромбоксан, 20-НЕТЕ (гидроксиэйкоза-тетраеновая кислота), ангиотензин II;

- вазодилататоры: оксид азота (NO), эндотелиальный гиперполяризующий фактор (EDHF), простаглицлин, натрийуретический пептид (С), адреномедуллин, анандамид, АТФ, АДФ, кинины.

Действие всех веществ на эндотелиоциты связано с наличием на последних специфических рецепторов, стимуляция которых вызывает образование вторичных медиаторов, вазоконстрикторов или вазодилататоров, которые непосредственно влияют на гладкомышечные клетки сосудов.

В настоящее время выделяют эндотелий-зависимые и эндотелий-независимые реакции: вазоконстрикцию и вазодилатацию. Вазодилатация связана преимущественно с эндотелий-зависимыми реакциями, в то время как вазоконстрикция реализуется в большей степени эндотелий-независимым путем.

При воздействии биологически активных веществ на специфические рецепторы эндотелиоцитов увеличивается продукция сразу нескольких вазодилататоров, из которых в постоянной регуляции сосудистого тонуса ос-

новную роль играют оксид азота, простаглицлин и EDHF. Другие вазодилататоры эндотелиального происхождения участвуют в дополнительной регуляции сосудистого тонуса. Не существует специфических стимуляторов образования в эндотелии какого-либо одного из этих веществ. Эндотелий-независимая вазодилатация вызывается аденозином или экзогенными нитратами, из которых выделяется оксид азота, действующий на гладкомышечные клетки сосудов без участия эндотелия.

Эндотелий-зависимая вазоконстрикция связана преимущественно с синтезом в эндотелии эндотелина-1. Эндотелий-независимая вазоконстрикция вызывается катехоламинами, вазопрессином, ангиотензином II и другими веществами.

Напряжение сдвига (напряжение сдвига — трение, преодолеваемое при движении крови относительно стенки сосуда) — второй фактор, который влияет на образование в эндотелии вазоактивных веществ, а также тромбогенных и атромбогенных факторов, адгезивных молекул и некоторых других веществ. Значительное изменение напряжения сдвига происходит преимущественно в артериальных сосудах при изменении скорости кровотока. Увеличение напряжения сдвига приводит к усилению образования в эндотелии всех основных вазодилататоров и сопровождается увеличением образования в эндотелии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), циклооксигеназы и других ферментов. Напряжение сдвига имеет большое значение в ауторегуляции кровотока. Так, при повышении тонуса артериальных сосудов увеличивается линейная скорость крови, что сопровождается увеличением синтеза эндотелиальных вазодилататоров и расширением сосудов.

Артериальные и венозные сосуды имеют различную чувствительность к действию вазоактивных веществ. Это связано с несколькими факторами:

- 1) толщина мышечного слоя, а, следовательно, и способность к вазоконстрикции и вазодилатации у сосудов разного типа неодинаковы;
- 2) эндотелий артериальных сосудов испытывает значительно большее напряжение сдвига, что приводит к более активной экспрессии эндотелиальной NO-синтазы, простаглицлин синтазы и некоторых других ферментов по сравнению с эндотелием венозных сосудов;

3) плотность различных рецепторов к гуморальным регуляторам сосудистого тонуса значительно больше именно в артериальных сосудах, что позволяет обеспечивать более эффективную регуляцию регионарного кровотока.

Таким образом, тонус сосудов в каждом отделе сосудистого русла зависит от комбинации вазоактивных веществ, образующихся в эндотелии и циркулирующих в крови, локализации сосудов (сосуды малого и большого круга имеют различные механизмы регуляции, регуляция сосудов мозга, печени, почек и других органов имеют свои особенности) и типа сосудов (артериальные или венозные сосуды). Примером системного нарушения регуляции сосудистого тонуса может служить вазогенный шок, при котором происходит выраженная вазодилатация, приводящая к снижению системного артериального давления. Локальное нарушение сосудистого тонуса может проявиться в виде мигрени, возникающей как следствие дилатации или спазма мозговых сосудов, а также стенокардии, нередко связанной с локальным спазмом коронарных артерий.

## **6.2. ТРОМБОГЕННОСТЬ И ТРОМБОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ СОСУДОВ, РОЛЬ ЭНДОТЕЛИЯ**

Все вещества, секретируемые эндотелием и участвующие в гемостазе и тромбозе, можно, в известной степени условно, разделить на две группы: *тромбогенные* и *атромбогенные*.

К веществам, индуцирующим адгезию и агрегацию тромбоцитов, относятся фактор Виллебранда (ФВ), фактор активации тромбоцитов (РАФ), аденозиндифосфорная кислота (АДФ), тромбоксан А<sub>2</sub> (ТХА<sub>2</sub>). Адгезия тромбоцитов к эндотелию и субэндотелиальному матриксу — начальный этап гемостаза и тромбоза. В норме адгезия тромбоцитов к неповрежденному эндотелию происходит в очень ограниченном объеме и необходима для обеспечения капилляротрофической функции. За пределами зоны повреждения эндотелия адгезия тромбоцитов ограничена образованием эндотелиальными клетками простациклина, оксида азота (NO), экто-АДФазы и других факторов, ингибирующих адгезию и агрегацию тромбоцитов. Адгезия и агрегация тромбоцитов приводит к образованию тромбоцитарного

тромба, который в условиях нормальной функции эндотелия прочно связан с сосудистой стенкой. Этот этап гемостаза связан с активацией плазменных прокоагулянтов и образованием тромбина — фактора, вызывающего необратимую агрегацию тромбоцитов, а также ключевого фермента системы свертывания крови, под влиянием которого фибриноген превращается в фибрин. Тромбин, кроме того, является активатором эндотелиоцитов. Из эндотелия в условиях повреждения выделяется тканевой фактор (ТФ), инициирующий внешний (быстрый) путь свертывания крови. Ингибиторы образования тромбина (ингибитор тканевого фактора TFPI, тромбомодулин, протеогликаны и др.) предотвращают избыточное фибринообразование на луминальной поверхности сосудов при повреждении сосудистой стенки, а также (вместе с плазменными ингибиторами тромбиногенеза) драматическое внутрисосудистое свертывание крови. Наконец, в эндотелии образуются активаторы и ингибиторы фибринолиза — процесса, имеющего большое значение в «судьбе» тромба.

При всем разнообразии в строении и механизмах действия тромбогенных и атромбогенных факторов есть общие закономерности в их образовании и участии в гемостазе и тромбозе. Многие из этих факторов, образующихся в эндотелии, выполняют функцию тромборегуляторов. *Тромборегуляторы* не являются веществами строго специфичными с точки зрения их образования и действия; они оказывают влияние не только на гемостаз, но и на другие процессы: проницаемость, вазомоторные реакции (простациклин, NO, TXA<sub>2</sub>), ангиогенез, клеточную пролиферацию (тканевой активатор плазминогена). Источниками тромборегуляторов при определенных условиях могут быть лейкоциты, макрофаги, клетки опухолей и другие клетки.

Тромборегуляторы эндотелиального происхождения, имеющие сравнительно большой период биологического полураспада, оказывают не только локальное, но и системное действие на клетки крови и кровеносные сосуды. Это относится, прежде всего, к тканевому фактору, простациклину, тканевому активатору плазминогена и его ингибитору. Вещества, секретлируемые эндотелием, оказывают как прямое влияние на гемостаз (ФВ, тромбомодулин и др.), так и опосредованное (эндотелии-1 и др.). В регуляции гемостатической функции эндотелия большое значение имеют гор-

моны (вазопрессин, эстрогены), цитокины (интерлейкин-1 [ИЛ-1], фактор некроза опухолей альфа [ФНО-а]), гемодинамические факторы.

В физиологических условиях образование атромбогенных веществ в эндотелии преобладает над образованием тромбогенных, что обеспечивает сохранение жидкого состояния крови при повреждениях сосудистой стенки, в том числе не значительных, случайных, которые могут иметь место в норме. Секретция атромбогенных веществ обеспечивает тромборезистентность кровеносных сосудов. При функциональных нагрузках на сосуды и при активации эндотелия образование и выделение оксида азота, простациклина, активатора плазминогена и, возможно, других факторов тромборезистентности возрастает, и это есть проявление неспецифической реакции. Это связано с тем, что регуляция образования атромбогенных факторов, некоторые из которых являются и вазодилататорами (простациклин, оксид азота), во многом зависит от гемодинамических факторов. В настоящее время сформировалось представление о наличии в эндотелии «механосенсоров», которые располагаются на поверхности эндотелиоцита, в цитоскелете, в местах межклеточных соединений. При увеличении напряжения сдвига развиваются быстрые (< 1 мин) реакции (выделение NO, PGI<sub>2</sub>) и медленные (1-6 ч) реакции (увеличение образования NO-синтазы, t-PA, ТФ, тромбомодулина и других факторов). В механизме быстрых реакций большое значение имеют активация калиевых каналов (в течение миллисекунд), изменение концентрации Ca<sup>2+</sup>, гиперполяризация мембраны эндотелиоцита, активация G-белков. Медленные реакции связаны с увеличением синтеза тромборегуляторов (t-PA, PAI-1), а также эндотелиальной NO-синтазы. Поскольку напряжение сдвига и другие гемодинамические факторы влияют на эндотелий артерий в большей степени, чем на эндотелий вен, в артериальных сосудах образование атромбогенных веществ превышает таковое в венозных сосудах. В норме атромбогенные вещества сосудистой стенки не препятствуют гемостазу при повреждении сосудов, но ограничивают процесс тромбообразования; в этом и заключается значение тромборезистентности. При повреждении эндотелия нередко происходит уменьшение образования атромбогенных веществ и увеличение образования тромбогенных факторов, что является риском развития тромбоза. Поскольку тромборезистентность

стенки артериальных сосудов значительно выше, чем тромборезистентность стенки венозных сосудов, и это различие сохраняется даже в условиях патологии, тромбоз артерий встречается значительно реже, чем тромбоз вен.

### 6.3. ЭНДОТЕЛИЙ И АДГЕЗИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

Взаимодействие лейкоцитов с эндотелием происходит при участии специальных *адгезивных молекул*, которые представлены как на эндотелиоцитах, так и на лейкоцитах.

Основным регулятором процесса адгезии лейкоцитов является сам эндотелий. В нормальных условиях на эндотелии представлена в небольшом количестве конститутивная молекула адгезии ICAM-2, посредством которой происходит формирование маргинального пула лейкоцитов в венозных сосудах желудочно-кишечного тракта, легких и других органов. Стимуляция эндотелия или его повреждение приводят к дополнительной экспрессии молекул адгезии — селектинов, ICAM-1 и VCAM-1. Адгезия лейкоцитов проходит в две стадии: *роллинга* (прокатывания лейкоцитов вдоль эндотелия) и *плотной адгезии* (остановки лейкоцитов). Эти стадии связаны с различными адгезивными молекулами, поскольку последовательность и время экспрессии молекул адгезии различно. Экспрессия ICAM-1 и VCAM-1 способствует полной остановке лейкоцитов для обеспечения их последующего выхода. Необходимо отметить, что для контакта интегринов лейкоцитов с эндотелиальными молекулами адгезии требуется активация лейкоцитов цитокинами, после которой происходит перестройка или активация интегринов. Процесс адгезии лейкоцитов завершается их миграцией за пределы сосудов, что тоже обеспечивается молекулами адгезии. Одной из наиболее важных молекул адгезии, обеспечивающей экстравазацию лейкоцитов, является PECAM-1 (platelet-endothelial cell adhesion molecule 1), которая относится к суперсемейству иммуноглобулинов и экспрессируется преимущественно в области межэндотелиальных контактов. Лейкоциты связываются с PECAM-1 с помощью р3-интегринов (гетеротипичное связывание) или с помощью этой же молекулы PECAM-1 (гомотипичное связывание), которая экспрессируется также и на мембране части лейкоцитов.

Экспрессия молекул адгезии может подавляться рядом факторов, часть которых образуется как в самой эндотелии (тромбоспондин, оксид азота), так и в других клетках сосудистой стенки или циркулируют в плазме крови (фактор роста фибробластов, альбумин). Кроме того, цитокин-опосредованная экспрессия эндотелиальных молекул адгезии подавляется противовоспалительными цитокинами (ИЛ-10, TGF- $\beta$ ).

Повышение адгезивности эндотелия имеет большое значение в патогенезе дисфункции эндотелия при воспалении, атеросклерозе, септическом шоке и других патологических процессах. Критерием активации адгезивных свойств эндотелия являются растворимые формы молекул адгезии, уровень которых можно измерить в крови.

#### 6.4. ЭНДОТЕЛИЙ И АНГИОГЕНЕЗ

Во взрослом организме выделяют два типа роста сосудов: неоангиогенез и ангиогенез. *Неоангиогенез* — ответвление (отпочковывание) сосудов от уже существующих. *Ангиогенез* — рост артерий из артериол (например, при формировании коллатерального кровотока). Неоангиогенез наблюдается в условиях гипоксии, при опухолевом росте, при заживлении ран, нередко сопровождается воспалением. Выделяют следующие стадии ангиогенеза:

- увеличение проницаемости эндотелия и разрушение базальной мембраны;
- миграция эндотелиальных клеток;
- пролиферация эндотелиальных клеток;
- «созревание» эндотелиальных клеток и ремоделирование сосудов.

Одним из главных условий ангиогенеза является повышение проницаемости эндотелия, что связывают преимущественно с действием оксида азота. Повышение проницаемости сосудов необходимо для выхода белков плазмы крови, и в первую очередь фибриногена, что приводит к образованию фибриновой основы для последующей миграции эндотелиоцитов. Еще одним условием, подготавливающим миграцию эндотелиальных клеток, является высвобождение активаторов плазминогена (тканевого и урокиназного) и матриксных металлопротеиназ, источниками которых являются сами эндотелиоциты и окружающие клетки. Активация и высвобождение



дение ферментов приводит к разрушению базальной мембраны и элементов экстрацеллюлярного матрикса. Процессы повышения проницаемости эндотелия и разрушения базальной мембраны являются важнейшими условиями для миграции эндотелиальных клеток.

Главный механизм регуляции процессов ангиогенеза — действие ангиогенных факторов, источниками которых являются эндотелиальные клетки, тучные клетки, макрофаги и другие клетки. Под действием ангиогенных факторов происходит активация эндотелиоцитов (преимущественно в посткапиллярных венулах) и миграция их за пределы базальной мембраны с формированием ответвлений от основных сосудов. Предполагается, что в механизме миграции эндотелиоцитов большое значение имеет и активация экспрессии эндотелиальных молекул адгезии, например E-селектина, что наблюдается при неоангиогенезе.

В стабильном состоянии обновление эндотелиальных клеток происходит очень медленно (от нескольких месяцев до 10 и более лет), в зависимости от регионов. Пролиферация происходит преимущественно кластерно, наиболее интенсивно в местах ветвления сосудов. Под действием ангиогенных факторов роста и цитокинов происходит активация пролиферации эндотелиоцитов, которая завершается их дифференцировкой и дальнейшим «созреванием» сосуда или его ремоделированием, после чего вновь сформированный сосуд приобретает стабильное состояние. Образование базальной мембраны происходит после окончательного формирования эндотелиальной трубки и является завершающим этапом ангиогенеза. Эндотелиоциты, в свою очередь, активно участвуют в процессах кооперации с окружающими клетками, выделяя факторы роста, действующие не только на соседние эндотелиоциты, но вызывающие таксис и пролиферацию гладкомышечных клеток и фибробластов. Различные ангиогенные факторы роста играют ведущую роль на различных этапах ангиогенеза. Так, миграция и пролиферация эндотелиоцитов связаны преимущественно с VEGF и FGF-2, в то время как их дифференцировка обеспечивается в основном FGF-1 и ангиопоэтинами. Большое значение на поздних этапах ангиогенеза придается воздействию ангиопоэтинов-1 и 2- на рецепторы эндотелия Tie-1 и Tie-2. Эндотелиальные клетки сами являются источниками ангиогенных факторов

роста (VEGF, ангиопоэтины) и таким образом стимулируют миграцию и пролиферацию эндотелиоцитов аутокринно и паракринно. С другой стороны, на эндотелиальных клетках имеется большое количество рецепторов к факторам роста, образующихся в других клетках, которые также регулируют процессы неоангиогенеза. Нередко неоангиогенез происходит в области повреждения, что сочетается с миграцией и пролиферацией других клеток, прежде всего нейронов, которые также могут повлиять на процессы неоангиогенеза. Так, в значительной степени регенерация нейронов (рост аксонов) и пролиферация других клеток в поврежденных тканях происходит под контролем специфических молекул — семафоринов, которых в настоящее время описано более 20 вариантов. Семафорин 3А (Sem3A) имеет важнейшее значение для пролиферации эндотелиоцитов.

Существуют и механизмы угнетения ангиогенеза. К ингибиторам ангиогенеза относятся тромбоспондин (один из белков экстрацеллюлярного матрикса), ангиостатин (фрагмент плазминогена), эндостатин (фрагмент протеолиза коллагена XVIII), рестин (фрагмент протеолиза коллагена XV), тромбоцитарный фактор 4, а также вазостатин (выделяется вместе с нейромедиаторами из нервных окончаний, кроме того, образуется в мозговом слое надпочечников и некоторых других эндокринных железах) и другие факторы. Эти факторы угнетают миграцию и пролиферацию эндотелиоцитов, а также активируют процессы апоптоза эндотелиальных клеток.

Механизмы артериогенеза практически не отличаются от механизмов неоангиогенеза и также связаны с образованием факторов роста в условиях гипоксии

Процессы неоангиогенеза и артериогенеза являются необходимыми для длительной адаптации тканей в условиях повреждения. При этом происходит частичное поступление факторов роста в кровь, что имеет диагностическое значение.

Патология ангиогенной функции эндотелия наиболее часто проявляется в избыточной и нерегулируемой продукции ангиогенных факторов, преимущественно VEGF. Неоваскуляризация, имеющая патогенетическое значение, наблюдается при опухолевом росте, ревматоидном артрите, макулодистрофии, атеросклерозе, болезни Крона и других заболеваниях.

## 6.5. ДИСФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ И ЕЕ МАРКЕРЫ

*Дисфункция эндотелия* является одним из наиболее важных патогенетических механизмов многих заболеваний сердечнососудистой системы. В частности, дисфункция эндотелия может вызывать спазм сосудов, усиленное тромбообразование и усиленную адгезию лейкоцитов к эндотелию, что сопровождается нарушением регионарного кровообращения и микроциркуляции. Причине эндотелиальной дисфункции могут быть следующие факторы:

- генетические особенности;
- возрастные изменения;
- дислиппротеинемия (гиперхолестеринемия);
- гиперцитокинемия;
- гипергомоцистеинемия;
- гипергликемия;
- гемодинамический фактор (гипертензия, ишемия, венозный застой);
- эндогенные интоксикации (почечная, печеночная недостаточность, панкреатит и др.);
- экзогенные интоксикации (курение и др.).

В широком смысле эндотелиальная дисфункция может быть определена как:

- образование конформационно измененных эндотелиальных факторов;
- уменьшение образования эндотелиальных факторов;
- нерегулируемое образование эндотелиальных факторов.

В последнее время сложилось более узкое представление об эндотелиальной дисфункции как о состоянии эндотелия, при котором имеется недостаток продукции оксида азота. Поскольку оксид азота принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия (регуляция сосудистого тонуса, тромборезистентность сосудов, регуляция адгезии лейкоцитов и проницаемости сосудов), а кроме того, не является полным. Важнейшим фактором нарушения образования и/или биодоступности оксида азота является избыточное образование активных форм кислорода, что наблюдается при многих заболеваниях.

Кроме понятия «дисфункция эндотелия» необходимо выделить также понятия «*стимуляция эндотелия*» (при которой под действием различных

факторов происходит увеличение активности eNOS, циклооксигеназы-1 и других ферментов эндотелиоцитов с увеличением образования оксида азота, простациклина и других БАВ, а также высвобождение накопленных в эндотелиоцитах факторов) и «активация эндотелия», сопровождающиеся экспрессией генов и активацией синтетических процессов в эндотелиоцитах.

В клинической практике функциональную активность эндотелия оценивают преимущественно с помощью инструментальных методов. Для этого исследуют эндотелий-зависимую вазодилатацию при фармакологических пробах (напри мер, с ацетилхолином), пробе с реактивной гиперемией (по изменению напряжения сдвига при прекращении/восстановлении кровотока по плечевой артерии), пробе с холодovým или ментальным стрессом (при исследовании кровотока в миокарде) и некоторые другие.

Другим методом оценки выраженности эндотелиальной дисфункции является лабораторная диагностика — оценка содержания в крови различных веществ, образующихся в эндотелии. В настоящее время существуют методики определения в крови практически всех известных веществ, образующихся в эндотелии, однако не все показатели имеют одинаковую диагностическую ценность, поскольку значительная часть маркеров эндотелиальной дисфункции образуется не только в эндотелии, но и в других клетках.

По скорости образования в эндотелии различных факторов, что связано во многом и с их структурой, а также по преимущественному направлению секреции этих веществ (внутриклеточная или внеклеточная) можно разделить вещества эндотелиального происхождения на следующие группы:

- *факторы, постоянно образующиеся в эндотелии* и выделяющиеся из клеток в базолатеральном направлении или в кровь, например NO, простациклин. Скорость образования этих факторов связана с быстро меняющимися условиями регуляции, в частности с изменением напряжения сдвига или действием вазоактивных веществ, цитокинов. Почти любое повреждение эндотелия сопровождается либо нарушением синтеза, либо снижением биодоступности этой группы веществ. В то же время при этом в эндотелии образуются индуцируемые синтаза оксида азота и циклооксигеназа-2, что приводит к значительному повышению выработки NO и простациклина;

- факторы, накапливающиеся в эндотелии и выделяющиеся из него при стимуляции (ФВ, Р-селектин, тканевой активатор плазминогена), при действии катехоламинов, гистамина, тромбина, активированных фрагментов системы комплемента, цитокинов, вазопрессина и др. происходит высвобождение ФВ и t-РА в кровь, перемещение на мембрану эндотелиоцита Р-селектина с незначительным поступлением его в кровь (растворенный Р-селектин). Эти факторы могут попадать в кровь не только при стимуляции эндотелия, но и при его активации и повреждении.

- факторы, синтез которых в нормальных условиях практически не происходит, однако резко увеличивается при активации эндотелия (эндотелин-1, ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин, PAI-1). Эти факторы либо экспрессируются на эндотелиоцитах (ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин) и частично выделяются в кровь (растворимые ICAM-1, VCAM-1, Е-селектин), либо секретируются (эндотелин-1, РАМ);

- факторы, являющиеся внутриклеточными белками (тканевой фактор, аннексин-V) либо мембранными рецепторами эндотелия (тромбомодулин, рецептор протеина С). Высвобождение этих факторов в кровь наблюдается при повреждении эндотелия и апоптозе.

Таким образом, можно выделить несколько вариантов изменения функциональной активности эндотелия:

- дисфункция эндотелия (уменьшение синтеза факторов первой группы, синтез конформационно измененных эндотелиальных факторов или нерегулируемый синтез эндотелиальных факторов);

- стимуляция эндотелия (повышение содержания в крови факторов второй группы);

- активация эндотелия (повышение содержания в крови факторов 1-3-й групп).

Косвенным методом оценки состояния эндотелия является исследование содержания в крови факторов, повреждающих эндотелий, уровень которых коррелирует с эндотелиальной дисфункцией. К таким факторам (медиаторам повреждения эндотелия) относятся:

- гиперхолестеринемия, уровень липопротеинов низкой плотности, липопротеинов очень низкой плотности;

- С-реактивный белок;
- антифосфолипидные антитела;
- ангиотензин II;
- гипергомоцистеинемия;
- асимметричный диметиларгинин (ADMA);
- липопротеин (а);
- ксантинооксидаза;
- цитокины (ИЛ-1В, ФНО-а, ИЛ-8 и др.).

Как правило, в конкретной клинической ситуации имеется сразу несколько вариантов изменения функциональной активности эндотелия, поэтому в крови присутствуют самые различные эндотелиальные факторы. В связи с этим все вышеописанные изменения нередко объединяются термином «дисфункция эндотелия». Дисфункция эндотелия может быть самостоятельной причиной нарушения кровообращения в органе, поскольку нередко провоцирует ангиоспазм или тромбоз сосудов, что, в частности, наблюдается при некоторых формах ишемической болезни сердца. С другой стороны, нарушения регионарного кровообращения (ишемия, венозный застой) тоже могут приводить к дисфункции эндотелия. Однако, поскольку проявления дисфункции при различных заболеваниях имеют свою специфику, как и степень нарушения образования в эндотелии от дельных эндотелиальных факторов, — целесообразно выделить следующие типовые формы дисфункции эндотелия:

- *вазомоторная*: нарушение образования оксида азота, простациклина, EDHF, повышение синтеза эндотелина-1. Эта форма дисфункции является важным звеном патогенеза развития артериальной гипертензии, ангиоспастической ишемии;

- *гемостатическая*: изменение образования тромбогенных и атромбогенных эндотелиальных факторов, что, например, наблюдается при артериальном и венозном тромбозе, болезни Виллебранда и др.;

- *адгезионная*: гиперэкспрессия эндотелиальных молекул адгезии, гиперцитокинемия, системная воспалительная реакция, септический шок;

- *ангиогенная*: избыточное образование ангиогенных факторов, возможно, изменение чувствительности эндотелия к ангиогенным факторам (опухолевый рост, хроническое воспаление).

Выделение отдельных форм дисфункции эндотелия имеет определенное практическое значение для оптимизации подходов к ее фармакологической коррекции. Данные формы эндотелиальной дисфункции редко существуют изолированно, но, как правило, доминируют при том или другом заболевании. Не исключено, что различные формы эндотелиальной дисфункции возникают в связи с преимущественным действием различных медиаторов дисфункции эндотелия.

На основании экспериментальных и клинических исследований предполагается, что системные изменения функциональной активности эндотелия — один из механизмов генерализации патологических процессов. Дальнейшее исследование эндотелиальной дисфункции, ее форм и их зависимости от профиля факторов, влияющих на эндотелий, является перспективным направлением исследований в медицине.

## ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ

### I. МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

*Выберите один правильный ответ:*

1. НАРУШЕНИЕ ЭМУЛЬГИРОВАНИЯ, РАСЩЕПЛЕНИЯ И ВСАСЫВАНИЯ ЖИРА В ЖКТ СВЯЗАНО:

- 1) с дефицитом желудочного сока
- 2) с дефицитом слюны
- 3) с дефицитом желчи
- 4) с дефицитом панкреатического сока
- 5) с дефицитом кишечного сока

2. ЭНДОКРИННЫЕ МЕХАНИЗМЫ ОЖИРЕНИЯ ОБУСЛОВЛЕННЫ:

- 1) избытком в пище углеводов
- 2) избытком в пище жиров
- 3) избытком инсулина
- 4) недостатком инсулина
- 5) избытком в пище белков

3. ЛИПОПРОТЕИДЫ ОЧЕНЬ НИЗКОЙ ПЛОТНОСТИ СИНТЕЗИРУЮТСЯ:

- 1) в печени
- 2) в почках
- 3) в селезенке
- 4) в легких
- 5) в мышцах

4. ФУНКЦИЕЙ ЛИПОПРОТЕИДОВ ВЫСОКОЙ ПЛОТНОСТИ ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) удаление избытка холестерина из мембран клеток
- 2) транспорт холестерина к клеткам
- 3) транспорт липидов к клеткам слизистой ЖКТ
- 4) удаление липидов из печени
- 5) транспорт липидов к клеткам

5. АНТИАТЕРОГЕННЫЕ ЛИПОПРОТЕИДЫ ЭТО:

- 1) ЛПВП
- 2) ЛПНП



- 3) ЛПОНП
- 4) ЛППП
- 5) Хиломикроны

6. СТЕАТОРЕЯ – ЭТО:

- 1) резкое увеличение жира в кале
- 2) появление крови в кале
- 3) увеличение желчных пигментов в кале
- 4) появление крови в моче
- 5) повышение билирубина в крови

7. ЖЕНЩИНЫ ДОКЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО ПЕРИОДА БОЛЕЮТ АТЕРОСКЛЕРОЗОМ РЕЖЕ, ЧЕМ МУЖЧИНЫ ПОТОМУ, ЧТО:

- 1) у них в крови больше ЛПВП
- 2) меньше ЛПОНП
- 3) больше ЛПНП
- 4) больше хиломикронов
- 5) меньше ЛПВП

8. ПРИ КАКОМ ЗНАЧЕНИИ ХОЛЕСТЕРИНОВОГО КОЭФФИЦИЕНТА АТЕРОГЕННОСТИ ИМЕЕТСЯ РИСК РАЗВИТИЯ АТЕРОСКЛЕРОЗА?

- 1)  $> 3,0$
- 2)  $< 3,0$
- 3)  $< 5,0$
- 4)  $> 2,5$
- 5)  $> 1,0$

9. ОЖИРЕНИЕ ЭНДОКРИННОЙ ПРИРОДЫ МОЖЕТ БЫТЬ ОБУСЛОВЛЕННО:

- 1) гипертиреозом
- 2) адипозо-генетальной дистрофией
- 3) гиперпролактинемией
- 4) СД I типа
- 5) Гипокортизолизмом

*Выберите два правильных ответа:*

10. ЛИПОЛИЗ В ОРГАНИЗМЕ ТОРМОЗИТ:

- 1) инсулин
- 2) адреналин
- 3) соматотропный гормон
- 4) глюкагон
- 5) тироксин

## **II. ИММУНОПАТОЛОГИЯ И АЛЛЕРГИЯ**

*Выберите четыре правильных ответа:*

1. НЕПОЛНЫМИ АНТИГЕНАМИ ИЛИ ГАПТЕНАМИ ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) гликопротеины
- 2) моносахариды
- 3) нуклеопротеины
- 4) олигосахариды
- 5) липиды
- 6) полисахариды

*Выберите три правильных ответа:*

2. ПОЛНЫМИ АНТИГЕНАМИ ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) гликопротеины
- 2) полисахариды
- 3) соединения йода
- 4) нуклеопротеины
- 5) липопротеиды

*Выберите два правильных ответа:*

3. К ОСНОВНЫМ КЛЕТКАМ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОТНОСЯТСЯ:

- 1) нейтрофилы
- 2) эозинофилы
- 3) моноциты
- 4) лимфоциты
- 5) плазмоциты

*Выберите три правильных ответа:*

4. К НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ФАКТОРАМ ИММУНИТЕТА ОТНОСЯТСЯ:

- 1) биологические барьеры
- 2) тканевая ареактивность
- 3) фагоцитоз
- 4) системные реакции (воспаление, лихорадка)
- 5) гуморальные реакции - выработка антител

5. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ И ВРОЖДЕННЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ МОГУТ БЫТЬ:

- 1) комбинированными: с поражением клеточного (Т) и гуморального (В) звеньев иммунитета
- 2) с преимущественным дефектом клеточного иммунитета
- 3) с преимущественным нарушением продукции антител В-лимфоцитами
- 4) с нарушением выработки хемотаксических факторов

*Выберите один правильный ответ:*

6. ПЕРВИЧНЫМ МЕСТОМ ОБРАЗОВАНИЯ ВСЕХ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК ЯВЛЯЕТСЯ:

- 1) селезенка
- 2) лимфатические узлы
- 3) красный костный мозг
- 4) печень
- 5) почки

*Выберите два правильных ответа:*

7. ИММУНОГЛОБУЛИНЫ РАЗЛИЧАЮТ И ОБОЗНАЧАЮТ ПО СЛЕДУЮЩИМ ТИПАМ ЦЕПОЧЕК:

- 1) тяжелых
- 2) легких
- 3) средних
- 4) коротких
- 5) длинных

*Выберите три правильных ответа:*

8. К НЕСПЕЦИФИЧЕСКИМ ФАКТОРАМ ИММУНИТЕТА ОТНОСЯТСЯ:

- 1) биологические барьеры
- 2) тканевая ареактивность
- 3) фагоцитоз
- 4) системные реакции (воспаление, лихорадка)
- 5) гуморальные реакции (выработка антител)

*Выберите два правильных ответа:*

9. ПОЛНЫМИ АНТИГЕНАМИ ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) белки
- 2) гликопротеиды
- 3) олигосахариды
- 4) пенициллин
- 5) низкомолекулярные пептиды

*Выберите один правильный ответ:*

10. АУТОИММУННЫЕ БОЛЕЗНИ МОГУТ БЫТЬ ВЫЗВАНЫ:

- 1) денатурацией белков собственных клеток и тканей
- 2) образованием антител к белкам клеток и органов, изолированных в онтогенезе от иммунной системы
- 3) образованием антител, перекрестно реагирующих с чужеродными и собственными белками
- 4) верно все

*Выберите два правильных ответа:*

11. К ЦЕНТРАЛЬНЫМ ОРГАНАМ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОТНОСЯТСЯ:

- 1) селезенка
- 2) костный мозг
- 3) вилочковая железа
- 4) лимфатические узлы
- 5) лимфоидная ткань пищеварительной системы
- 6) миндалины

*Выберите четыре правильных ответа:*

12. ВТОРИЧНЫЕ ИММУНОДЕФИЦИТЫ МОГУТ ВОЗНИКНУТЬ ПРИ:

- 1) обширных ожогах
- 2) лейкозах
- 3) уремии
- 4) злокачественных опухолях
- 5) паразитарной эмболии

*Выберите один правильный ответ:*

13. ВЕРНО ЛИ УТВЕРЖДЕНИЕ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ СУЩНОСТЬ РЕАКЦИИ «ТРАНСПЛАНТАНТ ПРОТИВ ХОЗЯИНА» ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ТОМ, ЧТО ЛИМФОЦИТЫ, СОДЕРЖАЩИЕСЯ В ТРАНСПЛАНТАНТЕ, РАССЕЛЯЮТСЯ В ОРГАНИЗМЕ РЕЦИПИЕНТА И ПОВРЕЖДАЮТ ЕГО КЛЕТКИ?

- 1) да
- 2) нет

14. ДЛЯ СИНДРОМА ДИ - ДЖОРДЖИ ХАРАКТЕРНЫ СЛЕДУЮЩИЕ ПРИЗНАКИ:

- 1) врожденный характер патологии
- 2) генетический характер патологии
- 3) недоразвитие тимуса
- 4) дефекты структуры и функции паращитовидной железы
- 5) верно все

*Выберите два правильных ответа:*

15. ПРИЧИНАМИ НЕЗАВЕРШЕННОГО ФАГОЦИТОЗА МОГУТ БЫТЬ:

- 1) избыточное количество глюкокортикоидов в крови
- 2) умеренное повышение температуры тела
- 3) недостаточность миэлопероксидазы систем лейкоцитов

*Выберите три правильных ответа:*

16. К ПЕРИФЕРИЧЕСКИМ ОРГАНАМ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ОТНОСЯТСЯ:

- 1) селезенка
- 2) костный мозг

- 3) вилочковая железа
- 4) лимфатические узлы
- 5) миндалины

*Выберите два правильных ответа:*

17. ДЛЯ СИНДРОМА ЧЕДИАКА - ХИГАСИ ХАРАКТЕРНО:

- 1) дефект фагоцитоза
- 2) гипогаммаглобулинемия
- 3) нейтропения
- 4) тромбоцитопения

*Выберите один правильный ответ:*

18. ПРИЧИНАМИ ВТОРИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ МОГУТ БЫТЬ:

- 1) травма (ожоговая, хирургическая)
- 2) общие инфекции
- 3) интоксикация
- 4) СПИД

*Выберите три правильных ответа:*

19. УКАЖИТЕ КЛЕТКИ, ТКАНИ И ОРГАНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АУТОАНТИГЕНЫ:

- 1) щитовидная железа
- 2) хрусталик глаза
- 3) клетки надкостницы
- 4) сперматозоиды
- 5) клетки миокарда

*Выберите четыре правильных ответа:*

20. УКАЖИТЕ, КАКИЕ РЕАКЦИИ И БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА ОТНОСЯТСЯ К АТОПИЧЕСКИМ:

- 1) поллинозы
- 2) «пылевая» бронхиальная астма
- 3) крапивница
- 4) отек Квинке
- 5) сывороточная болезнь

*Выберите два правильных ответа:*

21. АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ РЕАКЦИЯМИ, РАЗВИВАЮЩИМИСЯ ПРЕИМУЩЕСТВЕННО ПО II ТИПУ ИММУННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ, ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) сывороточная болезнь
- 2) иммунный агранулоцитоз
- 3) системная красная волчанка
- 4) аутоиммунная гемолитическая анемия

22. УКАЖИТЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ ПО IV ТИПУ ИММУННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ:

- 1) контактный дерматит
- 2) пищевая аллергия
- 3) отторжение трансплантата
- 4) тиреоидит Хашимото

*Выберите один правильный ответ:*

23. УКАЖИТЕ ОПТИМАЛЬНЫЕ СРОКИ ДЛЯ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЯ АНАФИЛАКТИЧЕСКОГО ШОКА МОРСКИХ СВИНОК ПОСЛЕ ПРОВЕДЕНИЯ АКТИВНОЙ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ:

- 1) 15-20 минут
- 2) 6-8 часов
- 3) 24-48 часов
- 4) 6-8 суток
- 5) 14-15 суток

*Выберите два правильных ответа:*

24. ДЛЯ СОСТОЯНИЯ СЕНСИБИЛИЗАЦИИ ХАРАКТЕРНЫ:

- 1) высыпание на коже
- 2) местный отек ткани
- 3) увеличение титра специфических иммуноглобулинов или числа Т-лимфоцитов
- 4) расстройство системы кровообращения и дыхания
- 5) отсутствие внешних признаков

*Выберите один правильный ответ:*

25. УКАЖИТЕ, МОЖЕТ ЛИ РАЗВИТЬСЯ У ЧЕЛОВЕКА АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК ПОСЛЕ ОДНОКРАТНОГО ПАРЭНТЕРАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ЛЕЧЕБНОЙ СЫВОРОТКИ

- 1) да
- 2) нет

*Выберите четыре правильных ответа:*

26. УКАЖИТЕ РЕАКЦИИ, РАЗВИВАЮЩИЕСЯ ПО I ТИПУ (РЕАГИНОВОМУ) ИММУННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ:

- 1) крапивница
- 2) «пылевая» бронхиальная астма
- 3) анафилактический шок
- 4) отек Квинке
- 5) сывороточная болезнь
- 6) поллиноз
- 7) аллергический альвеолит

*Выберите два правильных ответа:*

27. УКАЖИТЕ, КАКИЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ НИЖЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОГУТ РАЗВИВАТЬСЯ ПО II ТИПУ ИММУННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ:

- 1) тиреоидит Хашимото
- 2) туберкулиновая реакция
- 3) контактный дерматит
- 4) острый гломерулонефрит
- 5) аутоиммунная гемолитическая анемия

28. УКАЖИТЕ БОЛЕЗНИ, ОБЯЗАТЕЛЬНЫМ ЗВЕНОМ ПАТОГЕНЕЗА КОТОРЫХ ЯВЛЯЮТСЯ АУТОИММУННЫЕ РЕАКЦИИ:

- 1) атопическая форма бронхиальной астмы
- 2) иммунная форма агранулоцитоза
- 3) ревматизм
- 4) посттравматическое «симпатическое» воспаление глазного яблока
- 5) поллиноз
- 6) сывороточная болезнь



*Выберите один правильный ответ:*

29. ОТМЕТЬТЕ, МОЖНО ЛИ СЫВОРОТКОЙ БОЛЬНОГО КОНТАКТНЫМ ДЕРМАТИТОМ ВЫЗВАТЬ ПАССИВНУЮ СЕНСИБИЛИЗАЦИЮ КОЖИ ЗДОРОВОГО ЧЕЛОВЕКА:

- 1) да
- 2) нет

*Выберите три правильных ответа:*

30. УКАЖИТЕ, КАКИЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОГУТ РАЗВИВАТЬСЯ ПО III ТИПУ ИММУННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ:

- 1) поллиноз
- 2) анафилактический шок
- 3) атопическая бронхиальная астма
- 4) сывороточная болезнь
- 5) местные реакции по типу феномена Артюса
- 6) лекарственная аллергия

*Выберите два правильных ответа:*

31. УКАЖИТЕ КЛЕТКИ, ТКАНИ И ОРГАНЫ, СОДЕРЖАЩИЕ АУТОАНТИГЕНЫ:

- 1) щитовидная железа
- 2) хрусталик глаза
- 3) клетки надкостницы
- 4) нервные клетки
- 5) сперматозоиды
- 6) клетки капсулы почек
- 7) клетки миокарда

*Выберите один правильный ответ:*

32. УКАЖИТЕ, ВЕРНО ЛИ УТВЕРЖДЕНИЕ, ЧТО В ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СУЩЕСТВЕННУЮ РОЛЬ ИГРАЮТ АНТИТЕЛА, ОТНОСЯЩИЕСЯ К КЛАССУ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ M И G:

- 1) да
- 2) нет

33. УКАЖИТЕ, ВЕРНО ЛИ УТВЕРЖДЕНИЕ, ЧТО ЛЕКАРСТВЕННАЯ АЛЛЕРГИЯ МОЖЕТ РАЗВИВАТЬСЯ ПО I ТИПУ ИММУННОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ:

- 1) да
- 2) нет

34. ОТМЕТЬТЕ, МОЖНО ЛИ ВЫЗВАТЬ АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ ШОК У СЕНСИБИЛИЗИРОВАННОЙ МОРСКОЙ СВИНКИ ВНУТРИМЫШЕЧНЫМ ВВЕДЕНИЕМ РАЗРЕШАЮЩЕЙ ДОЗЫ АЛЛЕРГЕНА:

- 1) да
- 2) нет

### **III. ВОСПАЛЕНИЕ**

*Выберите три правильных ответа:*

1. ПРИЧИНАМИ АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ МОГУТ БЫТЬ:

- 1) тромбоз венозных сосудов
- 2) некроз ткани
- 3) парентеральное введение нестерильного чужеродного белка
- 4) кровоизлияние в ткань

*Выберите один правильный ответ:*

2. ВОСПАЛЕНИЕ ВОЗНИКАЕТ ПОД ДЕЙСТВИЕМ:

- 1) пирогенов
- 2) канцерогенов
- 3) флогогенов

*Выберите три правильных ответа:*

3. КАКИЕ ПРИЗНАКИ МОГУТ СВИДЕТЕЛЬСТВОВАТЬ О НАЛИЧИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ОРГАНИЗМЕ:

- 1) лейкоцитоз
- 2) эритроцитоз
- 3) лихорадка
- 4) тромбоз
- 5) гипопротеинемия
- 6) увеличение СОЭ

4. УКАЖИТЕ ФАКТОРЫ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИЕ БОЛЬ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ:

- 1) повышение температуры
- 2) простагландины группы E
- 3) гистамин
- 4) H<sup>+</sup> - гиперииония
- 5) кинины

*Выберите два правильных ответа:*

5. МАКРОФАГАМИ ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) нейтрофилы
- 2) лимфоциты
- 3) эритроциты
- 4) моноциты
- 5) гистиоциты

*Выберите один правильный ответ:*

6. ОСМОТИЧЕСКОЕ ДАВЛЕНИЕ В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ:

- 1) понижается
- 2) повышается
- 3) остаётся без изменений

7. ОСНОВНЫМИ КЛЕТОЧНЫМИ ИСТОЧНИКАМИ ПРОЛИФЕРАЦИИ ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) фибробласты
- 2) эндотелиальные клетки
- 3) тучные клетки

*Выберите три правильных ответа:*

8. ОСНОВНЫЕ РАЗЛИЧИЯ ТРАНССУДАТА И ГНОЙНОГО ЭКССУДАТА ПРИ ВОСПАЛЕНИИ ЗАКЛЮЧАЮТСЯ В ТОМ, ЧТО ПОСЛЕДНИЙ СОДЕРЖИТ:

- 1) большое количество клеток крови (лейкоцитов и др.)
- 2) большое количество разрушенных и повреждённых тканевых элементов
- 3) небольшое количество белка
- 4) большое количество белка

*Выберите один правильный ответ:*

9. ВОСПАЛЕНИЕ ПРЕДСТАВЛЯЕТ СОБОЙ РЕАКЦИЮ ОРГАНИЗМА:

- 1) защитную
- 2) повреждающую
- 3) индифферентную

*Выберите три правильных ответа:*

10. УКАЖИТЕ МЕДИАТОРЫ, КОТОРЫЕ ИМЕЮТ КЛЕТОЧНОЕ ПРОИСХОЖДЕНИЕ:

- 1) серотонин
- 2) кинины
- 3) лимфокины
- 4) гистамин
- 5) комплемент
- 6) факторы свёртывания крови

*Выберите один правильный ответ:*

11. ФЛОГОГЕНЫ ВЫЗЫВАЮТ АЛЬТЕРАЦИЮ:

- 1) первичную
- 2) вторичную

*Выберите три правильных ответа:*

12. ФАКТОРАМИ, СПОСОБСТВУЮЩИМИ РАЗВИТИЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРЕМИИ В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ, ЯВЛЯЮТСЯ:

- 1) аксон – рефлекс
- 2) гистамин
- 3) норадреналин
- 4) брадикинин
- 5) понижение активности вазоконстрикторов
- 6) повышение активности гиалуронидазы

*Выберите один правильный ответ:*

13. ПОВРЕЖДЕНИЕ МИТОХОНДРИЙ ОБЫЧНО ПРИВОДИТ К ПОТЕРЕ КЛЕТКОЙ:

- 1) K<sup>+</sup>
- 2) Na<sup>+</sup>

- 3) Cl<sup>-</sup>
- 4) Ca<sup>++</sup>

*Выберите четыре правильных ответа:*

14. ДЛЯ УЧАСТКА ОСТРОГО ВОСПАЛЕНИЯ ХАРАКТЕРНЫ СЛЕДУЮЩИЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ:

- 1) гиперонкия
- 2) гиперосмия
- 3) гипоосмия
- 4) ацидоз
- 5) повышение концентрации ионов калия вне клетки
- 6) гипоонкия

*Выберите один правильный ответ:*

15. ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОСПАЛЕНИИ РЕШАЮЩУЮ БАКТЕРИЦИДНУЮ РОЛЬ ИГРАЮТ:

- 1) микрофаги
- 2) макрофаги
- 3) лимфоциты

*Выберите три правильных ответа:*

16. КАКИЕ ФАКТОРЫ СПОСОБСТВУЮТ РАЗВИТИЮ ОТЁКА В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ:

- 1) повышение онкотического давления плазмы крови
- 2) повышение онкотического давления в очаге воспаления
- 3) снижение онкотического давления в очаге воспаления
- 4) повышение проницаемости сосудистой стенки
- 5) повышение осмотического давления в очаге воспаления

*Выберите один правильный ответ:*

17. ПРОЦЕСС ФАГОЦИТОЗА ВКЛЮЧАЕТ:

- 1) 2 стадии
- 2) 4 стадии
- 3) 5 стадий
- 4) 6 стадий

*Выберите три правильных ответа:*

18. КАКИЕ ИЗ ПЕРЕЧИСЛЕННЫХ ФАКТОРОВ ОКАЗЫВАЮТ СТИМУЛИРУЮЩЕЕ ВЛИЯНИЕ НА ПРОЦЕСС ПРОЛИФЕРАЦИИ КЛЕТОК В ОЧАГЕ ВОСПАЛЕНИЯ:

- 1) кейлоны
- 2) ингибиторы кейлонов
- 3) ц.АМФ
- 4) ц.ГМФ
- 5) глюкокортикоиды
- 6) интерлейкин -2

#### **IV. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА**

*Выберите один правильный ответ:*

1. В ОСНОВЕ РАЗВИТИЯ ОЛИГОЦИТЕМИЧЕСКОЙ ГИПЕРВОЛЕМИИ ЛЕЖИТ:

- 1) гидремия
- 2) эритроцитоз
- 3) гипогидратация
- 4) эритроцитопения
- 5) гиперпротеинемия

*Выберите три правильных ответа:*

2. РЕАКЦИЯ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ ЗАМЕДЛЯЕТСЯ ПРИ:

- 1) гидремии
- 2) анемии
- 3) криоглобулинемии
- 4) полиэритремии
- 5) ацидозе

*Выберите один правильный ответ:*

3. РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ЭРИТРОЦИТОВ УВЕЛИЧИВАЕТСЯ ПРИ:

- 1) гипохромии
- 2) ретикулоцитозе
- 3) сфероцитозе

- 4) стоматоцитозе
- 5) гемоглобинозе S

*Выберите три правильных ответа:*

4. К ПАТОЛОГИЧЕСКИМ ФОРМАМ ГЕМОГЛОБИНА ОТНОСЯТ:

- 1) карбоксигемоглобин
- 2) восстановленный гемоглобин
- 3) оксигемоглобин
- 4) сульфгемоглобин
- 5) гемиглобин

5. РАЗВИТИЕ КОМПЕНСАТОРНО-ПРИСПОСОБИТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ ПАТОЛОГИИ ОПОСРЕДУЮТ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ:

- 1) гемоглобиновая
- 2) калликреин-кининовая
- 3) плазминовая
- 4) бикарбонатная
- 5) комплемент

6. АДГЕЗИЯ ТРОМБОЦИТОВ К СОСУДИСТОЙ СТЕНКЕ УСИЛИВАЕТСЯ ПРИ:

- 1) повреждении эндотелиальных клеток токсинами
- 2) дегрануляции тромбоцитов
- 3) инактивации тромбоцитов
- 4) увеличении фибринолитической активности крови
- 5) нейтрализации поверхностного заряда эндотелия

7. АДГЕЗИЮ И АГРЕГАЦИЮ ТРОМБОЦИТОВ К ПОВРЕЖДЕННОМУ ЭНДОТЕЛИЮ УСИЛИВАЮТ:

- 1) АДФ-аза
- 2) тромбоксан  $A^2$
- 3) фибриноген
- 4) оксид азота
- 5) тромбин

*Выберите четыре правильных ответа:*

8. ПРИ ДЕФИЦИТЕ ВИТАМИНА К В ПЕЧЕНИ НАРУШАЕТСЯ СИНТЕЗ ФАКТОРОВ:

- 1) VII (проконвертин)
- 2) II (протромбин)
- 3) I (фибриноген)
- 4) X (фактор Стюарта-Прауэра)
- 5) V (проакцелерин)

*Выберите один правильный ответ:*

9. ДЛЯ ТРОМБОЦИТОПАТИЙ ХАРАКТЕРНА КРОВОТОЧИВОСТЬ:

- 1) гематомная
- 2) петехиально-синячковая
- 3) ангиоматозная
- 4) васкулитно-пурпурная
- 5) петехиально-гематомная

*Выберите три правильных ответа:*

10. ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВАЗОПАТИЙ:

- 1) образование аутоантител к фосфолипидам мембраны тромбоцитов
- 2) образование телеангиэктазов
- 3) аномалия плазменных факторов свертывания крови
- 4) повреждение сосудистой стенки иммунными комплексами
- 5) истончение субэндотелия

*Выберите два правильных ответа:*

11. РАЗРУШЕНИЕ ТРОМБОЦИТОВ ОПОСРЕДОВАНО:

- 1) несовместимостью матери и плода по тромбоцитарным антигенам
- 2) образованием антитромбоцитарных аутоантител
- 3) дефицитом поверхностных гликопротеинов II $\beta$ /III $\alpha$
- 4) фрагментацией и мультимерностью фактора Виллебранда
- 5) низкой активностью мегакариоцитопоэза



*Выберите три правильных ответа:*

12. ДЛЯ БОЛЕЗНИ ВИЛЛЕБРАНДА ХАРАКТЕРНЫ:

- 1) ангиоматозная кровоточивость
- 2) петехиально-гематомная кровоточивость
- 3) дефицит фактора VIII в крови
- 4) снижение коагуляционной активности крови
- 5) гиповитаминоз по витамину К

*Выберите два правильных ответа:*

13. К НАСЛЕДСТВЕННЫМ КОАГУЛОПАТИЯМ ОТНОСЯТ:

- 1) тромбодистрофию Бернара-Сулье
- 2) гемофилию А
- 3) болезнь Виллебранда
- 4) гемолитико-уремический синдром
- 5) болезнь Шенлейна-Геноха

14. ПРИ ОСТРОМ И ПОДОСТРОМ ДВС-СИНДРОМЕ В КРОВИ РЕГИСТРИРУЮТ:

- 1) тромбоцитопению
- 2) дефицит антитромбина III
- 3) тромбоцитоз
- 4) снижение концентрации плазминогена
- 5) дефицит D-димеров

15. ПРИЧИНОЙ РАЗВИТИЯ ТРОМБОФИЛИИ МОГУТ БЫТЬ:

- 1) аномалия плазменных факторов свертывания крови
- 2) тромбоцитопения
- 3) аномалия или дефицит плазминогена
- 4) снижение адгезивности тромбоцитов
- 5) аномальная фрагментация фактора Виллебранда

## ОТВЕТЫ К ТЕСТОВЫМ ЗАДАНИЯМ

### 1. Метаболический синдром

Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ
<b>1</b>	3	<b>4</b>	1	<b>7</b>	3	<b>10</b>	1, 2
<b>2</b>	3	<b>5</b>	1	<b>8</b>	1		
<b>3</b>	1	<b>6</b>	1	<b>9</b>	2		

### 2. Иммунопатология и аллергия

Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ
<b>1</b>	1,4,5,6	<b>10</b>	4	<b>19</b>	1,2,3	<b>28</b>	2,4
<b>2</b>	1,4,5	<b>11</b>	2,3	<b>20</b>	1,2,3,4	<b>29</b>	2
<b>3</b>	4,5	<b>12</b>	1,2,3,4	<b>21</b>	2,4	<b>30</b>	2,5,6
<b>4</b>	1,3,4	<b>13</b>	1	<b>22</b>	1,3	<b>31</b>	1,2
<b>5</b>	1,2,3	<b>14</b>	5	<b>23</b>	5	<b>32</b>	1
<b>6</b>	3	<b>15</b>	1,3	<b>24</b>	3,5	<b>33</b>	1
<b>7</b>	1,2	<b>16</b>	1,4,5	<b>25</b>	2	<b>34</b>	1
<b>8</b>	1,3,4	<b>17</b>	1,3	<b>26</b>	2,3,4,6		
<b>9</b>	1,2	<b>18</b>	5	<b>27</b>	1,5		

### 3. Воспаление

Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ
<b>1</b>	1,2,4	<b>7</b>	1	<b>13</b>	1
<b>2</b>	3	<b>8</b>	1,2,4	<b>14</b>	1,2,4,5
<b>3</b>	1,3,6	<b>9</b>	1	<b>15</b>	1
<b>4</b>	2,4,5	<b>10</b>	1,3,4	<b>16</b>	2,4,5
<b>5</b>	4,6	<b>11</b>	1	<b>17</b>	2
<b>6</b>	2	<b>12</b>	2,4,5	<b>18</b>	2,4,6

### 4. Патопатология гемостаза

Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ	Вопрос	Ответ
<b>1</b>	1	<b>5</b>	2,3,4	<b>9</b>	1	<b>13</b>	2,3
<b>2</b>	2,3,5	<b>6</b>	1,2,5	<b>10</b>	2,4,5	<b>14</b>	2,4
<b>3</b>	2	<b>7</b>	2,3,5	<b>11</b>	1,2	<b>15</b>	2,4
<b>4</b>	1,4,5	<b>8</b>	1,2,3,4	<b>12</b>	1,3,4		

## РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

### *Основная:*

1. Клиническая патофизиология: учебник / под. ред. В.А. Черешнева. – СПб.: СпецЛит, 2015. – 472.
2. Клиническая патофизиология: учебник / под. ред. В.А. Черешнева, В.Н. Цыган, П.Ф. Литвицкого. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 820 с.
3. Клиническая патофизиология: учебник / под ред. В.А. Черешнева, В.В. Давыдова. – СПб.: СпецЛит, 2013. – 512 с.
4. Клиническая патофизиология: курс лекций / под. ред. В.А. Черешнева, П.Ф. Литвицкого, В.Н. Цыган. – СПб.: СпецЛит, 2012. – 365 с.

### *Дополнительня*

1. Патофизиология [Электронный ресурс]: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Т.1. - 840 с.
2. Патофизиология [Электронный ресурс]: учебник: в 2 т. / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. - Т.2. - 629 с.

Еникеев Дамир Ахметович,  
Хисамов Эрнст Нургалиевич,  
Павлов Валентин Николаевич,  
Нургалеева Елена Александровна,  
Фаршатова Екатерина Рафаэловна,  
Срубиллин Дмитрий Виталиевич,  
Байбурина Гульнар Анузовна,  
Лехмус Валентина Ивановна,  
Халитова Галия Гарифовна,  
Еникеев Олег Анатольевич

**Введение в клиническую патофизиологию.**

**Типовые патологические процессы**

Учебное пособие

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Подписано к печати 26.04.2017 г.

Отпечатано на ризографе с готового оригинал-макета,  
представленного авторами.

Формат 60x84 <sup>1</sup>/<sub>16</sub>. Усл.-печ. л. 9,53.

Тираж 450 экз. Заказ № 32

450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3,

Тел.: (347) 272-86-31

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«БАШКИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ВВЕДЕНИЕ В КЛИНИЧЕСКУЮ  
ПАТОФИЗИОЛОГИЮ.  
ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ**

**Уфа  
2017**