

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

**ВВЕДЕНИЕ
В ПАТОФИЗИОЛОГИЮ
Общая нозология**

Учебное пособие

**Уфа
2016**

УДК 616. 8-092 (075. 8)

ББК 53. 4я73

В 20

Рецензенты:

Доктор медицинских наук, профессор кафедры общей патологии
ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет»

Минздрава России *Миннебаев, М. М.*

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой патофизиологии ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет»

Минздрава России *Овсянников В. Г.*

Введение в патофизиологию. Общая нозология: учебное пособие / Сост. : Д. А. Еникеев, Э. Н. Хисамов, Е. А. Нургалеева, Д. В. В 20 Срубилин, Г. А. Байбурина, В. И. Лехмус, Г. Г. Халитова, Е. Р. Фаршатова, Л. В. Нагаева, В. П. Головин – Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2016. – 162 с.

Учебное пособие подготовлено для самостоятельной внеаудиторной работы студентов в соответствии с компетенциями УМК и с рабочей программой учебной дисциплины патофизиологии, в основу которых положены требования ФГОС ВО по направлению подготовки (специальности) 31.05.01 – Лечебное дело.

Учебное пособие составлено в форме ответов на контрольные вопросы, включает теоретическую информацию по разделам «Общее учение о болезни», «Действие болезнетворных факторов внешней среды», «Наследственность и патология», «Патология клетки». Оснащено тестовыми заданиями с эталоном ответов.

Рекомендовано в печать по решению Координационного научно-методического совета и утверждено решением Редакционно-издательского совета ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

УДК 616. 8-092 (075. 8)

ББК 53. 4я73

©ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2016

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	5
I. Общее учение о болезни	8
1.1. Предмет и содержание патофизиологии. Место патофизиологии среди других медико-биологических наук. Понятие о клинической патофизиологии	8
1.2. Терминальные состояния, их характеристика. Биологическая смерть	29
1.3. Этиология: термин, определение, понятие, классификация. Роль причины и условий в возникновении, развитии и преодолении болезней. Теоретическое и практическое значение изучения этиологии	35
1.4. Общий патогенез: термин, определение понятия, классификация. Повреждение как начальное звено патогенеза. Уровни повреждения и их проявление.....	42
1.5. Реактивность организма: определение понятия, проявления, сопоставление с конституцией и резистентностью. Виды реактивности	59
II. Болезнетворное влияние факторов внешней среды	72
2.1. Повреждающее действие физических факторов (виды, последствия, патогенез)	72
2.2. Действие высоких температур (ожоги, ожоговая болезнь, гипертермия, тепловой и солнечный удар): проявления, патогенез	83
2.3. Действие низких температур (гипотермия и отморожения): проявления, патогенез. Роль охлаждения в возникновении простудных заболеваний	88
2.4. Этиология и общий патогенез лучевых поражений: острая и хроническая лучевая болезнь	90

2.5. Болезнетворное действие химических факторов: экзо- и эндогенные интоксикации. Основные закономерности действия ядов на организм	100
2.6. Повреждающее действие электрической энергии	105
2.7. Повреждающее действие барометрического давления	106
III. Наследственные болезни человека	112
3.1. Хромосомные болезни	112
3.2. Генные болезни человека	126
3.3. Мультифакториальные заболевания, митохондриальные болезни	135
3.4. Методы изучения наследственных болезней	137
IV. Общая патология клетки	138
4.1. Общая патофизиология клетки	138
4.2. Механизмы клеточных дистрофий	142
Тестовые задания с эталонами ответов.....	145
Рекомендуемая литература.....	161

ВВЕДЕНИЕ

Патофизиология (от греч. pathos – болезнь, страдание и logos – учение, наука) – основная интегративная фундаментальная медико-биологическая наука, изучающая наиболее общие закономерности возникновения, развития и исхода заболеваний. Патофизиологию часто называют наукой о жизнедеятельности больного человека и животного или физиологией и биохимией больного организма. И это вполне оправдано, потому что основным предметом изучения патофизиологии являются: причины и механизмы функциональных и биохимических нарушений, лежащих в основе болезни; механизмы приспособления и восстановления нарушенных при болезни функций (механизмы выздоровления). Будучи теоретическим фундаментом медицины, патофизиология связывает базисные теоретические дисциплины (биология, биохимия, биофизика, физиология, генетика и др.) с дисциплинами клинического профиля. Патофизиология тесно связана с блоком морфологических дисциплин (анатомия, гистология, патанатомия, патоморфология), так как не может быть нарушения функции без нарушения структуры, и «даже ничтожнейшие функциональные изменения не могут возникнуть и исчезнуть, не отразившись в соответствующих структурных изменениях на молекулярном или ультраструктурном уровне».

Основная задача патофизиологии как фундаментальной медико-биологической науки – получение новых знаний о патогенетической сущности болезни и механизмах выздоровления (саногенеза), т. е. установление общих закономерностей и базисных механизмов реализации биологических процессов, «независимо от структурно-функционального уровня осуществления изучаемых явлений, будь то глубинные молекулярные, биохимические и биофизические процессы или внешние формы системных отношений и поведения» (Саркисов Д. С. и др., 1997).

Предлагаемое учебное пособие по основам патофизиологии составлено в форме ответов на контрольные вопросы, в целом включает учебную информацию по разделам «Общее учение о болезни», «Действие болезне-

творных факторов внешней среды», «Наследственность и патология» и «Патология клетки» и предназначено для самостоятельной внеаудиторной работы студентов, 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 (понятия этиологии, патогенеза, принципы классификации болезней, моделирование патологических процессов, конституция и наследственность в патологии, повреждения клетки, а также болезнетворное влияние факторов внешней среды) 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, патолого-анатомических 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).

I. ОБЩЕЕ УЧЕНИЕ О БОЛЕЗНИ

1.1. Предмет и содержание патофизиологии.

Место патофизиологии среди других медико-биологических наук.

Понятие о клинической патофизиологии

Патофизиология и ее место среди медико-биологических и клинических наук.

Термин «патофизиология» происходит от двух слов: «патология» и «физиология». В свою очередь термин «патология» в переводе с греческого означает pathos – болезнь, страдание + logos – учение, наука, а «физиология» – с греческого physis – природа + logos. Таким образом, «патофизиология» – это наука о жизнедеятельности больного организма.

Термин «патологическая физиология» впервые использовал L. Gailliot (Галлиот), выпустивший в 1819 г. учебник под названием «Общая патология и патологическая физиология» («Pathologie general et physiologic pathologique»); этим термином пользовался Р. Вирхов (1847), а утвердил его В. В. Пашутин, издав «Лекции по общей патологии (патологической физиологии)».

Словосочетание «патологическая физиология» не совсем удачно. Почему? Термин «патология», «патологический» используется для обозначения нарушений жизнедеятельности организма, обозначения самих этих нарушений, а термин «физиология» обычно относят к нормальным процессам жизнедеятельности. С учетом этих нюансов словосочетание «патологическая физиология», предложенное в 1924 году академиком А. А. Богомольцем и профессором С. С. Халатовым, в некоторых отношениях некорректно, поэтому предпочтительнее пользоваться термином «патофизиология».

Наряду с термином «патофизиология» за рубежом в ряде стран используется термин «экспериментальная патология», введенный в свое время Франсуа Мажанди (1783-1855), Клодом Бернаром (1813-1873) и В. В.

Пашутиным (1845-1901) – основоположниками экспериментального метода в медицине.

Итак, что же такое патофизиология? Это наука, изучающая нарушенные функции больного организма и ставящая своей задачей выяснение наиболее общих закономерностей возникновения, течения и исхода заболевания. Она относится к медико-биологическим наукам, соединяя биологические науки (биологию, биохимию, анатомию, гистологию, физиологию и др.) с клиническими дисциплинами (терапией, педиатрией, хирургией, неврологией и т. д.). Патофизиология – это раздел, часть медицины – науки, имеющей своей главной задачей, с одной стороны, сохранение и укрепление здоровья человека, а с другой – предупреждение болезней и лечение заболевших. Сама же медицина возникла на стыке естественных и социальных наук (дисциплин) и состоит из науки о здоровье и науки о болезни (патологии).

Предмет и содержание патофизиологии.

Патофизиология как и любая другая имеет свой предмет и свой метод изучения. Объектом исследования патофизиологии является больной организм, а предметом изучения служит:

во-первых, выяснение общих и частных (конкретных) механизмов, лежащих в основе резистентности организма, возникновения, развития и завершения патологических процессов и болезней;

во-вторых, изучение типовых патологических процессов, различная комбинация которых определяет клиническую картину различных заболеваний;

в-третьих, выявление специфичных для отдельных органов и систем типовых форм нарушений функций и их восстановления.

Таким образом, предмет патофизиологии составляет совокупность знаний, накопленных при изучении сущности болезней, причин и условий их возникновения, механизмов развития и преодоления, а также совокупность знаний об основных компонентах болезни (воспаление, лихорадка, гипоксия, нарушение обмена веществ и др.) и важнейших закономерностях

повреждения отдельных органов и систем. Как учебная дисциплина патофизиология состоит из 3 разделов:

1. Общая патофизиология. Она включает общую нозологию (учение о сущности болезни), формирующую основные понятия и категории патологии, создающую классификации и номенклатуру болезней и изучающую социальные аспекты патологии; общую этиологию – учение о причинах и условиях возникновения болезни и принципах этиотропной профилактики и терапии; общий патогенез – учение о механизмах устойчивости, общих механизмах развития болезни, механизмах выздоровления и умирания и о принципах патогенетической профилактики и терапии; а также учение о наследственности, конституции и реактивности.

2. Типовые патологические процессы (воспаление, лихорадка, гипоксия, аллергия, отек, нарушения обмена веществ и др.) – т. е. те процессы, которые часто выступают в качестве компонента многих заболеваний.

3. Частная патофизиология. Этот раздел включает типовые формы нарушений органов и систем: дыхания, кровообращения, крови, пищеварения, эндокринной и нервной систем, печени, почек и т. д. Этот раздел наиболее тесно сближен с клиникой, но есть и принципиальные отличия:

а) клиницисты изучают болезни на основании клинической симптоматики, диагностики, лечения и т. д. применительно к конкретному заболеванию и фиксируют внимание на специфических чертах, отличающих одно заболевание от другого, или одно и то же заболевание, но по-разному протекающее у различных людей;

б) патофизиологи же изучают то общее, что наблюдается у больных при заболеваниях сердца, почек, печени, легких. Например, суть сердечной недостаточности при различных заболеваниях сердца; легочную недостаточность при различных заболеваниях легких.

В последние годы эксперименты на животных существенно дополняются исследованиями больного человека с помощью безвредных для него методов (биохимических, ультразвуковых, иммунологических, компьютерной томографии и др.). Речь идет о клинической патофизиологии, как разделе патофизиологии.

Основной целью курса клинической патофизиологии является обучение умению использовать полученные знания о патологических процессах, происходящих в организме, о характере компенсаторно-приспособительных механизмов, обеспечивающих сохранение функции пораженного органа, системы, о методах функциональной диагностики для выбора рационального дифференцированного метода терапевтического лечения, оптимальных вариантов хирургического вмешательства. Курс клинической патофизиологии предусматривает:

- изучение и анализ характера и тяжести нарушений функций жизненно важных органов человека на каждом этапе заболевания;
- выявление взаимосвязи патогенеза заболевания и его клинических проявлений;
- определение степени влияния патологического процесса на пораженный орган, а также на другие жизненно важные органы и системы организма больного;
- умение использовать методы функциональной диагностики для оценки степени нарушения функции органа или системы и выбора патогенетически обоснованного лечения с целью предупреждения осложнений и восстановления естественной ауторегуляции жизненных процессов больного;
- разработку новых рекомендаций по диагностике и профилактике заболеваний и лечению больного;

Углубленное изучение курса клинической патофизиологии позволит:

- а) обоснованно выбирать оптимальные методы патогенетической терапии;
- б) квалифицированно интерпретировать результаты методов функциональной диагностики, грамотно объяснять происхождение и механизм симптомов заболевания;
- в) оценивать специфическую и неспецифическую реактивность больного, учитывая ее особенность при выборе наиболее оптимальных методов лечения конкретного пациента.

Значение патофизиологии для теории и практики медицины. Моделирование как основной метод патофизиологии: его виды, возможности и ограничения.

Значение изучения патофизиологии для теоретической медицины:

1. Накоплено очень много научных фактов. Большинство из них, конечно же, достоверны, но имеются и ошибочные, недостоверные. В этой связи появляется необходимость постоянного их анализа, обобщения и разработки теории общей патологии. Патофизиология, будучи философией медицины, призвана заниматься разработкой теории медицины. Патофизиологи более, чем другие специалисты, способны решать эту задачу.

2. В настоящее время идет резкая дифференциация науки. Так возникли генная инженерия, молекулярная патология, биофизика и т. д. Каждая из этих дисциплин может изучать один и тот же процесс, объект исследования, получая порой разноречивые данные. Поэтому одной из задач патофизиологов является интеграция, интерпретация и корреляция данных, полученных специалистами различных дисциплин.

3. Патофизиология больше, чем какая-либо другая дисциплина, призвана вырабатывать врачебное мировоззрение, устанавливая общие закономерности и убирая лженаучные утверждения, давать правильное толкование полученным фактам с позиций диалектического материализма.

4. Патофизиология занимается не только словесным анализом, но и экспериментальным моделированием болезней, патологических процессов и состояний, что существенно углубляет наши знания об этиологии и патогенезе изучаемой патологии.

5. Патофизиология разрабатывает в эксперименте методы профилактики и лечения.

Значение изучения патофизиологии для практической медицины.

Практическая медицина занимается вопросами диагностики, прогноза, лечения и профилактики заболеваний.

1. Значение для диагностики: зная общую закономерность, легче разобраться в частном вопросе. Например, у больного отмечается лихорадка, нейтрофильный лейкоцитоз, повышенная СОЭ, т. е. общие признаки

воспаления, которые при соответствующих жалобах больного и дополнительных исследованиях легких облегчают постановку диагноза пневмонии. Нередко диагноз ставится на основании изучения функциональных нарушений.

2. Значение для прогноза: при правильной диагностике нетрудно установить прогноз – благоприятный или неблагоприятный. Например, известно, что при брюшном тифе умирает 2-3 % от числа заболевших. Оценивая функциональное состояние конкретного больного (изменения в лейкоцитарной формуле, отклонения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной системы, лихорадочной реакции и т. д.), можно установить конкретный прогноз.

3. Значение для терапии (лечения). Принципы и методы лечения опираются на данные о сущности болезни. Лечение может быть этиологическим, т. е. направленным на причину заболевания патогенетическим, т. е. направленным на механизмы его развития и течения, на главное звено патогенеза и симптоматическим, т. е. направленным на отдельные симптомы заболевания. Наибольшее значение имеет патогенетическая терапия.

4. Значение для профилактики. Она может быть этиологической, направленной на устранение причины, предупреждения контакта с болезнетворным этиологическим фактором (СПИД – одноразовые шприцы, личная гигиена, резиновые перчатки, кондомы и т. д.; ионизирующая радиация – радиационная защита, дозиметрический контроль), патогенетической, направленной на повышение реактивности организма (вакцинация, закаливание, занятие физкультурой и спортом).

Углубленное изучение курса клинической патофизиологии позволит:

1) обоснованно выбирать оптимальные методы патогенетической терапии;

2) квалифицированно интерпретировать результаты методов функциональной диагностики, грамотно объяснять происхождение и механизм симптомов заболевания;

3) оценивать специфическую и неспецифическую реактивность больного, учитывая ее особенность при выборе наиболее оптимальных методов лечения конкретного пациента.

Методы изучения патофизиологии.

Патофизиология является главной экспериментальной дисциплиной в медицине, а ее основным методом служит патофизиологический эксперимент или моделирование. Патофизиологи используют 4 основные группы методов:

1. *Эксперимент на живых объектах* осуществляется на различных видах животных, на отдельных органах, тканях, клетках и субклеточных структурах. Патофизиологи издавна стремятся воспроизводить на животных типовые патологические процессы (воспаление, лихорадка, аллергия и т. д.), отдельные симптомы и синдромы заболеваний (артериальную гипертензию, клонические судороги, почечную и печеночную недостаточность), а также адекватные модели отдельных заболеваний человека (пневмонии, атеросклероза, инфаркта миокарда, некоторых инфекционных заболеваний и т. д.). Вместе с тем следует отметить, что организм человека много сложнее самых высокоорганизованных животных (человекообразных обезьян) и подвергается воздействию социальных факторов. В этой связи моделировать болезни человека в полном объеме на животных просто нереально. И тем не менее, благодаря патофизиологическому эксперименту получен материал, составляющий содержание патофизиологии, – это во-первых, а во-вторых, моделирование позволяет разрешать проблемы, возникающие в клинике. Для постановки эксперимента и познания закономерностей возникновения и течения патологических процессов необходимы:

- а) рабочая гипотеза или идея;
- б) метод, обеспечивающий возможность проверки гипотезы;
- в) правильная оценка результатов эксперимента.

Рабочая гипотеза является отправной точкой любого эксперимента. Гипотеза – это попытка объяснить какой-либо процесс на основании име-

ющихся в данное время фактических данных, результатов. Нельзя проводить опыт в надежде, что вдруг неожиданно получится интересный результат – необходимо иметь четкое представление о цели намечаемого исследования. Если исследователь не знает, что он ищет, то он не поймет и того, что найдет. Академик И. П. Павлов говорил: «Если нет в голове идей, то не увидишь и фактов». Однако гипотеза не является чем-то абсолютно истинным. «Гипотеза», – говорил И. П. Павлов, – «иногда бывает нужна для того, чтобы иметь право поставить опыт. А к вечеру она зачастую уже негодна».

Исключительно важное значение при выполнении эксперимента имеет методика его постановки, т. е. правильный выбор животного, форма осуществления эксперимента (острый или хронический опыт), использование соответствующих приборов, инструментария и правильная организация контрольных опытов.

Выбор животного имеет исключительно важное значение для успешного изучения закономерностей развития патологических процессов. Например, экспериментальные язвы желудка следует вызывать у крыс, а не у кроликов – у них часто наблюдаются спонтанные язвы желудка. Инфекционные процессы не следует изучать на крысах – они устойчивы к инфекции (лучше всего на кроликах, мышах). Аллергию, анафилактический шок лучше всего моделировать на морских свинках, неврозы – на собаках, опухолевый процесс – на мышах.

Формы осуществления эксперимента могут быть различными в зависимости от цели исследования и проводиться в условиях острого или хронического опыта. Для изучения патологических процессов используют следующие основные методы эксперимента:

– метод исключения – удаление или повреждение какого-либо органа (хирургическое, химическое, механическое) и сравнение появившихся симптомов с клинической картиной заболевания при предполагаемом поражении функции того же органа у человека (удаление поджелудочной железы, введение аллоксана или дитизона – сахарный диабет);

– метод включения – введение в организм животных различных веществ, экстрактов из тканей, гормонов и сравнение этих результатов с результатами аналогичных воздействий при тех или иных заболеваниях человека (введение тиреоидных гормонов – симптомы тиреотоксикоза);

– метод раздражения – путем различных воздействий изменяют функции того или иного органа (например, при раздражении блуждающего нерва возникает брадикардия);

– метод изолированных или «переживающих» органов (изолированное сердце, печень, легкие и т. д.) позволяет оценить истинный характер, глубину повреждения этого органа и его вклад в развитие недостаточности кровообращения, пищеварения, дыхания и т. п. ;

– метод парабиоза – соединение и совместное функционирование двух животных (парабионтов), что позволяет выяснить ряд вопросов о гуморальной или нервной природе различных воздействий на организм;

– метод тканевых культур (эксплантации) позволяет изучать процессы малигнизации и оценивать эффективность противоопухолевых препаратов;

– метод сравнительной патологии – изучение в сравнительном (эволюционном) аспекте лихорадки, воспаления, гипоксии и т. д. Используются и другие методы исследования на животных.

Кроме вида животного и метода исследования, важное значение имеет вид наркоза, выбор приборов и соответствующего инструментария. Например, обменные процессы изучаются с использованием ФЭК, спектрофотометра, флюориметра, газоанализатора, хроматографа и т. д.; структура – с помощью световых и электронных микроскопов; функции – с помощью электроэнцефалографа, электрокардиографа, реографа, эхокардиографа и т. д.

Параллельно ставятся *контрольные эксперименты*, которые должны отличаться лишь одним условием от опытов. Если контроль отличается от опыта по двум условиям – эксперимент грязный, а по трем – это просто невежество.

В эксперименте, в отличие от наблюдения, пытаются воспроизводить патологические процессы, синдромы, болезни; создавать особые условия; изучать причины и следствия, патогенез; усиливать одни функции и ослаблять другие; апробировать новые лекарственные препараты.

Осуществление эксперимента сопряжено со многими трудностями, которые обусловлены сложностью патологических процессов; необходимостью одновременно исследовать многие стороны патологического процесса и невозможностью сделать это сразу; невозпроизводимостью ряда патологических процессов, наблюдаемых у человека; наличием возможных источников ошибок.

Правомерно ли переносить на человека данные и выводы патофизиологического эксперимента, проведенного на животном? Патофизиологический эксперимент не воспроизводит полностью болезни человека. Законы развития заболеваний в человеческом обществе принципиально отличны от закономерностей развития патологических процессов в животном мире:

- в человеческом обществе в определенной мере отсутствует естественный отбор;
- огромна роль социального строя;
- у животных отсутствует II сигнальная система, играющая у человека большую роль в процессах приспособления и защиты;
- ряд заболеваний (язвенная и гипертоническая болезнь, подагра, ишемическая болезнь сердца) лишь с известным приближением могут быть получены в эксперименте;
- некоторые заболевания человека (корь, скарлатина) вообще невозможно воспроизвести в эксперименте.

Однако экспериментальное моделирование патологических процессов у животных остается могучим орудием для выяснения закономерностей возникновения, развития и исхода болезней у человека. Данные эксперимента – средство для более глубокого анализа механизмов развития болезней у человека.

Если бы не было животных, то человек был бы еще более непонятен.

2. В последние годы быстрое развитие получает *клиническая патофизиология* и широкое использование современных высокоинформативных биофизических, биохимических, электрофизиологических и других методов исследования непосредственно в клинике, что позволяет проводить безвредные целенаправленные функционально – диагностические исследования на больных и получать, как говорится, из первых рук ценные данные для углубленного понимания типовых форм патологии и отдельных заболеваний.

3. Большое будущее принадлежит *методам физического и математического моделирования*, т. е. созданию четкого формализованного описания изучаемого объекта. Построение математических моделей осуществляется тогда, когда имеется возможность связать математическими соотношениями основные параметры изучаемого объекта и условия, определяющие возможность его функционирования (модель работы головного мозга, сердца). При этом используется современная вычислительная техника, что позволяет воспроизводить в моделях различные патологические процессы, состояния, изучать их механизмы, прогнозировать течение и исход.

4. Важное значение для медицинской науки и практики имеет *теоретическая разработка* философских и методологических аспектов патологии, ее фундаментальных понятий и категорий, системного принципа в патологии, что позволит со временем создать отсутствующую в настоящее время общую теорию медицины.

Основные понятия общей нозологии: норма, здоровье, предболезнь, болезнь, патологическая реакция, патологический процесс, патологическое состояние.

Нозология (с греч. nosos – болезнь) – это учение о болезни. Термин «патология» – это тоже учение о болезни, однако этот термин является более широким понятием, чем «нозология», поскольку изучает болезнь со всех сторон, в любых аспектах: анатомическом, патофизиологическом, биохимическом и т. д.

Общая нозология – это часть патологии, она рассматривает следующие вопросы:

- а) сущность болезни на разных этапах развития медицины;
- б) номенклатуру и классификацию болезней;
- в) формы возникновения, развития и течения болезней.

Номенклатура и классификация болезней – это упорядочение множества известных болезней на основе рациональных, теоретически обоснованных и отвечающих запросам практической медицины принципов и критериев. Номенклатура – обширный перечень или каталог наименований нозологических форм. Классификация болезней – определенная система распределения болезней и патологических состояний на классы, группы и другие рубрики в соответствии с установленными критериями.

Наиболее принята в настоящее время Международная классификация и номенклатура болезней, предложенная ВОЗ. Эта классификация периодически подвергается пересмотру и уточнению.

В последние годы выделяют частную нозологию, которая изучает все те же самые вопросы, что и общая, но только при конкретных заболеваниях.

Основными критериями здоровья являются:

- уравновешенность организма с внешней средой,
- соответствие структуры и функции,
- способность организма поддерживать гомеостаз,
- полноценное участие в трудовой деятельности.

При «диагностике здоровья», равно как и при выявлении болезни, проводится ряд исследований и измерений, сопоставление полученных результатов с нормой. Таким образом, без понятия «нормы» невозможно представление о здоровье, т. е. *здоровье* – это нормальное состояние организма. Однако, на сегодня отсутствует система объективной оценки степени соответствия организма норме, чем и объясняется использование в обиходе таких терминов, как крепкое, слабое, пошатнувшееся здоровье. В официальной медицине используется также не вполне определенный термин «практически здоров».

При действии ряда патогенных факторов выделяют период в жизнедеятельности организма, который характеризуется резким снижением его адаптационных возможностей при сохранении постоянства внутренней среды (гомеостаза) – речь идет о предболезни, как состоянии организма на грани здоровья и болезни, могущем перейти в выраженную форму какой-либо болезни, либо через некоторое время закончиться нормализацией функций организма.

Термин «предболезнь» как бы постулирует, что возникновению болезни всегда предшествует состояние здоровья. Таким образом, *предболезнь* – это жизнь организма, имеющего дефект, при котором либо заметно не снижается биологическая или социальная адаптация благодаря мобилизации приспособительных механизмов, либо снижение адаптации проявляется лишь при взаимодействии с отдельными факторами внешней среды, которых можно избежать.

Р. М. Баевский и В. Л. Карпман выделяют две фазы предболезни:

1. I фаза характеризуется преобладанием неспецифических жалоб при практически сохранной работоспособности. В эту фазу предболезни нарушение гомеостаза происходит на уровне информационных и энергетических процессов, что снижает адаптационные возможности организма.

2. II фаза предболезни характеризуется специфическими изменениями с четким адресом будущего заболевания. Здесь хорошо определяются анатомо-морфологические структуры, в которых наряду с метаболическими имеются уже структурные изменения. Это и есть предболезнь в ее клиническом смысле, область состояний в интервале между здоровьем и болезнью, где происходит переход количественных изменений в качественные, переход этиологических факторов в патогенетические.

Предболезнь можно рассматривать как реализованную организмом вероятность заболевания, которая обусловлена влиянием внешних факторов и снижением адаптационных возможностей организма. Снижение функциональных возможностей организма делает адаптацию несовершенной.

Зная, что такое норма, здоровье, предболезнь, легче определить содержание такого ключевого, главного понятия нозологии, как болезнь. Этот термин используется в узком смысле для обозначения отдельных конкретных заболеваний, в более широком смысле – для обозначения определенного биологического явления, особой формы жизнедеятельности организма. Следовательно:

а) причинами болезней являются патогенные факторы внешней или внутренней среды, причем ведущая роль в возникновении болезни принадлежит факторам внешней среды, даже если это и касается наследственных заболеваний;

б) для болезни характерна недостаточность приспособительных реакций организма. Они могут быть даже значительно усилены, но недостаточны для поддержания равновесия организма с окружающей средой;

в) болезнь характеризуется снижением трудоспособности и социальной полезности человека. Кратковременное снижение трудоспособности вследствие переутомления, а также в последние месяцы беременности не следует считать уменьшением социальной полезности человека. Следует иметь в виду, что понижение трудоспособности, как признак заболевания, не характерен для болезней детей и стариков.

Итак, *болезнь* – это своеобразный жизненный процесс, возникающий под влиянием действующих на организм вредоносных факторов и выражающийся в комплексе структурно-функциональных и метаболических изменений, а также нарушении функций и приспособляемости, ограничении работоспособности и социально-полезной деятельности.

Болезнь отличается от патологической реакции, патологического процесса и патологического состояния.

Патологическая реакция (от греч. слов: pathos – болезнь, страдание; ge – против; actio – действие) – неадекватный и биологически нецелесообразный ответ организма или его систем на воздействие обычных или чрезвычайных раздражителей. Например, кратковременное повышение АД после нервного напряжения или понижение уровня сахара в крови в связи с введением больших доз инсулина.

Патологические реакции по своим характеристикам выходят за границы фило- и онтогенетически обусловленной нормы реагирования, свойственной данному организму. Они являются либо следствием, либо проявлением нарушенной реактивности организма. В одних случаях они могут носить качественный характер в виде извращенных, парадоксальных ответов на определенное воздействие или неадекватных по интенсивности и продолжительности реакций. Например: аллергические реакции и неадекватные психоэмоциональные и поведенческие реакции.

Патологические рефлексy (патологические рефлексорные реакции) возникают на почве структурно-функциональных нарушений деятельности различных отделов нервной системы. Речь идет о необычных двигательных рефлексорных реакциях – рефлексax Бабинского, Россолимо, сосательном рефлексe у взрослых, появляющихся при поражениях пирамидного пути.

Патологические рефлексy могут быть условными и безусловными. Безусловные возникают, например, при умеренном болевом раздражении рефлексогенных зон – резкий и длительный спазм артериол почечных клубочков; парадоксальные формы секреции желудочного сока; извращенные сосудистые реакции на температурные воздействия.

Условные патологические рефлексy возникают на основе временных связей между патогенным и индифферентным раздражителем, причем последний нередко носит ситуационный характер (условнорефлексорный коронарospазм, бронхospазм, тахикардия, зубная боль и др.).

Патологические реакции имеют различные патогенетические механизмы. Наиболее полно раскрыта природа аллергических реакций, патологических соматических рефлексов при органических поражениях ЦНС.

Менее изучены патогенетические механизмы вегетативных, соматических и поведенческих реакций при неврозах, психозax. В большинстве случаев их механизмы описываются на уровне таких общих категорий, как парабриоз, патологическая доминанта, застойный очаг возбуждения.

Парабриоз – это состояние возбудимой ткани, возникающее под влиянием сильных раздражителей и характеризующееся нарушением возбуди-

мости и проводимости. Этот термин был введен в 1901 году выдающимся русским физиологом Н. Е. Введенским. Он развивается при действии на возбудимые ткани различных раздражителей: ядов, лекарств в больших дозах, электрических, механических стимулов.

Доминанта (лат. *dominans* – господствующий) – очаг возбуждения в ЦНС, направляющий целостную деятельность организма в данный момент при данных условиях. Это особое состояние нервных центров, характеризующееся повышенной возбудимостью, стойкостью и инерцией возникающего процесса возбуждения, способностью удерживать и продолжать раз начавшееся возбуждение.

Появление «застойного» очага возбуждения в результате повторяющихся отрицательных эмоциональных воздействий может являться причиной возникновения таких заболеваний, как гипертоническая и язвенная болезнь, стенокардия и др.

Биологическое значение патологических реакций для организма различно:

а) в одних случаях патологические реакции представляют собой индифферентный для организма симптом заболевания (рефлекс Бабинского, рефлекс Россолимо);

б) в других случаях они являются существенным компонентом возникшей патологии (например, сыпь, зуд, отек при аллергических реакциях; неадекватные поведенческие реакции при неврозах и психозах);

в) иногда они могут выступать в качестве решающего патогенетического фактора (например, коронарospазм на почве гастрокардиального рефлекса).

Следует помнить и о том, что одна и та же реакция в одних случаях представляет собой приспособительный, биологически целесообразный акт, а в других – патологическую реакцию:

- рвота при попадании в желудок недоброкачественной пищи;
- это защитная реакция;

– рвота, возникшая по механизму условного рефлекса при виде, запахе или попытке съесть пищу в связи с ранее имевшем место перееданием, должна расцениваться как патологическая реакция.

Вредными могут оказаться защитно-приспособительные по своей природе реакции в связи с их чрезмерной выраженностью (гиперсекреция катехоламинов и глюкокортикоидов при стрессе).

Патологический процесс – закономерно возникающая в организме последовательность реакций на повреждающее действие патогенного фактора. Один и тот же патологический процесс может быть вызван различными этиологическими факторами и являться компонентом различных заболеваний, сохраняя при этом свои существенные отличительные черты. Например, воспаление может быть вызвано действием механических, физических, химических, биологических факторов. С учетом природы этиологического фактора, условий и реактивности организма воспаление отличается большим разнообразием, однако, несмотря на это, во всех случаях воспаление остается целостной, стандартной сосудисто-мезенхимальной реакцией на повреждение тканевых структур и включает альтерацию, нарушение микроциркуляции, экссудацию с эмиграцией, повышение сосудистой проницаемости, фагоцитоз и пролиферацию.

Примерами патологических процессов являются воспаление легочной ткани при пневмонии, гипоксия при облитерирующем эндартериите, воспаление сердечной мышцы при инфаркте миокарда, лихорадка при брюшном тифе т. д.

Совокупность патологических процессов определяет *патогенез заболеваний*. Но болезнь не является простой суммой патологических процессов. Крупозная пневмония – это не сумма таких патологических процессов, как воспаление, лихорадка, гипоксия, ацидоз. Лишь во взаимосвязи всех этих компонентов и внутреннем их единстве заключается конкретное содержание и их нозологическая определенность. Характерные особенности патологических процессов:

1. Патологические процессы могут выступать в качестве раннего этапа развития болезни (отложение холестерина как проявление нарушенного

липидного обмена, тромбоз коронарных артерий как проявление нарушенной микроциркуляции – инфаркт миокарда).

2. Патологические процессы на определенной стадии развития могут приобретать новые качества – качества болезни как нозологической формы: отложение холестерина в коронарных сосудах – ИБС, хотя это условно и трудно порой разграничить патологический процесс и болезнь.

3. Некоторые болезни по существу представляют собой патологический процесс – горная и высотная болезнь, декомпрессионная болезнь.

4. Патологические процессы имеют различную природу и разное биологическое значение:

а) одни из них являются прямым следствием действия этиологического фактора и проявлением вызванного ими повреждения (гипоксия);

б) другие типовые патологические процессы выработались в процессе эволюции как биологически полезные реакции организма на вызванное патогенным фактором повреждения (воспаление, лихорадка, тромбоз), но при определенных обстоятельствах они могут оказать и губительное влияние.

Патологическое состояние – это стойкое отклонение структуры и функции органа (ткани) от нормы, имеющее биологически отрицательное значение для организма; нарушения, мало меняющиеся во времени. Патологические состояния могут быть генетически детерминированы (полидактилия, дефект верхней губы и твердого неба и др.) и могут быть следствием ранее перенесенного заболевания или патологического процесса: последствия травм – рубцы, утрата конечности, анкилозы, хромота, ложные суставы; туберкулез позвоночника – горб; рахит – деформация скелета.

Примерами патологических состояний являются также культя (после ампутации конечности), рубцовые изменения тканей после термического ожога, атрофия альвеолярных отростков челюсти в связи с удалением или выпадением зубов, приобретенный дефект клапанного аппарата сердца.

Обычно патологические состояния не содержат непосредственных предпосылок к заметной динамике и подвергаются в основном возрастным изменениям: снижение остроты зрения, слуха, атрофия мышц, выпадение

зубов. Вместе с тем, патологическое состояние может привести к возникновению вторичных более или менее развивающихся патологических процессов или болезней. Например, удаление или выпадение зубов вызывает атрофию альвеолярных отростков челюсти и приводит к нарушению пищеварения; стойкое рубцовое сужение пищевода вызывает значительные нарушения пищеварения.

Иногда под влиянием различных дополнительных воздействий патологическое состояние может перейти в быстро развивающийся патологический процесс: родимое пятно после многократного облучения УФ-лучами превращается в меланосаркому (злокачественную опухоль).

Основные формы возникновения и течения болезни. Исходы болезни. Механизмы выздоровления.

В природе существует огромное многообразие форм возникновения, течения и исхода заболеваний. Это зависит от характера причины, длительности действия патогенного фактора, локализации, реактивности организма на данный момент, что и создает неповторимость заболеваний. Однако имеется и определенная общность, типичность в возникновении, течении и исходе болезней.

Наиболее общие формы возникновения заболеваний:

1. Острое (внезапное) без скрытого периода и с инкубационным периодом, что характерно для действия ионизирующей радиации, инфекций, химических факторов.

2. Постепенное (хроническое), характерное для болезней обмена веществ (подагра), эндокринных заболеваний (сахарный диабет, микседема и др.).

Формы течения заболеваний:

1. Ациклическое или прямолинейное, характеризующееся интенсивным нарастанием сдвигов.

2. Циклическое, протекающее в несколько стадий. Циклически протекают лучевая болезнь, инфекционные заболевания. Выделяют следующие периоды:

- латентный,
- продромальный период (неспецифические симптомы),
- разгар болезни,
- период выздоровления.

Течение заболеваний может быть типическим и атипическим. Типическим считается заболевание в том случае, если обнаруживаются симптомы, характерные для данной нозологической формы. Атипическое течение характеризуется отклонением от обычного течения и может проявляться в виде стертой формы (с невыраженной или слабо выраженной симптоматикой), abortивной (с укороченным течением, быстрым исчезновением всех болезненных проявлений и внезапным выздоровлением). *Молниеносные формы* характеризуются быстро нарастающим и тяжелым течением заболевания.

Рецидивирующее течение заболевания. Рецидив (лат. *recidivus* – возобновляющийся) – возобновление или усугубление проявлений болезни после их временного исчезновения, ослабления или приостановки болезненного процесса (ремиссии). Рецидивирующее течение характерно для некоторых инфекционных заболеваний: брюшной и возвратный тиф, малярия, бруцеллез, а также наблюдается и при таких соматических заболеваниях как подагра, ревматизм, язвенная болезнь желудка, шизофрения и др. Симптомы рецидива могут повторять первичную картину болезни, но могут и отличаться по своим проявлениям.

Рецидивирующее течение болезни предполагает наличие *ремиссий* (от лат. *remissio* – уменьшение, ослабление) – временное улучшение состояния больного, связанное с замедлением или прекращением прогрессирования болезни, частичным обратным развитием. Клинически это выражается временным ослаблением или исчезновением видимых проявлений болезни. Ремиссия является в ряде случаев характерным этапом болезни, но отнюдь не выздоровлением, так как вновь сменяется рецидивом, т. е. обострением патологии.

Латентное течение – внешне не проявляющееся течение заболевания (малярия).

Если к основному заболеванию присоединяется другой патологический процесс или другое заболевание, не обязательные для данной болезни, но возникшие в связи с ним, то говорят об *осложнении* (корь – воспаление легких).

Обострение – стадия течения хронического заболевания, характеризующаяся усилением имеющихся симптомов или появлением новых. Возможен также переход острого заболевания в хроническое.

По продолжительности течения заболевания различают:

- острое (до 2 недель),
- подострое (от 2 до 6 недель),
- хроническое (свыше 6-8 недель).

Окончание заболевания может быть двояким:

1. Критическим – резкое изменение течения заболевания (как правило, к лучшему). Например, при инфекционном заболевании может внезапно нормализоваться температура тела, что сопровождается усиленным потоотделением, слабостью и сонливостью (возможен коллапс – острая сосудистая недостаточность).

2. Литическим – медленное исчезновение симптомов заболевания.

Возможно три *исхода болезней*:

- а) полное выздоровление,
- б) неполное выздоровление или переход в патологическое состояние,
- в) смерть.

Выздоровление – один из исходов болезни, заключающийся в восстановлении нормальной жизнедеятельности организма после болезни. О выздоровлении судят по морфологическим, функциональным и социальным критериям. Ведущими являются функциональные и социальные критерии. Когда нет морфологического и функционального восстановления, то очень важна социальная реабилитация. Следует помнить о том, что выздоровление не является возвратом к исходному состоянию (аппендэктомия).

Полное выздоровление характеризуется практически полным восстановлением нарушенных во время болезни функций организма, приспособительных возможностей и трудоспособности.

Неполное выздоровление или переход в патологическое состояние – это исход патологического процесса или болезни, это устойчивый малодинамичный процесс. Неполное выздоровление характеризуется неполным восстановлением нарушенных во время болезни функций, с ограничением приспособительных возможностей организма и трудоспособности.

Смерть – это самый неблагоприятный исход заболевания. Она может быть естественной (физиологическая от дряхлости, старения) и преждевременной, которая может быть насильственной (убийство) и от заболевания. Кроме того, выделяют смерть мозговую (внезапная гибель головного мозга на фоне всех здоровых органов, поддерживаемых искусственной вентиляцией легких) и соматическую, наступающую в результате необратимого, несовместимого с жизнью поражения какого-либо органа, органов или систем. Она чаще встречается при хронических заболеваниях, когда одновременно, но медленно погибают кора головного мозга и внутренние органы.

1.2. Терминальные состояния, их характеристика.

Биологическая смерть

Терминальные состояния, их характеристика.

Прекращение жизненных функций происходит постепенно и динамичность этого процесса позволяет выделить несколько фаз, наблюдаемых при умирании организма: преагонию, агонию, клиническую и биологическую смерть.

Преагония, агония и клиническая смерть относятся к терминальным (конечным) состояниям. Характерной особенностью терминальных состояний является неспособность умирающего организма без помощи извне самостоятельно выйти из них. Если даже этиологический фактор, их вызвавший, уже не действует (например, при потере 30 % массы крови и остановке кровотечения организм выживает самостоятельно, а при потере 50 % – гибнет даже, если и остановлено кровотечение).

Терминальное состояние – это обратимое угасание функций организма, предшествующее биологической смерти, когда комплекс защитно-

компенсаторных механизмов оказывается недостаточным, чтобы устранить последствия действия патогенного фактора на организм.

Преагония (преагональное состояние) – терминальное состояние, предшествующее агонии, характеризующееся развитием торможения в высших отделах центральной нервной системы и проявляющееся сумеречным помрачением сознания, иногда с возбуждением бульбарных центров. Сознание, как правило, сохранено, хотя может быть затемнено, спутано; отмечается снижение рефлекторной деятельности, но глазные рефлексы живые. Артериальное давление снижено, пульс на периферических артериях очень слабого наполнения или совсем не определяется. Дыхание вследствие нарастающей циркуляторной гипоксии и накоплении углекислоты, стимулирующей дыхательный центр, резко учащается. Затем тахикардия и тахипноэ сменяются брадикардией и брадипноэ.

Прогрессирует угнетение сознания, электрической активности мозга и рефлекторной деятельности. Нарастает глубина гипоксии во всех органах и тканях, с чем и связан цианоз и бледность кожных покровов. Организм продолжает поддерживать энергетический обмен за счет реакций, идущих с потреблением кислорода – преобладает аэробный обмен. Указанные проявления напоминают симптомы шока III и IV степени.

Преагональное состояние заканчивается терминальной паузой (прекращение дыхания и резкое замедление сердечной деятельности вплоть до временной асистолии). Апноэ носит временный характер и может продолжаться от нескольких секунд до 3-4 минут. Полагают, что при нарастающей гипоксии головного мозга может резко усиливаться активность блуждающего нерва – отсюда апноэ. Терминальная пауза может и отсутствовать (при поражении электрическим током). Отчетливо выражена терминальная пауза при умирании от кровопотери и асфиксии. После терминальной паузы наступает агония.

Агония (agonia; греч. борьба) – терминальное состояние, предшествующее клинической смерти и характеризующееся глубоким нарушением функций высших отделов мозга, особенно коры полушарий большого мозга, с одновременным возбуждением продолговатого мозга. Развивается по-

сле терминальной паузы. Сознание отсутствует (иногда кратковременно проясняется), исчезают глазные рефлексy и реакция на внешние раздражители. Происходит расслабление сфинктеров, наблюдается непроизвольное выделение кала и мочи.

Главным признаком агонии служит появление после терминальной паузы первого самостоятельного вдоха. Дыхание вначале слабое, затем усиливается по глубине и достигнув максимума, постепенно вновь ослабевает и прекращается совсем. В дыхании участвует вспомогательная мускулатура – мышцы шеи и лица, т. е. появляется «гаспинг»-дыхание (англ. gasping – конвульсивный, спазматический). «Гаспинг»-дыхание – это патологическое дыхание, характеризующееся редкими, короткими и глубокими судорожными дыхательными движениями. Последние агональные вдохи напоминают акт глотания. Агональное дыхание неэффективно – альвеолярная вентиляция при нем не превышает 20 % должного значения.

Подобная закономерность отмечается как в отношении сердечной деятельности, так и параметров гемодинамики – т. е. после брадикардии и даже временной асистолии и значительного снижения артериального давления на фоне развивающейся агонии оно вновь несколько повышается (до 30-40 мм рт. ст.) вследствие возобновления и усиления сердечных сокращений. Однако, эти проявления усиления жизнедеятельности организма часто оказываются кратковременными и быстро угасают. В некоторых случаях подобные «вспышки» усиления жизнедеятельности могут неоднократно повторяться, а период агонии растягиваться на продолжительное время (до нескольких часов).

В тех случаях, когда терминальная пауза отсутствует, ритмическое дыхание преагонального периода постепенно переходит в агональное. Появление агонального дыхания – свидетельство выраженной гипоксии головного мозга и связано с выпадением тормозящего влияния коры на подкорковые центры, межучный и ствовой отделы мозга. Эти отделы растормаживаются, что и приводит к временной активации жизненно важных функций.

Во время агонии резко изменяется обмен веществ, процессы катаболизма преобладают над синтезом, уменьшается количество гликогена в органах и тканях, резко усиливается гликолиз и повышается содержание молочной кислоты в органах и тканях, резко усилен распад макроэргических фосфатов и повышен уровень неорганического фосфата. Со стороны органов чувств раньше всего угасает обоняние, затем вкус и зрение. Снижается температура тела – гипотермия.

Агония как реакция умирающего организма носит компенсаторный характер и направлена на поддержание жизни, но бесконечно она не может продолжаться. На последних этапах агонии развивается парез сосудов, артериальное давление снижается почти до нуля, тоны сердца глухие или не прослушиваются. Определяется только каротидный пульс. Характерен вид больного: «лицо Гиппократа» – «ввалившиеся глаза и щеки», заостренный нос, серо-землистый цвет лица, помутнение роговицы, расширение зрачка. Затем агония переходит в клиническую смерть.

Клиническая смерть (mors clinicalis) – терминальное состояние, наступающее после прекращения сердечной деятельности и дыхания и продолжающееся до наступления необратимых изменений в высших отделах центральной нервной системы. Во время клинической смерти внешние признаки жизни (сознание, рефлексы, дыхание, сердечные сокращения) отсутствуют, но организм как целое еще не умер, в его тканях сохраняются энергетические субстраты и продолжаются метаболические процессы, поэтому при определенных воздействиях (речь идет о реанимационных пособиях) можно восстановить как исходный уровень, так и направленность метаболических процессов, а значит восстановить все функции организма.

Продолжительность клинической смерти определяется временем, которое переживает кора головного мозга при прекращении кровообращения и дыхания. Умеренная деструкция нейронов, синапсов начинается с момента клинической смерти, но даже спустя еще 5-6 мин клинической смерти эти повреждения остаются обратимыми. Это объясняется высокой пластичностью ЦНС – функции погибших клеток берут на себя другие клетки, сохранившие жизнеспособность.

Мировая клиническая практика свидетельствует о том, что в обычных условиях продолжительность клинической смерти у человека не превышает 3-4 мин, максимум – 5-6 мин. У животных она иногда доходит до 10-12 мин. Длительность клинической смерти в каждом конкретном случае зависит от ряда условий: продолжительности умирания, возраста, температуры окружающей среды, видовых особенностей организма, степени активности процессов возбуждения во время умирания.

Например, удлинение преагонального периода и агонии при тяжелой и длительной гипотензии делает оживление практически невозможным даже через несколько секунд после прекращения сердечной деятельности. Это связано с максимальным использованием энергетических ресурсов и выраженными структурными нарушениями в ходе развития гипотензии.

Иная картина наблюдается при быстром умирании (электротравма, утопление, асфиксия, острая кровопотеря), особенно в условиях гипотермии, поскольку в органах и тканях не успевают развиться тяжелые необратимые изменения и продолжительность клинической смерти удлиняется.

Пожилые люди, пациенты с хронически текущими заболеваниями переживают клиническую смерть меньшей продолжительности, чем молодые, здоровые лица. На продолжительность клинической смерти влияют методы реанимации. Использование аппарата искусственного кровообращения позволяет оживлять организм и восстанавливать функции ЦНС и после 20 минут клинической смерти.

В процессе умирания и клинической смерти выявляются следующие изменения в организме:

1. Остановка дыхания, вследствие чего прекращается оксигенация крови, развивается гипоксемия и гиперкапния.
2. Асистолия или фибрилляция сердца.
3. Нарушение метаболизма, кислотно-основного состояния, накопление в тканях и крови недоокисленных продуктов и углекислоты с развитием газового и негазового ацидоза.

4. Прекращается деятельность ЦНС. Это происходит через стадию возбуждения, затем сознание угнетается, развивается глубокая кома, исчезают рефлексы и биоэлектрическая активность мозга.

5. Угасают функции всех внутренних органов.

Биологическая смерть – необратимое прекращение жизнедеятельности организма, являющееся неизбежной заключительной стадией его индивидуального существования. Трудami профессора Томского университета А. А. Кулябко (1866-1930) показана возможность восстановления функций отдельных органов (сердца, например) после смерти организма как единого целого. К абсолютным признакам биологической смерти относятся:

1. Трупное охлаждение – процесс понижения температуры трупа до уровня температуры окружающей среды.

2. Появление на коже трупных пятен. Они образуются в результате посмертного стекания крови в нижележащие отделы, переполнения и расширения сосудов кожи и пропитывания кровью окружающих сосудов тканей.

3. Трупное окоченение – процесс посмертного уплотнения скелетных мышц и гладкой мускулатуры внутренних органов.

4. Трупное разложение – процесс разрушения органов и тканей трупа под действием собственных протеолитических ферментов и ферментов, вырабатываемых микроорганизмами.

Определить точно время перехода клинической смерти в биологическую очень трудно, однако это очень важно, поскольку связано с необходимостью проведения реанимационных мероприятий или их ненужностью.

1.3. Этиология: термин, определение понятие, классификация.

Роль причины и условий в возникновении, развитии и преодолении болезней.

Теоретическое и практическое значение изучения этиологии.

Этиология: термин, определение понятия.

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

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

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

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

Характеристика и классификация причинных факторов и условий.

Под *причиной* или *этиологическим фактором* понимают такой предмет или явление, которые, непосредственно воздействуя на организм, вызывают при определенных условиях то или иное следствие, т. е. болезнь и сообщают ей специфические черты.

Классификация причин (принципы).

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

а) внешние или экзогенные (5 групп);

б) внутренние, или эндогенные.

Внешние (экзогенные) этиологические факторы:

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

– физические – воздействие различных видов энергии:

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

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

– биологические – вирусы, бактерии, гельминты;

– психогенные-точкой приложения этих факторов является кора головного мозга. Они вызывают *ятрогенные заболевания* (iatros – врач; gennaо – создавать). Эти заболевания развиваются вследствие неправильного поведения медицинских работников («исчезла печень» вместо того, чтобы сказать «печень сократилась до нормальных размеров»; «не сердце, а тряпка» вместо «слабые, вялые сокращения сердца» и т. д.). Иногда неправильное поведение медработников ухудшает течение имеющегося заболевания.

К «внутренним» относят наследственные и конституциональные факторы. Слово внутренние берут в кавычки, ибо в конечном итоге – это также внешние факторы. Например, основная причина болезни – радиация – подействовала на организм предков в далеком прошлом, вызвала изменения в генетическом аппарате (мутацию) и эти изменения передавались из поколения в поколение и каждый новый индивидуум оказывался больным уже вне зависимости от этой причины, так как по наследству передается мутантный ген (ген гемофилии, альбинизма, дальтонизма и др.), возникший под влиянием внешних воздействий у предков.

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

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

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

– индифферентные – факторы, которые у большинства людей не вызывают заболеваний, но у некоторых при определенных условиях могут стать причиной заболевания. К ним относятся аллергены: пыльца растений, цветов, домашняя и производственная пыль, некоторые антибиотики (пенициллин). Действие некоторых индифферентных факторов реализуется по механизму условного рефлекса. Эти индифферентные по всем своим параметрам воздействия чаще всего информационной природы ранее сочетались с действием на организм какого-либо патогенного фактора, а после нескольких таких сочетаний по механизму условного рефлекса такие воздействия могут сами стать патогенными. Аналогичный механизм лежит в основе тошноты при виде или попытке употребления пищи, однажды вызвавшей рвоту в связи с перееданием или ее недоброкачественностью. Подобный же механизм лежит в основе приступов бронхиальной астмы, стенокардии (в ответ на тревожную музыку, сочетавшуюся с приступами, а затем только на эту музыку).

Условие (лат. – *conditio*) – это такой фактор, обстоятельство или их комплекс, которые воздействуя на организм, сами по себе вызвать заболевание не могут, но они влияют на возникновение, развитие и течение заболевания. Например, микобактерии туберкулеза вызывают заболевание не у всех людей, а лишь при наличии неблагоприятных условий. Условия по происхождению делят на внешние и внутренние, а по влиянию на организм – на благоприятные и неблагоприятные.

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

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

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

Внутренние условия могут формироваться во внеутробной жизни (например, снижение устойчивости организма после перенесенной кори, пневмонии, дифтерии), действовать на организм плода во время внутриутробной жизни (алкоголизм, курение, наркомания у матери во время беременности), а также иметь наследственный характер (например, предрасположенность к психическим заболеваниям, гипертонической болезни, сахарному диабету, подагре и др.).

Роль причинных факторов и условий в возникновении, развитии и преодолении заболеваний.

Роль причинного фактора в возникновении заболевания:

а) причинный фактор необходим. Всякое заболевание имеет свою причину, без нее болезнь не может возникнуть ни при каких условиях. Как бы ни был ослаблен организм предшествующими заболеваниями, но без проникновения в организм возбудителя дизентерии она не возникнет. Лучевая болезнь возникает только при воздействии на организм ионизирующей радиации;

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

в) причина действует непосредственно на организм, вызывая то или иное следствие – заболевание, патологический процесс, патологическое состояние. Однако патогенное действие большинства причин реализуется не прямо, а опосредованно через взаимодействие с физиологическими системами организма, стремящимися сохранить постоянство внутренней среды организма – гомеостаз;

г) причинный фактор обуславливает основные специфические черты заболевания (клинические проявления вирусного гепатита существенно отличаются, точнее, абсолютно не похожи на клинические проявления стенокардии, эпилепсии, пневмонии и т. д.).

Роль условий в возникновении заболеваний.

Условия как и причины необходимы для возникновения заболевания, однако ни одно из них не является абсолютно необходимым. Далее, условия широко взаимозаменяемы; характер влияния условий на организм различен. Одни условия могут действовать на организм непосредственно (хорошее питание непосредственно повышает резистентность, устойчивость организма), а другие – опосредованно (солнечные лучи снижают вирулентность микобактерий туберкулеза и способствуют выздоровлению организма – опосредованное влияние).

Если причинный фактор обуславливает специфические черты болезни, то условия влияют по-разному:

а) внешние условия действуют в рамках только данного заболевания, отягощая заболевание или ослабляя организм;

б) внутренние условия могут влиять на специфические проявления болезни (в зависимости от внутренних условий стрептококки в одних случаях вызывают фурункул, в других – сепсис, в третьих – ревматизм).

Роль причин в развитии заболевания двоякая:

В одних случаях причинный фактор играет существенную роль в развитие заболевания мало зависит или совсем не зависит от условий, в которых он действует. Болезнь существует до тех пор, пока в организме находится причинный фактор. Например, глистная инвазия; после дегельминтизации наступает выздоровление. Это же относится и к инфекционным

заболеваниям. Например, вирус запускает патологический процесс и на всем протяжении заболевания играет важную роль в его прогрессировании и обострении.

Этиологический фактор действует короткое время, тысячные доли секунды (пуля, взрыв, молния, очень высокая температура, радиация и т. п.). Болезнь развивается на основе смены причинно-следственных отношений.

Роль условий в развитии заболеваний также двоякая:

Развитие заболевания мало зависит от условий, что отмечается при действии чрезвычайных этиологических факторов.

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

Взаимоотношения между причиной и условиями могут складываться так, что условия нейтрализуют причину и тогда, например, носитель туберкулезной палочки годами может оставаться практически здоровым человеком или, например, мощная система иммунного надзора уничтожает опухолевые клетки, перманентно появляющиеся в организме вследствие дефекта генетического аппарата, и человек остается здоровым.

Однако условия окружающей и внутренней среды могут явиться решающим фактором в развитии болезни – вследствие активации аутоинфекции возможно развитие в послеоперационном периоде пневмонии; при переутомлении, нарушении диеты, отрицательных эмоциях нередко наблюдается обострение хронически протекающих патологических процессов.

Роль причин в исходе заболевания.

В зависимости от количественной и качественной характеристики причинного фактора (температура, доза радиации, количество яда и его токсичность, величина атмосферного давления) он может играть большую или меньшую роль в исходе заболевания. Если причина вызывает значительные морфо-функциональные сдвиги, подавляет защитные силы организма (компенсаторные реакции), то этот причинный фактор обуславлива-

ет неблагоприятный исход заболевания (механическая травма, травматический шок, массивная кровопотеря и гибель организма). Если причина действует не столь значительно, мобилизуются защитные силы организма и включаются механизмы компенсации, то наступает выздоровление организма.

Роль условий в исходе заболевания.

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

Теоретическое и практическое значение изучения общей этиологии.

Значение изучения общей этиологии для теории.

Учение об общей этиологии:

1. Формирует у врача научное мировоззрение.

2. Подтверждает принцип детерминизма, согласно которому все явления природы и общества, в том числе и болезни, причинно обусловлены. Причина порождает следствие, следствие становится причиной последующих изменений, благодаря чему идет развитие болезни. Знание этиологии формирует правильное понимание сущности болезни.

3. Зная причину заболевания, его можно воспроизводить в эксперименте, изучать патогенез, апробировать новые лекарственные препараты.

Значение изучения общей этиологии для практической медицины:

– для диагностики: если у больного обнаружены микобактерии туберкулеза в мокроте (при кашле) – диагностируют туберкулез легких. При обнаружении в испражнениях возбудителя брюшного тифа и при соответствующей клинической картине диагностируется брюшной тиф; при отсутствии соответствующей клиники можно думать о носительстве;

– для лечения: клиническая практика показывает, что именно этиологическое лечение является особенно эффективным, поскольку обеспечивает полное выздоровление больного. Успехи в лечении инфекционных заболеваний связаны, с одной стороны, с открытием возбудителя, т. е. этио-

логии, а с другой – с созданием эффективных антибиотиков. И, наоборот, отсутствие четких сведений об этиологии атеросклероза, гипертонической болезни, опухолей и т. д. является главной причиной того, что лечение их пока ограничивается воздействием на то или иное отдельное звено патологического процесса;

– для профилактики. Зная причину болезни, легче предупредить воздействие этого этиологического фактора на организм. Например, вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) вызывает СПИД. Для предупреждения возникновения этого заболевания необходимы тщательная стерилизация инструментария, использование разовых шприцев, работа в резиновых перчатках, следует избегать случайных половых связей и т. д.;

– для прогноза. Больной жалуется на боли в животе, что может быть при брюшном тифе, аппендиците, холере и т. д. Поставив правильно диагноз на основании знания этиологии, легко прогнозировать: летальность при брюшном тифе достигает 2 %, аппендиците – 2-3 %, а при холере – очень высокая.

1.4. Общий патогенез: термин, определение понятия, классификация.

Повреждение как начальное звено патогенеза.

Уровни повреждения и их проявление

Термин «патогенез» происходит от двух слов: греч. *pathos* – страдание (по Аристотелю, *pathos* – повреждение) и *genesis* – происхождение, развитие. Патогенез – это учение о механизмах развития, течения и исхода болезней, патологических процессов и патологических состояний. Изучая патогенез, мы отвечаем на вопрос: как, каким образом возникло заболевание, т. е. выясняем механизмы развития болезни и имеем дело преимущественно с внутренними факторами.

Наиболее полно отражает содержание понятия «патогенез» следующее определение. *Патогенез* – это совокупность механизмов, включающихся в организме при действии на него вредоносных (патогенных) факторов и проявляющихся в динамическом стереотипном развертывании ря-

да функциональных, биохимических и морфологических реакций организма, обуславливающих возникновение, развитие и исход заболевания.

Объем понятия раскрывается через классификацию патогенеза. По широте охвата изучаемых вопросов различают:

а) *частный патогенез*, который изучает механизмы отдельных патологических реакций, процессов, состояний и заболеваний (нозологических единиц). Частный патогенез изучают клиницисты, раскрывая механизм конкретных заболеваний у конкретных больных (например, патогенез сахарного диабета, пневмонии, язвенной болезни желудка и т. д.). Частный патогенез относится к конкретным нозологическим формам.

б) *общий патогенез* предполагает изучение механизмов, наиболее общих закономерностей, лежащих в основе типовых патологических процессов или отдельных категорий болезней (наследственных, онкологических, инфекционных, эндокринных и т. д.). Общий патогенез занимается изучением механизмов, приводящих к функциональной недостаточности какого-либо органа или системы. Например, общий патогенез изучает механизмы развития сердечной недостаточности у больных с патологией сердечно-сосудистой системы: при пороках сердца, инфаркте миокарда, ишемической болезни сердца, заболеваниях легких с легочной гипертензией.

Общий и частный патогенез тесно связаны друг с другом, так как вскрытие и обобщение общих закономерностей возможно только на основе анализа частных форм патологии, а созданное на этой основе учение об общем патогенезе используется при раскрытии механизмов конкретных заболеваний и индивидуальных форм их течения.

Изучение патогенеза сводится к изучению так называемых *патогенетических факторов*, т. е. тех изменений в организме, которые возникают в ответ на воздействие этиологического фактора и в дальнейшем играют роль причины в развитии болезни. Патогенетический фактор вызывает появление новых расстройств жизнедеятельности в развитии патологического процесса, болезни.

Повреждение как начальное звено патогенеза. Уровни повреждения и их проявление.

Пусковым механизмом (звеном) любого патологического процесса, заболевания является *повреждение*, возникающее под влиянием вредоносного фактора.

Повреждения могут быть:

- первичными; они обусловлены непосредственным действием патогенного фактора на организм – это повреждения на молекулярном уровне,
- вторичными; они являются следствием влияния первичных повреждений на ткани и органы, сопровождаются выделением биологически активных веществ (БАВ), протеолизом, ацидозом, гипоксией, нарушением микроциркуляции, микротромбозом и т. д.

Характер повреждения зависит от природы раздражителя (патогенного фактора), видовых и индивидуальных свойств живого организма. Уровни повреждения могут быть различными: на молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном. Один и тот же раздражитель может вызвать повреждения на самых различных уровнях.

Одновременно с повреждением включаются защитно-компенсаторные процессы на тех же самых уровнях – молекулярном, клеточном, тканевом, органном и организменном.

Повреждения на молекулярном уровне носят локальный характер и проявляются разрывом молекул, внутримолекулярными перестройками, что приводит к появлению отдельных ионов, радикалов, образованию новых молекул и новых веществ, оказывающих патогенное действие на организм. Межмолекулярные перестройки способствуют появлению веществ с новыми антигенными свойствами. Но одновременно с повреждением включаются и защитно-компенсаторные процессы на молекулярном уровне.

Например, при наследственных заболеваниях первичное повреждение локализуется в генетическом аппарате на молекулярном уровне. Эта генная мутация вызывает нарушение синтеза белков, ферментов, что влияет на обменные процессы в организме, обуславливает нарушение структуры

и функции органов и систем. При таких повреждениях включаются и защитно-компенсаторные процессы, которые приводят к репарации генетического аппарата. При соматических мутациях, например, в процессе онкогенеза, большую роль играет клеточное звено иммунитета, обеспечивающее лизис мутантных клеток.

Повреждения на клеточном уровне характеризуются структурными и метаболическими нарушениями, сопровождаются синтезом и секрецией биологически активных веществ: гистамина, серотонина, гепарина, брадикинина и др. Многие из них оказывают патогенное действие, повышая проницаемость сосудов микроциркуляторного русла, усиливая экстравазацию и как следствие – сгущение крови, нарастание ее вязкости, склонность к сладжированию и микротромбозу, т. е. нарушению микроциркуляции. Повреждения на клеточном уровне сопровождаются нарушением ферментативной активности: отмечается ингибирование ферментов цикла Кребса и активация гликолитических и лизосомальных ферментов, что вызывает нарушение обменных процессов в клетке.

При повреждении клетки, особенно в условиях гипоксии, образуется большое количество недоокисленных продуктов обмена, обуславливающих внутриклеточный ацидоз и нарушающих гомеостаз в целом. Структурные изменения клетки характеризуются нарушением внутриклеточных органелл. Следствием структурно-метаболических изменений может наступить перерождение клетки вплоть до ее гибели.

Однако образующиеся при повреждении или гибели клетки биологически активные вещества стимулируют процессы репаративной регенерации, что обеспечивает нейтрализацию действия этиологического фактора, а функция поврежденных и погибших клеток компенсируется за счет регенерации их новой популяции или гипертрофии оставшихся. В других случаях дефект, вызванный повреждением клеток, замещается соединительной тканью.

Повреждения на тканевом уровне характеризуются нарушением основных функциональных свойств, развитием патологического парабиоза, перерождением тканей. Нарушение основных функциональных свойств

сопровождается снижением функциональной подвижности, уменьшением функциональной лабильности.

Патологический парабиоз в отличие от физиологического не приводит к восстановлению исходного состояния ткани. Он протекает по тем же стадиям, что и физиологический, но при нем резко снижен уровень функциональной подвижности, отмечается ограничение функций, перерождение тканей (например, жировая дистрофия сердечной мышцы, печени, коллагенозы и др.).

Защитно-компенсаторные процессы на тканевом уровне проявляются включением ранее не функционировавших капилляров, образованием новых микрососудов, что улучшает трофику поврежденных тканей.

Повреждения на органном уровне характеризуются снижением, извращением или потерей специфических функций органа, уменьшением доли участия поврежденного органа в общих реакциях организма. Например, при инфаркте миокарда, клапанных пороках сердца нарушается функция сердца и доля его участия в адекватном гемодинамическом обеспечении функционирующих органов и систем. Компенсаторные реакции и процессы при этом формируются на уровне органа, системы и даже организма в целом, что приводит, например, к гипертрофии соответствующего отдела сердца, изменению его регуляции, что сказывается на гемодинамике – в итоге возникает компенсация нарушенных функций.

При первичном повреждении на системном или организменном уровне возникает генерализованное выпадение или ограничение той или иной функции, что особенно отчетливо наблюдается при заболеваниях ЦНС, эндокринных поражениях. При этом происходит сложная перестройка регуляторных процессов, обмена веществ, что в ряде случаев позволяет организму сохранить жизнь. К числу общих компенсаторных реакций, процессов при повреждении на системном или организменном уровне относятся воспаление, лихорадка и т. д. Компенсаторно-приспособительные реакции направлены на защиту и восстановление нарушенных функций.

Патогенное действие повреждающих факторов реализуется на уровне функционального элемента. *Функциональный элемент* по А. М. Чернух –

это микросистема, представляющая собой упорядоченный структурно-функциональный комплекс, составляющий интегральное целое, состоящий из клеточных и волокнистых образований органа, включающий все его ткани, на основе которого осуществляются обменные тканевые процессы. Более кратко это понятие звучит так: функциональный элемент – это совокупность паренхимы клетки, микроциркуляторной единицы, нервных волокон и соединительной ткани. Каждый функциональный элемент ткани состоит из:

- паренхимы клеток;
- артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров, венул, лимфатических капилляров, артериоло-венулярных анастомозов;
- нервных волокон с рецепторами;
- соединительной ткани.

Функциональный элемент осуществляет:

а) транскапиллярный обмен кислорода, углекислоты и продуктов метаболизма;

б) регуляцию системной и регионарной гемодинамики благодаря наличию в нем резистивных и емкостных сосудов, артериоло – венулярных шунтов и резервных (не функционирующих в определенный момент) капилляров.

Функциональные элементы участвуют в общих реакциях повреждения и защитных компенсаторных процессах за счет включения в работу резервных функциональных элементов ткани.

Причинно-следственные отношения в патогенезе. Ведущее звено патогенеза, «порочные круги». Местные и общие, специфические и неспецифические реакции в патогенезе.

Каждый патологический процесс, заболевание рассматривается как длинная цепь причинно-следственных отношений, которая распространяется по типу цепной реакции. Первичным звеном в этой длинной цепи является повреждение, возникающее под влиянием патогенного фактора, и которое становится причиной вторичного повреждения, вызывающего тре-

тичное и т. д. (Воздействие механического фактора – травма – кровопотеря – централизация кровообращения – гипоксия – ацидоз-токсемия, септицемия – и т. д.).

В этой сложной цепи причинно-следственных отношений всегда выделяют основное (синонимы: главное, ведущее) звено. Под *основным (главным) звеном патогенеза* понимают такое явление, которое определяет развитие процесса с характерными для него специфическими особенностями. Например, в основе артериальной гиперемии лежит расширение артериол (это главное звено), что обуславливает ускорение кровотока, покраснение, повышение температуры гиперемированного участка, увеличение его в объеме и повышение обмена веществ. Главным звеном патогенеза острой кровопотери является дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК), который обуславливает снижение артериального давления, централизацию кровообращения, шунтирование кровотока, ацидоз, гипоксию и т. д. При устранении главного звена наступает выздоровление.

Несвоевременное устранение главного звена приводит к нарушению гомеостаза и формированию порочных кругов патогенеза. Они возникают тогда, когда появившееся отклонение уровня функционирования органа или системы начинает поддерживать и усиливать себя в результате образования *положительной обратной связи*. Например, кровопотеря сопровождается патологическим депонированием крови – выходом ее жидкой части из сосудистого русла – дальнейшим нарастанием дефицита ОЦК – углублением артериальной гипотензии, которая через барорецепторы активирует симпатoadреналовую систему, что усиливает сужение сосудов и централизацию кровообращения – в конечном итоге, нарастает патологическое депонирование крови и дальнейшее уменьшение ОЦК; в результате этого патологический процесс прогрессирует.

Другой пример. При гипертонической болезни ускоряется развитие атеросклероза, что приводит к нарушению функции барорецепторов и понижению их чувствительности к изменениям АД и в результате этого АД стабильно держится на высоких цифрах. Сужение сосудов почек вызывает гипоксию и включение системы ренин – ангиотензин, что еще больше уси-

ливают спазм сосудов и повышает АД. Гиперсекреция альдостерона при гипоксии почек вызывает задержку натрия и гипернатриемию – раздражение осморцепторов – секреция АДГ – усиление реабсорбции воды в почечных канальцах – увеличение ОЦК и дальнейшее нарастание АД.

Образование порочных кругов утяжеляет течение заболевания. Своевременная диагностика начальных стадий образования порочных кругов, предупреждение их становления и устранение главного звена патогенеза – залог успешного лечения больного.

В сложной цепи причинно-следственных отношений выделяют местные и общие изменения. Вопрос о взаимоотношении местных и общих явлений в патогенезе болезни, патологического процесса остается достаточно сложным. В целостном организме абсолютно локальных процессов не бывает. В патологический процесс, болезнь вовлекается весь организм. Как известно, при любой патологии: пульпит, стоматит, локальный ожог, фурункул, аденома гипофиза – страдает весь организм. И тем не менее, значение локальных и общих явлений в патогенезе весьма вариабельно. Различают 4 варианта взаимосвязи местных и общих процессов в патогенезе:

1. Процесс начинается с *местного повреждения* органа или ткани в результате действия внешних или внутренних факторов, затем включаются адаптивные реакции, направленные на отграничение очага повреждения (например, воспаление – грануляционный вал, пиогенная капсула, барьерная функция лимфоузлов).

Участие общих реакций организма мобилизует локальные тканевые адаптивные механизмы, вследствие чего основные параметры гомеостаза (температура тела, количество лейкоцитов и лейкоцитарная формула, СОЭ, обмен веществ) существенно не меняются.

2. *Местный процесс* через рецепторы и поступление в кровь и лимфу БАВ вызывает развитие генерализованной реакции организма и определенные сдвиги параметров гомеостаза. Включаются приспособительные реакции, направленные на предупреждение развития общих патологических изменений в организме.

3. *Генерализация местного процесса* при его тяжелом течении отличается максимальной напряженностью адаптивных и защитных реакций и процессов, а также выраженностью патологических явлений на уровне организма. Возникает общая интоксикация организма, сепсис. Параметры гомеостаза могут выйти за рамки совместимых с жизнью изменений.

4. Локальные патологические изменения органов и систем могут развиваться *вторично на основе первично генерализованного процесса* (ионизирующее излучение – больше поражаются ткани, характеризующиеся интенсивной пролиферацией клеток; при отравлении сулемой преимущественно поражаются почки).

При развитии любой болезни, как правило, обнаруживаются неспецифические и специфические механизмы. Неспецифические механизмы определяются включением в патогенез типовых патологических процессов, которые характеризуются закономерным, стереотипным и генетически детерминированным развертыванием во времени различных процессов: воспаления, лихорадки, изменения микроциркуляции, тромбоза и др. , а также повышением проницаемости биомембран, генерацией активных форм кислорода и т. п.

Затем активируется система клеточного и гуморального иммунитета, обеспечивающая специфическую защиту и борьбу с чужеродным объектом, попавшим в организм. Однако, четкого разграничения специфических и неспецифических механизмов не существует.

Характеристика универсальных механизмов патогенеза. Роль патологических условных и безусловных рефлексов в патогенезе. Значение изучения патогенеза.

Патогенное действие этиологических факторов реализуется благодаря *трем механизмам патогенеза*: прямого, гуморального и нейрогенного (нервно-рефлекторного). *Прямое повреждающее действие* оказывают физические и механические факторы, обладающие большим запасом кинетической энергии, тепловой (ожоги), химической (ожоги).

Гуморальные механизмы патогенеза опосредуются жидкими средами организма: кровью, лимфой, межклеточной жидкостью. Особая роль этому механизму принадлежит в генерализации патологии (метастазирование, сепсис и т. д.).

Нейрогенный механизм патогенеза опосредуется через нервную систему вследствие нарушения регуляторных процессов.

Значение изучения патогенеза для теоретической и практической медицины.

Современное понимание сущности болезни является патогенетическим. Только изучая патогенез, можно понять сущность болезни и разработать на этой основе эффективные меры профилактики и лечения. Знание патогенеза позволяет правильно диагностировать, лечить, прогнозировать и предупреждать болезнь.

Значение изучения патогенеза для диагностики. При постановке диагноза могут быть использованы два подхода: этиологический и патогенетический.

Например, больной кашляет и в мокроте находят микобактерии туберкулеза – туберкулез легких (этиологический подход). Диагноз туберкулеза легких может быть поставлен и патогенетически: у больного длительно держится субфебрильная температура, лимфоцитоз и моноцитоз, положительные пробы Пирке и Манту, кашель, характерные рентгенологические изменения в легких.

Патогенетический подход в постановке диагноза применим в тех случаях, когда мы не знаем причину заболевания вообще или в данном случае. Выявив всю совокупность нарушений: полиурия, глюкозурия, гипергликемия, полидипсия, полифагия, – приходим к заключению, что у больного сахарный диабет.

Диагноз малярии можно поставить на основании обнаружения малярийного плазмодия (этиологический подход), а можно на основании клинических данных – повышение температуры через 1 день, озноб во время приступа, прострация и сонливость после приступа (патогенетический подход). В клинике в большинстве случаев диагноз ставится патогенетиче-

ски. Еще И. П. Павлов называл этиологию самым слабым звеном медицины (опухоли – причины?).

Значение изучения патогенеза для прогнозирования. На основании диагноза можно прогнозировать. Например, у больного чесотка – прогноз благоприятный; у другого – рак легкого – прогноз неблагоприятный. Но не всегда прогноз ставится на основании диагноза. Например, летальность при брюшном тифе составляет 2 %. Чтобы ответить, попадет ли данный больной в эти 2 %, необходимо провести дополнительные исследования: измерить температуру, провести биохимическое и морфологическое исследование периферической крови, записать ЭКГ и т. п. и только после этого можно прогнозировать. Таким образом, установление прогноза является прямой задачей патогенеза.

Значение изучения патогенеза для лечения. Изучение патогенеза позволяет правильно лечить больного, так как современные принципы и методы лечения опираются на представления о сущности болезни. Если патогенез вскрывает сущность болезни, то методы лечения обычно надежны. Современная терапия является, главным образом, патогенетической. Это хирургические и физиотерапевтические методы лечения (аппендэктомия, лечение глаукомы с помощью лазера и др.). Однако, это вовсе не означает, что этиологические принципы лечения теряют свою значимость. Там, где этиологическое лечение сохраняет свою роль, оно должно применяться (дегельминтизация при аскаридозе, энтеробиозе, геминтолепидозе и т. д.). Вместе с тем, имеется ряд заболеваний, где мы очень хорошо знаем причину (грипп), но не располагаем хорошими лекарственными препаратами. При разработке патогенетической терапии учитывают закономерности течения типовых патологических процессов и проводят их соответствующую коррекцию. Так при различных воспалительных заболеваниях широко используются тепловые и физиотерапевтические процедуры, вызывающие артериальную гиперемию и устраняющие явления венозной гиперемии, и стаза. При многих заболеваниях, в патогенезе которых большую роль играет кислородное голодание, используют различные методы кислородной терапии на фоне антиоксидантов, а также назначают антигипоксанты.

Знание патогенеза позволяет предупреждать заболевания. Зная причину, можно использовать совокупность мероприятий, предупреждающих контакт человека с этой причиной (уничтожение малярийных комаров, тщательная стерилизация инструментария и шприцов при вирусном гепатите, выявление в препаратах крови антител к ВИЧ-инфекции и т. д.). Если же организм закаливать, иммунизировать вакциной (например, полиомиелитной, коревой, дифтерийной и др.), то также можно предупредить возникновение заболевания, но это патогенетический подход к профилактике.

Общий адаптационный синдром. Роль гормональных механизмов в патогенезе неэндокринных заболеваний.

Стресс – универсальная неспецифическая нейро-гормональная реакция организма на повреждение или сигнал угрозы жизни или благополучия организма, проявляющееся в повышении резистентности организма.

Классификация стрессоров-агентов, вызывающих стресс:

1) все виды агентов, вызывающих такие экстремальные повреждения, как гипоксия, гипотермия, травма, лучевая энергия, отравление – т. е. все экстремальные агенты;

2) сигналы угрозы благополучию жизни организма, вызывающие отрицательные эмоциональные состояния – страх, душевный дискомфорт и другие – т. е. все отрицательно эмоциональные агенты.

Классификация видов стресса:

1. в зависимости от причины (стрессора):

а) биологический (физический) стресс, вызываемый экстремальными агентами,

б) эмоциональный стресс, вызываемый отрицательными эмоциями.

2. в зависимости от скорости включения и механизма:

а) срочный (немедленный) стресс – возникает моментально (секунды) – направлен на быстрый выход из опасной ситуации; механизм – возбуждение симпатико-адреналовой системы,

б) долговременный стресс – включается позднее (часы), направлен на длительное сопротивление стрессору; в основе механизма – включение в реакцию гормонов гипофиза и коры надпочечников.

Характеристика и патогенез срочного стресса. Срочный стресс – немедленная реакция организма, возникающая в ответ на экстремальные агенты, направленная на кратковременное повышение резистентности, механизм которой связан с активацией симпато-адреналовой системы.

Характеристика: описал Кеннон для вариантов жизни – убежать от опасности или устранить опасность физически (напасть) – это реакция битва-бегство; его суть – быстро предельно усилить мышечную и мозговую деятельность, путем активации систем кровообращения, дыхания.

Адреналин – формирует хаотичный стресс. Норадреналин – формирует срочный стресс через активацию мозговых структур. Однако, срочный стресс не в состоянии обеспечить долговременную адаптацию к стрессору – не хватает симпато-адреналовых ресурсов.

Патогенез срочного стресса:

а) запуск срочного стресса осуществляется через центры гипоталамуса с последующей активацией симпато-адреналовой системы и выбросом катехоламинов: адреналина (мозговая часть надпочечников) и норадреналина (мозговая часть надпочечников и медиатор симпатического возбуждения). Запуская стресс, эти гормоны действуют через усиление кровообращения и метаболизма;

б) механизм гемодинамического обеспечения стресса: тахикардия, увеличение минутного объема сердца, повышение артериального давления, ускорение кровотока, перераспределение крови к мозгу, мышцам, сердцу; усиление свертывания крови; усиление газообмена;

в) механизм метаболического обеспечения стресса:

– образование глюкозы и гликогена под влиянием гормона глюкагона
– гипергликемия в мозге, мышцах;

– усиление расщепления жирных кислот с освобождением энергии;

– усиление газообмена, расширение бронхов.

Характеристика и патогенез долговременного стресса – общего адаптационного синдрома (ОАС).

ОАС – это общая неспецифическая нейро-гормональная реакция организма в ответ на действие экстремальных агентов, направлена на долговременное повышение резистентности к ним, механизм которой связан с действием адаптивных гормонов гипофиза и коры надпочечников. Открыл и изучил Ганс Селье.

Стадии ОАС и их характеристика:

1. Первая стадия – тревоги (мобилизации), она подразделяется на две фазы: фаза шока и фаза протившока. В фазу шока возникает угроза всем жизненноважным функциям организма, при этом развиваются гипоксия, снижение артериального давления, гипотермия, гипогликемия; а организм оказывается подверженным повреждению и может погибнуть, если не включится механизм действия адаптивных гормонов.

В фазу протившока начинается активация надпочечников, выброс кортикостероидов, резистентность при этом нарастает и наступает вторая стадия ОАС.

2. Вторая стадия (резистентности) – уровень резистентности долгое время держится на высоком уровне, достаточном для сопротивления организма стрессору, и если стрессор прекращает действие, то резистентность возвращается к норме, организм выживает; при этом резистентность повышается неспецифически, т. е. ко всем возможным агентам.

Если стрессор силен и продолжает действовать, то возможно наступление третьей стадии.

3. Третья стадия (истощение) характеризуется всеми признаками, характерными для фазы шока, резистентность падает, организм подвержен повреждающему действию стрессоров вплоть до гибели.

Морфологическая триада при стрессе:

- а) инволюция тимико-лимфатического аппарата уменьшение в размерах тимуса, лимфоузлов, селезенки,
- б) кровоточащие язвы желудочно-кишечного тракта,
- в) гипертрофия надпочечников.

Гематологические изменения при стрессе:

а) лимфопения – лизис лимфоцитов и их уход в ткани; распад лимфоцитов обеспечивает выброс из них энергетических и пластических (РНК, ДНК, белок) субстанций, выход лимфоцитов в ткани – обеспечение иммунной защиты;

б) эозинопения – признак защиты, эозинофилы уходят в ткани, обеспечивают там разрушение гистамина и таким образом уменьшают повреждение в тканях;

в) нейтрофильный лейкоцитоз – выброс в циркуляцию из костного мозга имеющегося запаса нейтрофилов – этим обеспечивается неспецифическая защита от бактерий.

Биохимические изменения при стрессе:

а) изменяется общий обмен:

– первая фаза – катаболическая (распад белков, жиров, углеводов, распад и лизис клеток в очаге повреждения и по всему организму) – при одномоментном действии стрессора продолжается не более 3-х суток,

– вторая фаза – анаболическая – в стадию резистентности: усиливается синтез белка, активизируется пролиферация, замещение погибших клеток на новые;

б) гипергликемия – в результате глюконеогенеза синтез новой глюкозы из белков – действие гормонов коры надпочечников,

в) распад жиров с освобождением энергии и использовании ее в метаболизме, питании клеток;

г) задержка воды и натрия в организме.

Патогенез общего адаптационного синдрома: пусковые факторы: 1) адреналин; 2) кора мозга; 3) хеморецепторы гипофиза → ретикулярная формация → возбуждение центров гипоталамуса и выброс релизинг-факторов → активация передней доли гипофиза и выброс тропных гормонов (АКТГ, СТГ) → усиление секреции гормонов коры надпочечников (глюко- и минералокортикоидов) → повышение резистентности организма опосредованно через действие гормонов на все виды обмена.

Характеристика адаптивных гормонов передней доли гипофиза и коры надпочечников:

а) АКТГ (адренокортикотропный гормон) – пептидный, катаболический; запускает выброс глюко- и минералокортикоидов,

б) глюкокортикоиды – стероидные гормоны (кортикостерон, кортизон, гидрокортизон и другие, их более 10) катаболического действия:

– регулируют белковый и углеводный обмен;

– активизируют глюконеогенез;

– стабилизируют мембраны – уменьшают их проницаемость, предупреждая повреждение клеток;

в) минералкортикоиды (ДОК – дезоксикортикостерон, альдостерон) – стероиды, регулируют водно-солевой обмен – задерживают натрий, выводят калий, задерживают в организме воду.

Влияние на воспаление:

глюкокортикоиды – противовоспалительные, т. е. снижают воспаление;

минералокортикоиды – провоспалительные – усиливают воспаление.

Лечебное применение адаптивных гормонов (глюкокортикоидов):

а) при патологическом течении воспаления,

б) для борьбы с аллергией, с целью иммунодепрессии,

г) для усиления защиты при экстремальных состояниях.

Формы стресса:

Эустресс – оптимальное протекание ОАС-точное соответствие реакции уровню повреждения.

Дистресс – неблагоприятное течение ОАС, с ним необходимо бороться.

Формы дистресса:

1. Эмоциональный дистресс – стрессоры действуют длительно, возникают тяжелые соматические заболевания (гипертоническая болезнь, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, бронхиальная астма и другие аллергические заболевания, особенно кожи) или неврозы (психосоматические заболевания),

2. Дистресс, связанный с патологией гормональных механизмов, имеет три вида этого дистресса:

а) глюкокортикоидная недостаточность: при экстремальных состояниях глюкокортикоидов не хватает особенно в стадию тревоги – возникает их дефицит; при экстремальных состояниях глюкокортикоидов много, но рецепторы к ним на клетках не чувствительны; после длительной терапии глюкокортикоидами синтез собственных глюкокортикоидов снижен; врожденная глюкокортикоидная недостаточность – у детей часто, сопровождается тимико-лимфатическим статусом (*status thymicolymphaticus*) – увеличены тимус и лимфоузлы.

Глюкокортикоидная недостаточность проявляется в снижении резистентности, в невозможности отвечать реакцией стресс, в снижении функции организма, вплоть до шока.

б) избыточная глюкокортикоидная активность проявляется в виде истощения, снижения резистентности к инфекции, артериальной гипертензии, гипергликемии – сахарный диабет; возникает: при избыточной секреции глюкокортикоидов; при медленном их разрушении; при избыточной чувствительности рецепторов к глюкокортикоидам; при терапии этими гормонами – в период их назначения,

в) избыточная минералокортикоидная активность проявляется в виде активации воспаления (артриты, миокардиты, периартерииты, склерозирование сосудов-нефросклероз, артериальная гипертензия); возникает: в условиях, усугубляющих усиленное действие минералокортикоидов – охлаждение, избыточное потребление хлористого натрия и белков, перенесенные другие заболевания.

Методы определения реакции стресс:

1. Определение содержания гормонов АКТГ, глюко- и минералокортикоидов в крови.

2. Определение продуктов метаболизма гормонов в моче – 17-оксикетостероидов.

3. Исследование динамики веса (особенно у детей) – в стадии тревоги вес падает, в стадию резистентности вес растет.

4. Определение содержания эозинофилов в крови – эозинопения.

5. Проба Торна – введение АКГГ вызывает при нормальном функционировании коры надпочечников падение числа эозинофилов в крови в 2 раза.

6. Определение степени эмоционального стресса по тону мышц – чем выше тонус, тем выше степень стресса.

7. Определение содержания катехоламинов.

1.5. Реактивность организма: определение понятия, проявления, сопоставление с конституцией и резистентностью.

Виды реактивности

Реактивность – свойство живого организма реагировать определенным образом на воздействие каких-либо факторов окружающей среды (ЭСМТ).

Реактивность – свойство организма отвечать изменением жизнедеятельности на воздействие окружающей среды (А. Д. Адо)

Реактивность – свойство целостного организма, обладающего нервной системой, дифференцированно (т. е. качественно и количественно определенным образом) реагировать изменением жизнедеятельности на воздействие факторов внешней и внутренней среды (П. Ф. Литвицкий).

Реактивность присуща всем живым организмам наряду с такими проявлениями, как развитие, рост, размножение, наследственность, метаболизм. Формирование реактивности осуществляется на основе таких свойств, присущих живым организмам, как: раздражимость, чувствительность, резистентность.

Объем понятия «реактивность» раскрывается через классификацию, учитывающую основные биологические свойства организма, степень специфичности и выраженности реакции организма на то или иное воздействие, а также биологическую значимость ответной реакции организма. С учетом биологических свойств организма различают видовую (или биологическую), групповую и индивидуальную реактивность.

Основной является *видовая реактивность* – совокупность особенностей реактивности, характерных для данного вида живых существ. Например, животные индифферентны к возбудителям, вызывающим коклюш, скарлатину, а человек – к возбудителям, вызывающим чуму у свиней. Такие заболевания как атеросклероз и инфаркт миокарда у человека существенно отличаются от аналогичной патологии у кроликов и т. д. Иногда такую реактивность называют первичной. Она направлена на сохранение вида и индивида.

Групповая реактивность формируется на основе видовой и подразделяется на возрастную, половую и конституциональную. Возрастная реактивность определяет специфику реакций на раздражители, характерную для данного возраста. В частности, новорожденные по сравнению со взрослыми обладают большей способностью поддерживать биоэнергетику за счет анаэробного гликолиза; взрослые не болеют коклюшем. В пожилом возрасте имеются особенности ответной реакции на инфекционные агенты, что может быть связано со снижением функции барьерных образований, пониженной способностью вырабатывать антитела и уменьшением фагоцитарной активности.

Половая реактивность определяется реактивными особенностями, присущими данному полу: например, женщины более устойчивы к кровопотере и боли, а мужчины – к физическим нагрузкам.

Конституциональная реактивность определяется наследственностью и длительным влиянием факторов окружающей среды, формирующих устойчивые морфо-функциональные особенности организма. В частности, нормостеники и гиперстеники более устойчивы к длительным и повышенным физическим и психоэмоциональным нагрузкам по сравнению с астениками. Еще Гиппократ на основе конституционально обусловленных реакций нервной системы выделил основные типы темпераментов: сангвника, холерика, меланхолика и флегматика, считая, что каждый тип предрасположен к определенным болезням.

Индивидуальная реактивность обусловлена наследуемой информацией, индивидуальной изменчивостью и конституциональными особенностями.

стями каждого организма, определяющими характер течения у него как физиологических реакций, так и патологических процессов. Типичным примером проявления индивидуальной реактивности служат аллергические реакции у отдельных индивидов.

С учетом степени специфичности ответных реакций организма различают специфическую и неспецифическую реактивность. *Специфическая реактивность* проявляется развитием иммунитета на антигенное воздействие. Специфические реакции формируют у больного характерную клиническую картину каждой нозологической формы (например, поражение кроветворных органов при лучевой болезни; спазм артериол при гипертонической болезни). *Неспецифическая реактивность* проявляется общими реакциями, характерными для многих заболеваний (развитие лихорадки, гипоксии, активация фагоцитоза и системы комплемента и т. д.).

В зависимости от выраженности реакций организма на воздействие того или иного агента различают нормергическую, гиперергическую, гипергическую и анергическую реактивность. *Нормергическая реактивность* характеризуется реакцией, адекватной характеру и силе воздействия этого фактора. *Гиперергическая реактивность* – повышенная реактивность, проявляющаяся чрезмерной реакцией на патогенный фактор (например, возникновение анафилактического шока в ответ на повторное, чаще всего парентеральное введение специфического антигена). При гиперергии доминируют процессы возбуждения, а при гипергии-торможение, а также парабиоз. *Гипергическая реактивность* – пониженная реактивность организма, характеризующаяся слабой реакцией на воздействие какого-либо агента (слабый иммунный ответ на антиген при наличии вторичного иммунодефицита). *Анергия*- отсутствие реакций организма на любые раздражители, что свидетельствует о глубоком нарушении систем организма, призванных формировать ответную реакцию на воздействие какого-либо агента.

В чистом виде повышенная и пониженная формы реактивности бывают выражены лишь по отношению к отдельным системам и органам. В це-

лостном же организме можно наблюдать лишь преобладание той или иной формы реактивности.

Реактивность может проявляться в неизменной форме (это *первичная*, или наследственно обусловленная реактивность) и в измененной под влиянием внешних и внутренних условий (это *вторичная* или приобретенная реактивность).

В зависимости от биологической значимости ответной реакции организма на действие того или иного агента различают физиологическую и патологическую реактивность. *Физиологическая реактивность* – это реактивность в отношении физиологических раздражителей в адекватных условиях существования организма. Она носит защитно-приспособительный характер и направлена на сохранение динамического постоянства внутренней среды организма и на полноценное взаимодействие организма с окружающей средой.

Патологическая (болезненно измененная) реактивность – реактивность, возникающая в результате действия на организм патогенного раздражителя и характеризующаяся пониженной приспособляемостью организма к окружающей среде (например, аллергические реакции). Шок любого генеза резко влияет на реактивность организма, угнетая ее, в результате чего резистентность организма к инфекции ослабевает, и после перенесенного шока создаются условия для развития раневой инфекции, так как ослабевает фагоцитоз, снижается бактерицидная активность лейкоцитов. Наркоз угнетает фагоцитарную активность лейкоцитов и тормозит выработку антител.

Видовая, половая и возрастная виды реактивности являются физиологическими. Они обуславливают нормальную реакцию организма на раздражители. Эти виды реактивности принципиально не могут быть патологическими, иначе в процессе эволюции вид, пол, возраст, обладающие патологической реактивностью, неизбежно исчезли бы с лица Земли. Вместе с тем, индивидуальная реактивность, зависящая от наследственных и конституциональных свойств, возраста, пола и воздействий окружающей среды, может быть, как физиологической, так и патологической.

Важнейшие факторы, обуславливающие реактивность (роль нервной, эндокринной и иммунной системы, соединительной ткани, внешних факторов: питания, температуры). Значение изучения реактивности.

Факторы, обуславливающие реактивность организма и ее изменение.

Реактивность организма зависит от воздействия внешних факторов и функционального состояния самого организма. Любое воздействие факторов внешней среды влияет на реактивность организма.

Питание человека определяет реактивность организма. Очень многие заболевания в условиях пищевого голодания протекают иначе – без симптомов, но с выраженными дистрофическими изменениями и худшим исходом (наблюдения в блокированном во время Великой отечественной войны Ленинграде). Особенно на реактивность влияет недостаток белка и витаминов. При белковом голодании значительно снижается резистентность организма к инфекции,

Температура окружающей среды также оказывает существенное влияние на реактивность организма. Еще Луи Пастер показал, что в условиях нормотермии куры не чувствительны к возбудителю сибирской язвы, а при охлаждении становятся восприимчивыми. Заболеваемость гриппом выше зимой, хотя вирус гриппа лучше бы размножался летом, но зимой обычно изменяется реактивность организма. Дизентерией болеют преимущественно летом, а зимой чаще всего выявляется бациллоносительство.

Время года и метеоусловия влияют на реактивность организма. В частности, люди, болеющие ревматизмом, очень чувствительны к перемене барометрического давления, повышенной влажности и пониженной температуре. У них в этих условиях у них чаще возникают обострения или рецидивы заболевания. Повышенная солнечная активность и так называемые «магнитные бури» провоцируют гипертонические кризы, инфаркты миокарда.

Психогенные факторы и стрессы изменяют реактивность организма, предрасполагая к сердечно-сосудистым заболеваниям или способствуют

проявлению заболеваний с наследственной предрасположенностью (сахарный диабет, гипертоническая болезнь и т. д.).

Внутренние факторы также оказывают влияние на реактивность организма. Среди этих факторов особое место занимает *нервная система*. Практическая медицина издавна придавала большое значение настроению человека в его резистентности к различным заболеваниям. Авиценна считал, для того, чтобы быть здоровым, нужно быть бодрым. Н. И. Пирогов утверждал, что негативные душевные волнения облегчают возникновение заболевания, а хорошее душевное состояние способствует заживлению ран. С. П. Боткин считал, что лихорадка может возникать под влиянием психогенных причин.

В формировании реактивности участвуют все отделы нервной системы: рецепторы, спинной и продолговатый мозг, подкорковые образования и кора головного мозга. Функциональное состояние нервной системы сказывается на реакциях организма в отношении самых различных воздействий внешней среды (например, гипоксия, высокой и низкой температуры) и влияет на резистентность к ним. Например, естественный и медикаментозный сон у человека при гипоксии извращает дыхание, вплоть до появления периодического дыхания типа Чейна-Стокса. «Корковые» наркотики повышают резистентность к гипоксии за счет развития охранительного торможения и снижения интенсивности обмена веществ. Удаление коры головного мозга у собак снижает чувствительность дыхательного центра к гипоксии.

Установлено, что характер нарушений высшей нервной деятельности при укачивании и ускорении в известной мере зависит от типа нервной системы: особенно резкие изменения наблюдаются у животных сильного неуравновешенного типа и слабого типа, а наиболее слабые изменения – у животных сильного уравновешенного подвижного типа.

Исключительно важное значение роли центральной нервной системы в реактивности организма придавал И. П. Павлов. При изучении типов высшей нервной деятельности у собак он установил, что реактивность зависит от силы, подвижности и уравновешенности основных нервных про-

цессов – возбуждения и торможения в коре головного мозга. По силе основных нервных процессов он выделил два типа: сильный и слабый, по уравновешенности основных нервных процессов: уравновешенный и неуравновешенный, а по подвижности – застойный и подвижный. Эти типы высшей нервной деятельности по И. П. Павлову соответствуют темпераментам человека, описанным в свое время Гиппократом. Заболеваниям (например, неврозам) чаще подвержены лица с крайними типами высшей нервной деятельности.

С учетом функциональной подвижности нервных процессов И. П. Павлов выделил следующие реактивные изменения со стороны нервной системы: возбуждение → нормальное состояние → переходные фазы → торможение. Среди переходных фаз он выделил уравнительную, парадоксальную и ультрапарадоксальную. В условиях нормальной реактивности ответная реакция зависит от силы раздражителя – существует пропорциональность: слабый раздражитель вызывает слабую реакцию, и наоборот. В уравнительную фазу ответ одинаков независимо от силы раздражителя. В парадоксальную фазу на сильный раздражитель возникает слабая реакция, а на слабый – сильная реакция. В ультрапарадоксальную фазу на положительный раздражитель наблюдается отрицательная реакция, а на отрицательный положительная реакция. Иногда реакция быстро возникает и быстро проходит, а иногда она бывает длительной, застойной, т. е. возникает очаг стойкого возбуждения в коре головного мозга – доминанта. Она притягивает импульсы, идущие к другим центрам, за счет их подкрепляется, а другие центры гасит. Доминанта существенно изменяет реактивность организма. Например, при возникновении патологической доминанты у ребенка, заболевшего коклюшем, кашель сохраняется длительное время после клинического выздоровления до появления более сильной доминанты (например, страх при полете на самолете), которая устраняет кашель.

Важную роль в реактивности организма играет *эндокринная система*. Из эндокринных желез особенно велико влияние на реактивность гипофиза и надпочечников. Так, при действии на организм различных повреждающих факторов (механическая травма, кровопотеря, инфекция) резко усили-

вается функция коркового вещества надпочечников, и в кровь поступает значительное количество кортикостероидов. Однако, резистентность организма повышается только в том случае, если интенсивность повреждающего фактора не превышает определенных пределов, и реакция коркового вещества надпочечников оказывается адекватной. При поступлении в кровь чрезмерных количеств кортикостероидов или при их недостатке неадекватная реакция коркового вещества может стать фактором, формирующим патологическую реактивность организма. Адреналэктомия, обуславливая выраженный дефицит глюкокортикоидов, резко снижает сопротивляемость организма механической травме, бактериальным токсинам, действию электрического тока, а введение глюкокортикоидов увеличивает сопротивляемость организма к действию чрезвычайных раздражителей. Избыток минералокортикоидов и дефицит тиреоидных гормонов повышает чувствительность к инфекции. Большое значение в реактивности организма играет адренокортикотропный гормон гипофиза, стимулирующий секрецию кортикостероидов надпочечниками.

Уменьшение синтеза и секреции инсулина изменяет реактивность организма, вызывая снижение устойчивости к гноеродным микроорганизмам и микобактериям туберкулеза.

Не менее важное значение для реактивности целого организма имеет *состояние соединительной ткани*. Как известно, под реактивностью клеточных элементов соединительной ткани понимают способность макрофагов и элементов ретикулоэндотелиальной системы фагоцитировать и накапливать различные метаболиты и участвовать в межклеточном обмене веществ. Плазматические клетки вырабатывают антитела. Дегрануляция тучных клеток сопровождается высвобождением гистамина, серотонина, участвующих в аллергических реакциях организма. Все это свидетельствует о непосредственном участии соединительной ткани в реактивности организма. Блокада функции ретикулоэндотелиальной системы ослабляет проявление аллергической реактивности организма, а ее стимуляция усиливает продукцию антител.

Разнообразные изменения соединительной ткани выявляются при коллагенозах. Установлено, что деструкция рыхлой соединительной ткани снижает ее реактивность, обуславливает накопление в ней кислых мукополисахаридов, а проколлаген, взаимодействуя с бактериальными антигенами и рибонуклеиновыми кислотами, образует аутоантигены. Такая форма реактивности соединительной ткани является важным фактором патогенеза ревматизма, системной красной волчанки и других аутоаллергических заболеваний.

Резистентность организма (resistentia – сопротивление), противодействие – устойчивость организма к воздействию различных повреждающих факторов. Организм человека и животных в процессе филогенеза приобрел функциональные свойства, обеспечивающие его существование в условиях непрерывного взаимодействия со средой, многие факторы которой (физические, биологические) могли бы вызвать нарушение жизнедеятельности и даже гибель организма при недостаточной его устойчивости – недоразвитии или ослаблении защитных механизмов и приспособительных реакций.

Резистентность организма тесно связана с реактивностью. Способность противостоять повреждающим воздействиям в конечном счете определяется реакцией как единого целого на эти воздействия. Резистентность организма представляет собой одно из основных следствий и выражения реактивности. Понятие резистентность организма охватывает широкий круг явлений. В ряде случаев она зависит от свойств различных органов и систем не связанных с реакциями на воздействие. Например, барьерные свойства многих структур, препятствующие проникновению через них микроорганизмов, чужеродных веществ в значительной мере обусловлены их физиологическими особенностями.

Помимо таких относительно пассивных механизмов резистентности, имеют значение приспособительные реакции, направленные на сохранение гомеостаза при вредных воздействиях окружающей среды или изменениях, наступающих в самом организме (видовая резистентность).

Резистентность может изменяться в зависимости от действия факторов (голодание, охлаждение, гипокинезия, как и перетренировка спортсменов).

Физиологические барьеры организма.

Физиологические барьеры организма – это один из механизмов резистентности, которые служат для защиты организма или отдельных его частей, предотвращают нарушение постоянства внутренней среды при воздействии на организм факторов, способных разрушить это постоянство – физических, химических и биологических свойств крови, лимфы, тканевой жидкости.

Условно различают внешние и внутренние барьеры.

К внешним барьерам относят:

1. *Кожу*, охраняющую организм от физических и химических изменений в окружающей среде и принимающую участие в терморегуляции.

2. *Наружные слизистые оболочки*, обладающие мощной антибактериальной защитой, выделяя лизоцим.

Дыхательный аппарат обладает мощной защитой, постоянно сталкиваясь с огромным количеством микробов и различных веществ окружающей нас атмосферы.

Механизмы защиты:

а) выброс – кашель, чихание, перемещение ресничками эпителия;

б) лизоцим;

в) противомикробный белок – иммуноглобулин А, секретируемый слизистыми оболочками и органами иммунитета (при недостатке иммуноглобулина А – воспалительные заболевания).

3. *Пищеварительный барьер:*

а) выброс микробов и токсических продуктов слизистой оболочкой (при уремии);

б) бактерицидное действие желудочного сока + лизоцим и иммуноглобулин А, затем щелочная реакция 12-перстной кишки – это первая линия защиты.

Внутренние барьеры регулируют поступление из крови в органы и ткани необходимых энергетических ресурсов и своевременный отток продуктов клеточного обмена веществ, что обеспечивает постоянство состава, физико-химических и биологических свойств тканевой (внеклеточной) жидкости и сохранение их на определенном оптимальном уровне.

К гисто-гематическим барьерам могут быть отнесены все без исключения барьерные образования между кровью и органами. Из них наиболее специализированным важным являются гемато-энцефалический, гемато-офтальмический, гемато-лабиринтный, гемато-плевральный, гемато-синовиальный и плацентарный. Структура гисто-гематических барьеров определяется в основном строением органа, в систему которого они входят. Основным элементом гисто-гематических барьеров являются кровеносные капилляры. Эндотелий капилляров в различных органах обладает характерными морфологическими особенностями. Различия в механизмах осуществления барьерной функции зависят от структурных особенностей основного вещества (неклеточных образований, заполняющих пространства между клетками). Основное вещество образует мембраны, окутывающие макромолекулы фибриллярного белка, оформленного в виде протофибрилл, составляющего опорный остов волокнистых структур. Непосредственно под эндотелием располагается базальная мембрана капилляров, в состав которой входит большое количество нейтральных мукополисахаридов. Базальная мембрана, основное аморфное вещество и волокна составляют барьерный механизм, в котором главным реактивным и лабильным звеном является основное вещество.

Гемато-энцефалический барьер (ГЭБ) – физиологический механизм, избирательно регулирующий обмен веществ между кровью и центральной нервной системой, препятствует проникновению в мозг чужеродных веществ и промежуточных продуктов. Он обеспечивает относительную неизменность состава, физических, химических и биологических свойств цереброспинальной жидкости и адекватность микросреды отдельных нервных элементов. Морфологическим субстратом ГЭБ являются анатомические элементы, расположенные между кровью и нейтронами: эндоте-

лий капилляров, без промежутков, накладываются как черепичная крыша, трехслойная базальная мембрана клетки глии, сосудистые сплетения, оболочки мозга, и естественное основное вещество (комплексы белка и полисахаридов). Особую роль отводят клеткам нейроглии. Конечные периваскулярные (присосковые) ножки астроцитов, прилегающие к наружной поверхности капилляров, могут избирательно экстрагировать из кровотока необходимые для питания вещества, сжимая капилляры – замедляя кровоток и возвращают в кровь продукты обмена. Проницаемость ГЭБ в различных отделах неодинакова и может по-разному изменяться. Установлено, что в мозге имеются «безбарьерные зоны» (*area postrema*, нейрогипофиз, ножка гипофиза, эпифиз и серый бугорок), куда введенные в кровь вещества поступают почти беспрепятственно. В некоторых отделах мозга (гипоталамус) проницаемость ГЭБ по отношению к биогенным аминам, электролитам, некоторым чужеродным веществам выше других отделов, что и обеспечивает своевременное поступление гуморальной информации в высшие вегетативные центры.

Проницаемость ГЭБ меняется при различных состояниях организма – во время менструации и беременности, при изменении температуры окружающей среды и тела, нарушении питания и авитаминозе, утомлении, бессоннице, различных дисфункциях, травмах, нервных расстройствах. В процессе филогенеза нервные клетки становятся более чувствительными к изменениям состава и свойств окружающей их среды. Высокая лабильность нервной системы у детей зависит от проницаемости ГЭБ.

Селективность (избирательная) проницаемость ГЭБ при переходе из крови в спинномозговую жидкость и ЦНС значительно выше, чем обратно. Изучение защитной функции ГЭБ имеет особое значение для выявления патогенеза и терапии заболеваний ЦНС. Снижение проницаемости барьера способствует проникновению в центральную нервную систему не только чужеродных веществ, но и продуктов нарушенного метаболизма; в то же время повышение сопротивляемости ГЭБ частично или полностью закрывает путь защитным антителам, гормонам, метаболитам, медиаторам. В клинике предложены различные методы повышения проницаемости ГЭБ

(перегревание или переохлаждение организма, воздействие рентгеновскими лучами, прививка малярии), либо введение препаратов непосредственно в цереброспинальную жидкость.

Роль конституции в патологии.

Конституция – это устойчивая природа организма, которая определяет резистентность и реактивность, сложившаяся наследственно и под влиянием внешней среды.

Классификация конституциональных типов:

- по Гиппократу: сангвиник, холерик, флегматик, меланхолик;
- по ВНД (Павлов И. П.): сильный уравновешенный подвижный, сильный неуравновешенный возбудимый, сильный уравновешенный спокойный, слабый;
- по Черноруцкому: гипостенический, гиперстенический, нормостенический;
- по Кречмеру: атлетический, пикнический, астенический;
- по Сиго: дыхательный, пищеварительный, мышечный, мозговой;
- по Богомольцу: астенический, фиброзный, липоматозный;
- психологический: целеустремленный, инертный, физический, умственный.

Диатезы – это патологическая аномалия конституции, предрасположенность к определенным видам патологии, когда еще недостаточно созрели механизмы гомеостаза в детском возрасте.

Классификация:

- эксудативно-катаральный диатез – склонность к аллергиям 1, 2 типа (бронхиальная астма);
- тимо-лимфатический диатез – склонность к заболеваниям дыхательной системы;
- нервно-атритический диатез – склонность к психопатии, ревматическому артриту;
- астенический диатез – адинамия, лабильность сосудистых реакций, опущение внутренних органов.

II. БОЛЕЗНЕТВОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ ВНЕШНЕЙ СРЕДЫ

2.1. Повреждающее действие физических факторов

(виды, последствия, патогенез)

Механические факторы могут оказывать как местное, так и общее повреждающее действие на организм. Эффект их болезнетворного действия определяется силой этого действия, измеряемого в $\text{кг}/\text{см}^2$, или в форме кинетической энергии движущейся массы ($mV^2/2$) с определенной скоростью (удар, падение, огнестрельное ранение). Повреждающее действие механических факторов зависит также от состояния надежности, прочности или резистентности поврежденных структур.

Особенно серьезные нарушения возникают в результате длительного давления на тело человека, попавшего в завалы при землетрясениях, взрывах бомб и т. п. Вскоре после освобождения из-под завала (декомпрессии) возникают тотальные функциональные и морфологические расстройства – «синдром длительного раздавливания», характеризующийся шоковой симптоматикой, прогрессирующей почечной недостаточностью с явлениями олиго- и анурии развитием отеков, нарастающей общей интоксикацией организма.

Повреждающее действие звука и шума. Нормальная громкость для человека на уровне около 40-50 дБ. Превышение частоты колебания звука, то есть и громкости, а также длительности, оказывает негативное действие как на слуховой аппарат (до глухоты), так и на состояние ЦНС (расстройства психического состояния), вегетативного отдела (нейроциркуляторная дистония), ССС (сосудистые расстройства до коллапса).

Ультразвук, когда частота колебаний выше 20кГц, применяется в диагностике, используя свойство его проходить в различных средах с разной скоростью. В незначительных скоростях повышает проницаемость капилляров и метаболизм тканей. Механическое негативное действие его проявляется, например, вызывает вращательные движения эритроцитов, гранул гранулоцитов. Вызывает явление кавитации – образование полостей в субклеточных структурах с последующим захлопыванием. Тепловой эффект

по мере продвижения угасает. Действует избирательно – значительно на нервные волокна (боли). Продолжительное действие могут вызвать нервные расстройства.

Кинетозы – болезнь ускорений или укачивание – вестибулярные расстройства (головокружение, тошнота, рвота, бледность, холодный пот, снижение АД, брадикардия.).

Виды ускорений.

1) прямолинейные;

2) радиальное центростремительные при движении по окружности (виражи, пикирование, центрофуги, вращения);

3) угловое ускорение при неравномерном движении по окружности;

4) ускорение Кориолиса – равномерное движение по окружности или отрезка ее при одновременно центробежно или центростремительно (невесомость в космосе).

Патогенез. Рефлекторно на перемещение тканей через:

– вестибулярный аппарат (гребешки полукружных канальцев, пятна маточки и мешочки);

– проприорецепторы с мышц;

– механорецепторы с кожи;

– висцерорецепторы с внутренних органов;

– зрительные рецепторы – перемещение в пространстве.

Афферентные пути (вестибулярный нерв, зрительный нерв, блуждающий нерв, ретикулярная формация) достигают мозжечок, гипоталамус, вегетативные центры сосудов, внутренних органов, особенно желудок.

Перегрузка (N) = сила (F)/ масса (m). Это сила инерции тела по отношению к движущей силы. Перегрузки: продольные – голова – ноги (положительная нагрузка), ноги – голова (отрицательная нагрузка), поперечные – бок – бок, спина – грудь. В зависимости от направления инерции наступает симптоматика. Например, особенно тяжело отрицательная нагрузка – сильные головные боли, боли в глазах, кровоизлияния в склеру, боковые нагрузки вызывают затруднение дыхания. Перераспределение крови обуславливает местное расстройство кровообращения, которое в целом вызы-

вает общую гипоксию. При положительных продольных перегрузках дыхание углубляется, учащается, увеличивается МОД. При 6-7 кратных перегрузках кровотоков в верхних долях легких прекращается, в средних- без изменений, в нижних – отеки.

Невесомость – отсутствует гравитация, но в теле давление на ткани сохраняется, но в меньшей степени (нагрузка на организм меньше, чем при перегрузках). Можно выделить изменения сенсорные, вегетативные и моторные. Вегетативные – неустойчивость АД, чаще снижено, в начале тахикардия, затем брадикардия, Дыхание вначале учащается, быстро нормализуется, затем – урежается. Гидростатическое давление крови уравнивается по всему телу (на земле в ногах больше). Переполнение предсердий с растяжением угнетает выделение антидиуретического гормона нейрогипофиза, что ведет увеличение мочевыделения с потерей воды и ионов натрия, Наступает дегидратация, уменьшение МОК. Уменьшается кальций в костях до 5 %. Пищеварение особо не меняется. Масса тела несколько уменьшается за счет полиурии. Несколько уменьшается сила мышц. Сенсорные- как укачивание, чувство крена, перевернутости, головокружение. Это связано с изменением афферентацией с рецепторов с кожи, мышц, вестибулярного и зрительного анализаторов, но в меньшей степени. Двигательные изменения незначительные, чаще координационные.

Удар – это совокупность механических явлений, возникающих при столкновении движущихся твердых тел (или движущегося тела с преградой), а также при некоторых видах взаимодействия твердого тела с жидкостью или газом (удар струи о тело, удар тела о поверхность жидкости, действие взрыва или ударной волны на тело и др.). Промежуток времени, в течение которого длится удар, обычно очень мал (от нескольких десятитысячных до миллионных долей минуты), а разрывающиеся на площади контакта соударяющихся тел силы (ударные или мгновенные) очень велики. В результате удара нарушается целостность ткани: возникают переломы костей, разрывы кожи, мягких тканей, кровеносных сосудов, кровотечения, повреждения подкожной клетчатки и внутренних органов.

Характер вызванной действием удара травмы зависит от природы травмирующего фактора (тупой или острый предмет, холодное или огнестрельное оружие, гидравлический удар, ударная волна и т. д.), скорости движения тел и величины кинетической энергии, площади соприкосновения травмирующего фактора с поверхностью живого тела, от состояния травмируемой ткани и организма в целом.

Например, характер огнестрельной раны зависит от живой силы ранящего снаряда, его формы и от вида тканей, которые он повреждает. Живая сила (сила удара) тем значительнее, чем больше масса снаряда и его скорость в момент попадания в ткани, лежащие на его пути; его действие распространяется и далеко за пределы раневого канала. Ружейно-пулеметная пуля на расстоянии 1000 м поражает с живой силой около 80 кг/м, нанося раны с обширными изменениями в окружающих тканях. С уменьшением дистанции ее разрушающее действие возрастает, с увеличением расстояния – снижается по мере уменьшения скорости пули.

При ударах тупым предметом и относительно большой площадью соприкосновения травмирующего предмета с поверхностью тела возможно повреждение внутренних органов с сохранением целостности наружных кожных покровов. Травматологам хорошо известны случаи кровотечений в легких после нанесения ударов в грудную клетку через доску или другие предметы. При ударе по грудной клетке при закрытой гортани возникает возможность разрыва легкого. Удары в область поясницы повреждают почки, удары в брюшную полость могут вызвать кровоизлияния в мозг.

Действие удара не ограничивается местными повреждениями органов и тканей, и в случаях повреждения обширных рецепторных полей или значительного количества нервных волокон и стволов происходит срыв механизмов аварийной регуляции и срочных защитно-компенсаторных реакций (спазм сосудов, выброс гормонов коры надпочечников, повышение свертываемости крови и др.), возникает общая реакция организма на механическую травму – травматический шок.

Шок (от англ. shock – удар) – остро развивающийся синдром, характеризующийся резким уменьшением капиллярного кровотока в различных

органах, недостаточным снабжением кислородом, неадекватным удалением из ткани продуктов обмена и проявляющийся тяжелыми нарушениями функций организма.

Шок необходимо отличать от *коллапса* (от лат. *collabor* -падать, спадать), так как иногда одно и то же состояние обозначают то как шок, то как коллапс, например кардиогенный коллапс, кардиогенный шок. Это связано с тем, что в обоих случаях происходит падение артериального давления. Коллапс представляет собой острую сосудистую недостаточность, характеризующуюся резким снижением артериального давления, уменьшением массы циркулирующей крови. Человек при этом теряет сознание. При шоке также снижается артериальное давление и затемняется сознание.

Однако между этими двумя состояниями имеются принципиальные различия. При коллапсе процесс развивается с первичной недостаточностью вазоконстрикторной реакции. При шоке в связи с активацией симпатoadреналовой системы вазоконстрикция резко выражена. Она же и является начальным звеном развития нарушений микроциркуляции и обмена веществ в тканях, получивших название шок-специфических, которых нет при коллапсе. Например, при потере крови вначале может развиваться геморрагический коллапс, а затем произойти трансформация процесса в шок. Есть еще некоторые различия между коллапсом и шоком. При шоках, особенно травматическом, в основном можно видеть две стадии в их развитии: возбуждения и угнетения. В стадии возбуждения артериальное давление бывает даже повышенным. При коллапсе нет стадии возбуждения и сознание выключается полностью. При шоках сознание спутано и выключается только на поздних стадиях и в тяжелых случаях развития.

По этиологии различают следующие виды шоков:

- 1) геморрагический;
- 2) травматический;
- 3) дегидратационный;
- 4) ожоговый;
- 5) кардиогенный;
- 6) септический;

7) анафилактический.

Естественно, что патогенез каждого вида шока имеет свои особенности развития, свои ведущие звенья. В зависимости от характера действующей причины и особенностей развивающегося повреждения основными *ведущими патогенетическими звеньями* становятся: гиповолемиа (абсолютная или относительная), болевое раздражение, инфекционный процесс на стадии сепсиса. Их соотношение и выраженность при каждом виде шока различны. Вместе с тем в механизмах развития всех видов шока можно выделить и общее звено. Им становится последовательное включение двух типов компенсаторно-приспособительных механизмов.

Первый (вазоконстрикторный) тип – активация симпатoadреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем. Они включаются ведущими патогенетическими звеньями. Гиповолемиа абсолютная (потеря крови) или относительная (снижение минутного объема крови и венозного возврата к сердцу) приводит к снижению артериального давления крови и раздражению барорецепторов, что через центральную нервную систему активирует указанный приспособительный механизм. Болевое раздражение, как и сепсис, стимулирует его включение. Результатом активации симпатoadреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем является выброс катехоламинов и кортикостероидов. Катехоламины вызывают сокращение сосудов, имеющих выраженную α -адренорецепцию главным образом кожи, почек, органов брюшной полости. Нутритивный кровоток в этих органах резко ограничивается. Коронарные и мозговые сосуды не имеют этих адренорецепторов, поэтому не сокращаются. Происходит так называемая «централизация кровообращения», т. е. сохранение кровотока в жизненно важных органах – сердце и мозге и поддерживается давление в крупных артериальных сосудах. Именно в этом заключается биологическое значение включения первого типа компенсаторно-приспособительных механизмов. Однако резкое ограничение перфузии кожи, почек, органов брюшной полости вызывает их ишемию. Возникает гипоксия. Это включает *второй (вазодилататорный) тип* механизмов, направленных на ликвидацию ишемии. Начинают образовываться вазоактивные амины, полипептиды и дру-

гие биологически активные вещества, вызывающие расширение сосудов, повышение их проницаемости и нарушение реологических свойств крови. Значительный вклад в их образование вносят поврежденные ткани, в которых идет распад тучных клеток, активация протеолитических систем, выход из клеток ионов калия и др. Развивается неадекватность вазодилляторного типа компенсаторно-приспособительных механизмов из-за избыточного образования вазоактивных веществ. Все вместе взятое изменяет микроциркуляцию в тканях, снижая капиллярный и усиливая шунтовой кровотоки, изменяя реакцию прекапиллярных сфинктеров на катехоламины и увеличивая проницаемость капиллярных сосудов. Меняются реологические свойства крови, включаются «порочные круги». Это и есть шок-специфические изменения микроциркуляции и обмена. Результатом этих нарушений является выход жидкости из сосудов в ткани и уменьшение венозного возврата. Включается «порочный круг» на уровне сердечно-сосудистой системы, ведущий к уменьшению сердечного выброса и снижению артериального давления. Болевой компонент приводит к угнетению рефлекторной саморегуляции сердечно-сосудистой системы, усугубляя развивающиеся нарушения. Течение шока переходит в следующую, более тяжелую стадию. Возникают расстройства функции легких («шоковое легкое»), почек, свертывания крови.

При каждом виде шока степень активации симпатoadреналовой и гипоталамико-надпочечниковой систем, а также характер, количество и соотношение различных видов образующихся биологически активных веществ различны, что отражается на быстроте и степени развития микроциркуляторных нарушений в различных органах. Развитие шока зависит также от состояния организма. Все факторы, вызывающие его ослабление (период реконвалесценции, частичное голодание, гипокинезия и др.), будут способствовать развитию шока. И наоборот, благоприятные условия труда, быта, физическая нагрузка тормозят его возникновение.

Травматический шок возникает при тяжелых травмах органов, брюшной и грудной полостей, опорно-двигательного аппарата, сопровождающихся даже минимальными кровопотерями. Увеличение кровопотери в

этих случаях утяжеляют развитие шока. В его течении выделяют эректильную и торпидную стадии. В эректильной стадии, отмечаются речевое и двигательное возбуждение, бледность кожных покровов, тахикардия, временное повышение кровяного давления. Эти признаки в значительной мере связаны с активацией симпатoadреналовой системы.

Эректильная стадия переходит в торпедную. Клиническая картина этой стадии была описана в 1864 г. выдающимся отечественным хирургом Н. И. Пироговым: «С оторванной рукой или ногой лежит такой окоченелый на перевязочном пункте неподвижно. Он не кричит, не вопит, не жалуется, не принимает ни в чем участия и ничего не требует: тело холодное, лицо бледное, как у трупа; взгляд неподвижен и обращен вдаль; пульс, как нитка, едва заметен под пальцем и с частыми перемерчками. На вопросы окоченелый или вовсе не отвечает, или только про себя чуть слышно шепотом, дыхание тоже едва заметно. Рана и кожа почти нечувствительные». Описанные признаки свидетельствуют о продолжающейся активации симпатoadреналовой системы (бледная, холодная кожа, тахикардия) и об угнетении функции центральной нервной системы (сознание затемнено, хотя полностью и не выключено, угнетение болевой чувствительности). Ведущими патогенетическими звеньями являются болевое раздражение и развивающаяся гиповолемия.

Геморрагический шок возникает при наружных (ножевое, пулевое ранение, аррозивные кровотечения из желудка при язвенной болезни, опухолях, из легких при туберкулезе и др.) или внутренних (гемоторакс, гемоперитонеум) кровотечениях в условиях минимального травмирования тканей.

Дегидратационный шок возникает как следствие значительной дегидратации организма в связи с потерей жидкости и электролитов. При выраженных экссудативных плевритах, илеусе, перитоните жидкость из сосудистого русла переходит в соответствующие полости. При неукротимой рвоте и сильной диарее жидкость теряется наружу. Следствием является развитие гиповолемии, которая и играет роль ведущего патогенетического

звена. Дополнительным действующим фактором нередко служит инфекционный процесс.

Ожоговый шок возникает при обширных и глубоких ожогах, охватывающих более 15 % поверхности тела, а у детей и пожилых лиц – даже при меньших площадях. При этом уже в первые 12-36 ч резко увеличивается проницаемость капилляров, особенно в зоне ожога, что ведет к значительному выходу жидкости из сосудов в ткани. Большое количество отечной жидкости, главным образом в месте повреждения, испаряется. При ожоге 30 % поверхности тела у взрослого больного теряется с испарением до 5-6 л в сутки, а объем циркулирующей крови падает на 20-30 %. Ведущими патогенетическими факторами становятся гиповолемия, болевое раздражение, выраженное повышение проницаемости сосудов.

Кардиогенный шок возникает чаще всего как одно из тяжелых осложнений острого инфаркта миокарда. По данным ВОЗ, развивается у 4-5 % больных в возрасте до 64 лет. Большую роль в развитии кардиогенного шока играет величина пораженной части миокарда. Считается, что он всегда развивается при поражении 40 % и более массы миокарда. Может возникать и при меньших объемах повреждения миокарда в случаях присоединения дополнительных осложнений, например аритмиях. Возможно развитие этого вида шока и при отсутствии инфаркта в случаях механических препятствий для наполнения или опорожнения желудочков, при тампонаде сердца, внутрисердечных опухолях. Кардиогенный шок проявляется болью, вплоть до ангинозного состояния, артериальной гипотензией, хотя и есть случаи нормального артериального давления, активацией симпатoadреналовой системы и периферическими признаками нарушения перфузии.

Ведущими патогенетическими звеньями в развитии кардиогенного шока являются:

- 1) болевое раздражение;
- 2) нарушение сократительной функции сердца и
- 3) нарушения ритма сердца.

Выраженность и сочетание этих звеньев в каждом случае кардиогенного шока различны, что дает основание для выделения разных форм этого осложнения. Результатом нарушения сократительной функции является уменьшение сердечного выброса и как следствие – снижение сердечного индекса. Развивается гиповолемия. Присоединение аритмии усугубляет этот процесс.

Септический (синоним: эндотоксиновый) шок возникает как осложнение сепсиса. Отсюда название «септический». Поскольку главным повреждающим фактором являются эндотоксины микроорганизмов, этот шок называют также эндотоксиновым. Введением соответствующих доз эндотоксинов животным можно получить многие изменения, возникающие при септическом шоке у людей. Наиболее частой причиной септического шока служат грамотрицательные микроорганизмы – кишечная палочка, клебсиелла, стрептококки, пневмококки.

Особенностью септического шока является его развитие на фоне существующего инфекционного процесса и первичного септического очага, из которого в организм поступают микроорганизмы и их токсины (холангит или пиелонефрит с обструкцией выводящих путей, перитонит и др.). Шок характеризуется лихорадкой, ознобами с обильным потоотделением, тахикардией, тахипноэ, бледной кожей, быстро прогрессирующей недостаточностью кровообращения, нарушением функции легких.

Ведущие патогенетические звенья шока:

1) увеличение потребности организма в доставке тканям кислорода. Это вызывается лихорадкой (усиление обменных процессов), усилением работы органов дыхания (тахипноэ), ознобами. (усиление работы скелетной мускулатуры), увеличение работы сердца – сердечный выброс увеличивается в 2-3 раза. Последнее ведет к снижению общего периферического сопротивления сосудов;

2) снижение оксигенации крови в легких и недостаточное извлечение кислорода из крови тканями. Оксигенация снижена в связи с циркуляторными нарушениями в малом круге, вызванными микротромбозом, агрегацией тромбоцитов на спайках сосудов, а также нарушением венти-

ляционнo-перфузионных отношений в легких из-за развития ателектазов, пневмонии, отека.

Недостаточное извлечение кислорода из крови объясняется несколькими причинами:

а) резким усилением шунтового кровотока в тканях;

б) на ранних стадиях дыхательным алкалозом в связи с тахипноэ и вызванным этим сдвигом кривой диссоциации оксигемоглобина влево;

3) активация эндотоксинами протеолитических систем в биологических жидкостях (калликреин-кининовая, комплемента, фибринолитическая) с образованием продуктов с выраженным биологическим действием.

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 – рколлапс, 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*).

От остальных видов шока он отличается тем, что пусковым механизмом в его патогенезе является реакция антиген-антитело, в результате чего активируются протеазы крови, высвобождаются из тучных клеток гистамин, серотонин и другие вазоактивные вещества, вызывающие первичную дилатацию резистивных сосудов, понижение периферического сопротивления и артериальную гипотензию. К анафилактическому близок гемотрансфузионный шок, где основным механизмом является взаимодействие антигенов чужеродных эритроцитов (несовместимых по системе АВ0 с антителами сыворотки крови) – в итоге агглютинация эритроцитов, их гемолиз + высвобождение вазоактивных веществ → дилатация сосудов + блокада микроциркуляторного русла агглютинированными эритроцитами + повреждение эпителия паренхиматозных органов продуктами гемолиза.

Принципы патогенетической терапии шока (по Неговскому). Борьба с шоком должна быть комплексной, одновременной и направленной на восстановление трех систем:

1) нервной – снять боль – блокады, наркоз, краниocereбральная гипотермия;

2) восстановление кровообращения – инфузия лекарств только в сосуды или сердце и никаких пероральных введений (торможение всасывательной функции и моторики ЖКТ). Улучшить питание нервных клеток, предотвратить декортикацию;

3) дыхание – борьба с метаболическим ацидозом, обильная оксигенация + гипербарическая оксигенация, обязательно учитывать состояние пострадавшего.

2.2. Действие высоких температур (ожоги, ожоговая болезнь, гипертермия, тепловой и солнечный удар): проявления, патогенез

Действие высокой температуры может вызвать ожоги, ожоговую болезнь и перегревание организма.

Ожог (термический) – повреждение тканей при увеличении их температуры до 45-50° С и выше в результате действия пламени, горячих жидкостей, пара, разогретых твердых тел.

В зависимости от глубины поражения тканей различают четыре степени ожогов:

1) покраснение кожи (эритема);

2) образование пузырей;

3а) частичный или полный некроз мальпигиева (росткового) слоя кожи;

3б) полный некроз кожи во всю ее толщину;

4) некроз кожи и глубжележащих тканей.

Механизм возникновения ожогов связан с воспалительной реакцией в месте действия термического агента и коагуляцией белков, приводящей к гибели клеток и некрозу тканей.

Ожоговая болезнь – разносторонние функциональные нарушения внутренних органов и систем целостного организма, обусловленные обширными (более 10-15 % поверхности тела) и глубокими ожогами.

В развитии ожоговой болезни выделяют четыре периода:

1. Ожоговый шок. Возникает при обширных и глубоких ожогах, охватывающих более 15 % поверхности тела, а у детей и пожилых лиц – даже при меньших площадях. При этом уже в первые 12-36 ч. резко увеличивается проницаемость капилляров, особенно в зоне ожога, что ведет к значительному выходу жидкости из сосудов в ткани. Большое количество отечной жидкости, главным образом в месте повреждения, испаряется. При ожоге 30 % поверхности тела у взрослого больного теряется с испарением до 5-6 л в сутки, а объем циркулирующей крови падает на 20-30 %. Ведущими патогенетическими факторами становятся гиповолемия, болевое раздражение, выраженное повышение проницаемости сосудов.

2. Общая токсемия – результат аутоинтоксикации продуктами распада тканей, образующимися на месте ожога (денатурированный белок, биологически активные амины, полипептиды и др.), и выработки специфических ожоговых аутоантител. Кроме того, в коже животных и человека обнаружен ожоговый аутоантиген, отсутствующий у здоровых и в тканях с другим характером повреждения.

3. Септикотоксемия (присоединение инфекции).

4. Реконвалесценция.

Гипертермия (hyperthermia) – типовой патологический процесс, характеризуется высокой температурой тела, уровень которой зависит от окружающей среды. В отличие от лихорадки это очень опасное состояние, т. к. оно сопровождается поломом механизмов терморегуляции. Гипертермия возникает при таких условиях, когда организм не успевает выделить избыточное количество тепла (это зависит от соотношения теплопродукции и теплоотдачи). Величина теплоотдачи регулируется физиологическими механизмами, важнейшим из которых является *вазомоторная реакция*. Благодаря снижению тонуса сосудов кровотока в коже человека может повышаться от 1 до 100 мл/мин на 100 см³. Через кисти рук может быть отве-

дено до 60 % теплопродукции основного обмена, хотя их площадь равна 6 % общей поверхности. Другим важнейшим механизмом является *потоотделение* – при интенсивной работе потовых желез выделяется до 1,5 л пота в час (на испарение 1 г воды тратится 0,58 ккал) и всего 870 ккал/час – достаточно для удержания нормальной температуры при тяжелой работе в условиях повышения температуры окружающей среды. Третий – *испарение воды* со слизистых оболочек дыхательных путей.

Классификация гипертермий в зависимости от источника образования избытка тепла:

1) гипертермия экзогенного происхождения (физическая);

2) эндогенная гипертермия (токсическая);

3) гипертермия, возникающая в результате перераздражения симпатoadреналовых структур, что ведет к спазму сосудов и резкому уменьшению отдачи тепла при нормальной теплопродукции (т. н. бледная гипертермия).

Экзогенная гипертермия возникает при длительном и значительном повышении температуры окружающей среды (при работе в горячих цехах, в жарких странах и т. п.), при большом поступлении тепла из окружающей среды (особенно в условиях высокой влажности, что затрудняет потоотделение) – тепловой удар. Это физическая гипертермия при нормальной терморегуляции. Перегревание возможно и в результате прямого воздействия солнечных лучей на голову – солнечный удар. По клинической и морфологической картине тепловой и солнечный удары настолько близки, что их не стоит разделять. Перегревание тела сопровождается усиленным потоотделением со значительной потерей организмом воды и солей, что ведет к сгущению крови, увеличению ее вязкости, затруднению кровообращения и кислородному голоданию. Ведущими звеньями патогенеза теплового удара является расстройство водно-электролитного баланса из-за нарушения потоотделения и деятельности гипоталамического центра терморегуляции. Тепловой удар нередко сопровождается развитием коллапса. Нарушениям кровообращения способствует токсическое действие на миокард избытка в крови калия, освобождающегося из эритроцитов. При тепловом ударе страдают также регуляция дыхания и функция почек, различные виды об-

мена. В ЦНС при тепловом ударе отмечают гиперемии и отек оболочек и ткани мозга, множественные кровоизлияния. Как правило, наблюдается полнокровие внутренних органов, мелкоточечные кровоизлияния под плевро, эпикард и перикард, в слизистую оболочку желудка, кишечника, нередко отек легких, дистрофические изменения в миокарде. Тяжелая форма теплового удара развивается внезапно: изменения сознания от легкой степени до комы, судороги клонического и тонического характера, периодическое психомоторное возбуждение, часто бред, галлюцинации. Дыхание поверхностное, учащенное, неправильное. Пульс до 120-140 уд/мин малый, нитевидный, тоны сердца глухие. Кожа сухая, горячая или покрывается липким потом. Температура тела 41-42 °С градусов и выше. На ЭКГ признаки диффузного поражения миокарда. Наблюдается сгущение крови с нарастанием остаточного азота, мочевины и уменьшения хлоридов. Может быть гибель от паралича дыхания. Летальность до 20-30 %. *Патогенетическая терапия* – любое простое охлаждение, применение кондиционеров, в горячих цехах – различных щитов.

Эндогенная (токсическая) гипертермия возникает в результате резкого увеличения образования тепла в организме, когда он не в состоянии выделить этот избыток путем потоотделения и за счет других механизмов. Причиной является накопление в организме токсинов (дифтерийного, гноеродных микробов, под влиянием которых выделяется большое количество макроэргических соединений (АДФ и АТФ), при распаде которых образуется и выделяется большое количества тепла. Если в норме энергия при окислении питательных веществ идет на образование тепла и синтез АТФ, то при токсической гипертермии энергия идет только на образование тепла.

Стадии экзогенной и эндогенной гипертермий и их клиническое проявление:

1) приспособительная стадия характеризуется тем, что температура тела еще не повышена за счет резкого увеличения теплоотдачи путем:

- а) усиленного потоотделения,
- б) тахикардии,

- в) расширения сосудов кожи,
- г) учащенного дыхания.

У пациента – головная боль, адинамия, тошнота, зрачки расширены. При оказании помощи симптомы гипертермии исчезают.

2) стадия возбуждения характеризуется еще большим ощущением жара и увеличением отдачи тепла, но этого недостаточно и температура повышается до 39-40 градусов. Развивается резкая адинамия, интенсивная головная боль с тошнотой и рвотой, оглушенность, неуверенность в движениях, периодически кратковременная потеря сознания. Пульс и дыхание учащены, кожа гиперемирована, влажная, потоотделение усилено. При лечении температура тела снижается и функции нормализуются.

- 3) стадия паралича дыхательного и вазомоторного центров.

Патогенетическая терапия (поскольку жаропонижающие вещества при экзо- и эндогенной гипертермии не помогают, температуру тела снижают только охлаждением тела любым путем: проветривания комнаты, раздевание, грелки со льдом на конечности и пеленка, холодное полотенце на голову. Очень важно облегчить потоотделение. Помощь пострадавшему: удалить его из зоны перегревания в место, закрытое от солнца и открытое для ветра, раздеть до пояса, смачивать холодной водой, на голову и шею пузырь со льдом или холодное полотенце. Ингаляция кислорода. Внутривенно или подкожно физиологический раствор, глюкозу, при необходимости – камфору, кофеин, строфантин, лобелин, капельные клизмы. При необходимости – аминазин, димедрол, противосудорожные, при показании – разгрузочная спинномозговая пункция.

Бледная гипертермия (гипертермия в результате патологического возбуждения центров терморегуляции) – т. е. гипертермический синдром. Причинами являются тяжелые инфекционные заболевания или введение в больших дозах веществ адренэргического действия, или веществ, вызывающих резкое возбуждение симпатической нервной системы. Это ведет к возбуждению симпатических центров, спазму сосудов кожи и резкому уменьшению теплоотдачи и повышению температуры тела до 40 градусов и более. Причины гипертермического синдрома могут быть различными:

функциональные нарушения или структурные повреждения гипоталамических центров терморегуляции, опухоли мозга, травмы мозга, кровоизлияния в мозг, инфекционные поражения, осложнения при наркозе в сочетании с миорелаксантами. Наркоз и миорелаксанты усугубляют дефект мембран и увеличивают выброс в кровь клеточных ферментов. Это ведет к нарушению метаболизма в мышечной ткани, стимуляции актина и миозина, стойкому тоническому сокращению мышц, распаду АТФ в АДФ, увеличению в крови ионов K^+ и Ca^{2+} – симпатoadреналовый кризис и возникает симпатoadреналовая гипертермия. Температура тела может достигать 42-43°C и развиваются общая мышечная ригидность, спазм периферических сосудов, повышение артериального давления, тахикардия, учащение дыхания, гипоксия, чувство страха. Развивается быстро нарастающий метаболический ацидоз, гиперкалиемия, анурия, повышение в крови креатининфосфатазы, альдолазы, миоглобина.

Патогенетическая терапия состоит в торможении симпатoadреналовых механизмов, снижении теплопродукции и повышении теплоотдачи. Применяют: анальгин, ацетилсалициловую кислоту, которые избирательно понижают чувствительность гипоталамического центра терморегуляции и усиливают теплоотдачу через усиление потоотделения. Проводится нейро-вегетативная блокада – аминазин, дроперидол. Антигистаминные препараты: димедрол, дипразин. Ганглионарные средства: пентамин, гигроний.

2.3. Действие низких температур (гипотермия и отморожения): проявления, патогенез. Роль охлаждения в возникновении простудных заболеваний

В результате действия низких температур в организме человека возникает ряд местных и общих реакций, которые могут вызвать простуду, снижение температуры тела, местные изменения в тканях (отморожение) и завершиться замерзанием организма. Возникновение и выраженность изменений в организме при его охлаждении зависят от температуры окружающей среды и характера ее воздействия (воздух, вода), скорости движе-

ния воздуха (ветер) и его влажности, изоляционных свойств тепловой защиты организма и других факторов. Различают общее и местное охлаждение организма.

Общее охлаждение – нарушение теплового баланса в организме, приводящее к понижению температуры тела (гипотермии). Гипотермия возникает при усиленной отдаче тепла при нормальной теплопродукции, при снижении теплопродукции либо при сочетании этих факторов. Наиболее частным механизмом возникновения гипотермии у человека и большинства теплокровных животных является усиление теплоотдачи при нормальной теплопродукции. В связи с этим общая реакция организма при охлаждении направлена в первую очередь на ограничение теплоотдачи: рефлекторно происходит спазм сосудов крови, уменьшается потоотделение, замедляется дыхание.

При более продолжительном действии холода включаются механизмы терморегуляции, направленные на увеличение теплопродукции: возникает мышечная дрожь (озноб), усиливаются процессы гликогенолиза в печени и мышцах, повышается содержание глюкозы в крови и потребление кислорода, усиливается обмен веществ.

В условиях длительного действия низких температур компенсация теплопотери нарушается, возникает фаза декомпенсации. Снижается температура тела, прекращается мышечная дрожь, снижаются потребление, кислорода и интенсивность обменных процессов, расширяются периферические кровеносные сосуды. В результате торможения функций коры головного мозга и угнетения подкорковых и бульбарных центров снижается артериальное давление, замедляется ритм сердечных сокращений, прогрессивно ослабевают и становится реже частота дыхательных движений, отмечается постепенное угасание всех жизненных функций. Смерть наступает от паралича дыхательного центра. Вызываемое действием низких температур угнетение функций центральной нервной системы может иметь и охранительное значение, это связано со снижением чувствительности нервных клеток к недостатку кислорода. Снижение обмена веществ в тканях способствует уменьшению потребности организма в кислороде.

Известно также, что гипотермия повышает резистентность организма к интоксикации, инфекции и к некоторым другим неблагоприятным воздействиям внешней среды. Искусственное снижение температуры (гибернация) тела, достигаемое под наркозом при помощи физических воздействий, используется в медицинской практике (в частности, в кардио- и нейрохирургии) в целях снижения потребности организма в кислороде и предупреждения временной ишемии мозга.

Местное действие низкой температуры может вызвать отморожения различной тяжести, патогенез которых связан с изменениями коллоидного состояния ткани, нарушениями интракапиллярного кровотока и реологических свойств крови.

2.4. Этиология и общий патогенез лучевых поражений: острая и хроническая лучевая болезнь

Общая характеристика повреждающего действия ионизирующих излучений.

Ионизирующее излучение может действовать на организм как из внешних, так и из внутренних источников облучения. Человек подвергается действию ионизирующего излучения в производственных условиях, работая с рентгеновской аппаратурой, на ядерных реакторах и ускорителях заряженных частиц (бетатроны, циклотроны, синхрофазотроны, линейные ускорители), с радиоактивными изотопами, при добыче и переработке радиоактивных руд. В клинической практике больные принимают курс облучения с лечебными целями. Наконец, облучение может быть следствием применения ядерного оружия и при аварийных выбросах технологических продуктов атомных предприятий в окружающую среду.

Источником внутреннего облучения могут быть радиоактивные вещества, поступающие в организм с пищей, водой, через кожные покровы. Возможно комбинированное действие внешнего и внутреннего облучения. Ионизирующие излучения, обладая способностью вызывать ионизацию атомов и молекул, характеризуются высокой биологической активностью.

По своей природе все ионизирующие излучения подразделяются на электромагнитные (рентгеновские излучения и γ -лучи, сопровождающие радиоактивный распад) и корпускулярные (заряженные частицы: ядра гелия – α -лучи, электроны – β -лучи, протоны, π -мезоны, а также нейтроны не несущие электрического заряда).

Повреждающее действие различных видов ионизирующей радиации зависит от величины плотности ионизации в тканях и их проникающей способности. Чем короче путь прохождения фотонов и частиц в тканях, тем больше вызванная ими плотность ионизации и сильнее повреждающее действие. Большая ионизирующая способность у α -лучей, имеющих длину пробега в биологических тканях несколько десятков микрометров, наименьшая – у γ -лучей, обладающих большой проникающей способностью.

Механизмы действия ионизирующей радиации на живые организмы. Общие вопросы патогенеза.

Биологическое действие ионизирующей радиации выражается в развитии местных лучевых реакций (ожоги и катаракты) и особого генерализованного процесса – лучевой болезни. В процессе радиационного повреждающего действия условно можно выделить три этапа:

- 1) первичное действие ионизирующего излучения;
- 2) влияние радиации на клетки;
- 3) действие радиации на целый организм.

Первичное действие ионизирующего излучения на живую ткань проявляется ионизацией, возбуждением атомов и молекул и образованием при этом свободных радикалов (HO^* , HO^*_2) и перекись водорода (H_2O_2), время существования которых не превышает 10^{-5} - 10^{-6} с (прямое действие радиации). Ионизация и возбуждение атомов и молекул облученной ткани обуславливают пусковой механизм биологического действия излучений.

Свободные радикалы вызывают цепные химические реакции, вступают во взаимодействие с наиболее реактивными белковыми структурами

ферментных систем (SH-группами) и переводят их в неактивные дисульфидные группы (S=S).

Непрямое (косвенное) действие, ионизирующей радиации связано с радиационно-химическими изменениями структуры ДНК, ферментов, белков и т. д., вызываемыми продуктами радиолиза воды или растворенных в ней веществ, обладающими высокой биохимической активностью и способными вызывать реакцию окисления по любым связям. При окислении ненасыщенных жирных кислот и фенолов образуются липидные (перекиси, эпоксиды, альдегиды, кетоны) и хиноновые первичные радиотоксины, угнетающие синтез нуклеиновых кислот, подавляющие активность различных ферментов, повышающие проницаемость биологических мембран и изменяющие диффузионные процессы в клетке. В результате этого возникают нарушения процессов обмена, функциональные и структурные повреждения клеток, органов и систем организма.

Действие ионизирующей радиации на клетки.

Ионизирующие излучения вызывают различные реакции клеток – от временной задержки размножения до их гибели. Еще в 1906 г. И. Бергонье и Л. Трибондо отмечали, что радиочувствительность ткани пропорциональна пролиферативной активности и обратно пропорциональна степени дифференцированности составляющих ее клеток. По радиочувствительности клеток ткани можно расположить в следующем убывающем порядке: лимфоидные органы (лимфатические узлы, селезенка, зобная железа), костный мозг, семенники, яичники, слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта, эпителий кожи и др.

Радиочувствительность клеток зависит от объема генетического материала, активности энергообеспечивающих систем, интенсивности метаболизма, активности и соотношения ферментов, обеспечивающих репарацию клетки, от устойчивости биологических мембран и их репарируемости, а также от наличия в клетке предшественников радиотоксинов. В основе радиационного поражения клеток лежат нарушения ультраструктуры оргanelл и связанные с этим изменения обмена веществ. Малые дозы ионизирующего излучения вызывают обратимые, не летальные изменения клетки.

Они появляются сразу или через несколько минут после облучения (ингибирование нуклеинового обмена, изменения проницаемости клеточных мембран, возникновение липкости хромосом, образование зерен и глыбок в ядерном веществе, задержка митозов) и с течением времени исчезают.

При больших дозах облучения в клетках наступают летальные изменения, приводящие к их гибели до вступления в митоз (интерфазная гибель) либо в момент митотического деления (митогическая, или репродуктивная гибель). Интерфазной гибели предшествует изменение проницаемости ядерной, митохондриальной и цитоплазматической мембран. Изменение мембран лизосом приводит к освобождению и активации ДНК-азы, РНК-азы, катепсинов, фосфатазы, ферментов гидролиза мукополисахаридов и др. Угнетается клеточное дыхание, наблюдается деградация дезоксирибонуклеинового комплекса в ядре. Основной причиной репродуктивной гибели клеток являются структурные повреждения хромосом (структурные aberrации), возникающие под влиянием облучения.

Считается, что радиочувствительность ядра значительно выше, нежели цитоплазмы. Это и играет решающую роль в исходе облучения клетки. Гибель клеток ведет к опустошению тканей, нарушению их структуры и функции.

Действие ионизирующей радиации на организм может быть местным (лучевые ожоги, некрозы, катаракты) и общим (лучевая болезнь).

Местное действие ионизирующей радиации (переоблучение тканей при лучевой терапии, попадание на кожу радиоактивных изотопов) чаще проявляется в виде лучевых ожогов. Мягкое рентгеновское и β -излучение, проникающие в ткани на незначительную глубину, вызывают ожоги кожи, высокоэнергетическое тормозное γ -излучение и нейтроны, обладающие большей проникающей способностью, могут поражать и глубоко лежащие ткани. Течение лучевых ожогов характеризуется развитием последовательно сменяющихся периодов (ранняя лучевая реакция, скрытое, острое воспаление, восстановление), длительность и выраженность проявления которых зависят от тяжести поражения (I степени – 8-12 Гр – легкие; II степени – 12-20 Гр – средней тяжести; III степени – более 20 Гр – тяже-

лые). При облучении дозами более 20 Гр погибает не только кожа, но и подкожная клетчатка, фасции, мышцы и даже кости. У больных развиваются лихорадка, высокий лейкоцитоз, тяжелый болевой синдром.

Лучевая болезнь. При внешнем равномерном облучении организма в зависимости от дозы ионизирующей радиации возникают поражения от едва уловимых реакций со стороны отдельных систем до острых форм лучевой болезни. При облучении в дозах 1-10 Гр развивается типичная форма острой лучевой болезни, при которой наиболее четко проявляются основные патогенетические закономерности клинического формирования ее отдельных периодов, имеет место преимущественное поражение костного мозга (костно-мозговой синдром). В диапазоне доз 10-20 Гр возникает кишечная, при дозах 20-80 Гр-токсемическая (сосудистая) и при дозах выше 80 Гр – церебральная формы лучевой болезни.

Типичную форму острой лучевой болезни по тяжести поражения, определяемой поглощенной дозой излучения, подразделяют на четыре группы: I – легкой степени (1-2 Гр); II – средней степени (2-4 Гр); III – тяжелой степени (4-6 Гр); IV – крайне тяжелой степени (свыше 6 Гр).

В ее течении выделяют четыре фазы:

- 1) первичной острой реакции;
- 2) мнимого клинического благополучия (скрытая фаза);
- 3) разгара болезни;
- 4) восстановления.

Фаза первичной острой реакции организма человека возникает в зависимости от дозы в первые минуты или часы после облучения. В это время характерно некоторое возбуждение, головная боль, общая слабость. Затем наступают диспепсические расстройства (тошнота, рвота, потеря аппетита), со стороны крови – кратковременный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, абсолютная лимфопения.

Клинические проявления болезни – это не только следствие прямого повреждающего действия ионизирующей радиации радиочувствительных систем, но и свидетельство ранних нарушений нервно-регуляторных и гуморальных взаимоотношений. Наблюдаются повышенная возбудимость

нервной системы, связанная с ней лабильность (неустойчивость) вегетативных функций – колебания артериального давления, ритма сердца и т. д. Активация гипофиз-адреналовой системы приводит к усиленной секреции гормонов коры надпочечников, что в данной ситуации может иметь приспособительное значение. При дозах 8-10 Гр наблюдается развитие шокоподобного состояния с падением, артериального давления, кратковременной потерей сознания, повышением температуры тела, развитием поноса, нервнорефлекторными нарушениями.

Продолжительность фазы первичной острой реакции 1-3 дня.

Фаза мнимого клинического благополучия характеризуется включением в патологический процесс защитных механизмов организма. В связи с этим самочувствие больных становится удовлетворительным, проходят клинически видимые признаки болезни. Длительность скрытой фазы зависит от дозы облучения и колеблется от 10-15 дней до 4-5 нед.

При сравнительно небольших дозах (до 1 Гр) начальные легкие функциональные реакции не переходят в развернутую клиническую картину и заболевание ограничивается затухающими явлениями начальных реакций. При очень тяжелых формах поражения (дозы более 10 Гр) скрытая фаза вообще отсутствует.

Однако в это время нарастает поражение системы крови: в периферической крови прогрессирует лимфопения на фоне лейкопении, снижается содержание ретикулоцитов и тромбоцитов. В костном мозге развивается опустошение (аплазия). Могут наблюдаться атрофия гонад, подавление ранних стадий сперматогенеза, развитие изменений в тонком кишечнике и коже. Неврологическая симптоматика постепенно сглаживается.

Фаза разгара болезни характеризуется тем, что самочувствие больных вновь резко ухудшается, нарастает слабость, повышается температура тела, появляются кровоточивость и кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, желудочно-кишечный тракт, мозг, сердце и легкие. В результате нарушения обмена веществ и диспепсических расстройств (потеря аппетита и поносы) резко снижается масса тела.

На первый план выходит поражение системы крови. Развиваются глубокая лейкопения, тромбоцитопения, выраженная анемия; увеличивается скорость оседания эритроцитов (СОЭ); в костном мозге – картина опустошения с начальными признаками регенерации. Наблюдаются гипопротейнемия, гипоальбуминемия, повышение содержания остаточного азота и снижение уровня хлоридов. Угнетается иммунитет, в результате чего развиваются инфекционные осложнения, аутоинфекция и аутоинтоксикация.

Продолжительность фазы выраженных клинических проявлений от нескольких дней до 2-3 нед. При облучении в дозе свыше 2,5 Гр без проведения лечебных мероприятий возможен смертельный исход.

Фаза восстановления характеризуется постепенной нормализацией нарушенных функций, общее состояние больных заметно улучшается. Снижается до нормы температура тела, исчезают геморрагические и диспепсические проявления, со 2-5-го мес. нормализуется функция потовых и сальных желез, возобновляется рост волос. Происходит постепенно восстановление показателей крови и обмена веществ.

Период восстановления охватывает 3-6 мес, в тяжелых случаях лучевого поражения может затягиваться на 1-3 года, при этом возможен переход болезни в хроническую форму.

Кишечная форма острой лучевой болезни возникает при облучении лабораторных животных в дозах 10-20 Гр, вызывающих смерть на 3-5-е сутки после облучения. При вскрытии животных всегда констатируют гибель основной массы кишечного эпителия, оголение ворсин, их уплощение и деструкцию.

У человека при облучении в дозах 10- 20 Гр смерть чаще наступает на 7-10-е сутки. Основными признаками болезни являются тошнота, рвота, кровавый понос, повышение температуры тела, могут наблюдаться полная паралитическая непроходимость кишечника и вздутие живота. Развиваются геморрагия и глубокая лейкопения с полным отсутствием лимфоцитов в периферической крови, а также картина сепсиса.

Причиной смерти при кишечной форме острой лучевой болезни являются дегидратация организма, сопровождающаяся потерей электролитов

и белка, развитие необратимого шока, связанного с действием токсических веществ микробного и тканевого происхождения.

Токсемическая форма характеризуется выраженными гемодинамическими нарушениями главным образом в кишечнике и печени, парезом сосудов, тахикардией, кровоизлияниями, тяжелой интоксикацией и менингеальными симптомами (отек мозга). Наблюдается олигурия и гиперазотемия вследствие поражения почек. Смерть наступает на 4 -7-е сутки.

Церебральная форма острой лучевой болезни возникает при облучении в дозах выше 80 Гр. Смерть при этом наступает через 1-3 дня после облучения, а при действии очень больших доз (150-200 Гр) смертельный исход может иметь место даже в ходе самого облучения (смерть под лучом) или через несколько минут после воздействия, а также при локальном облучении головы в дозах 100-300 Гр. Эта форма лучевого поражения характеризуется развитием судорожно-паралитического синдрома, нарушением крово- и лимфообращения в центральной нервной системе, сосудистого тонуса и терморегуляции. Несколько позднее появляются функциональные нарушения пищеварительной и мочевыделительной систем, происходит прогрессивное снижение кровяного давления.

Причиной смерти при церебральной форме острой лучевой болезни являются тяжелые и необратимые нарушения центральной нервной системы, характеризующиеся значительными структурными изменениями, гибелью клеток коры головного мозга и нейронов ядер гипоталамуса. В поражении нервной системы главную роль играют непосредственное повреждающее действие ионизирующей радиации на ткань, а также первичные радиотоксины в виде H_2O_2 и других веществ, образующихся за счет окисления ненасыщенных жирных кислот и фенолов. Единичные наблюдения последствий облучения людей в дозах, превышающих 100 Гр, свидетельствуют о возникновении у них расстройств регуляции высшей нервной деятельности, кровообращения и дыхания.

Хроническая лучевая болезнь возникает при длительном облучении организма в малых, но превышающих допустимые дозы. Выделяют два основных варианта болезни: обусловленной внешним общим или местным

облучением, а также в результате поступления в организм равномерно и неравномерно распределяющихся радиоактивных нуклидов.

Заболевание отличается постепенным развитием и длительным волнообразным течением, сроки возникновения и характер изменений при этом определяются интенсивностью и суммарной дозой облучения. Начальный период заболевания характеризуется развитием нестойкой лейкопении, признаками астенизации, вегетативно-сосудистой неустойчивостью и др. Развернутому периоду заболевания свойственна недостаточность физиологической регенерации наиболее радиочувствительных тканей в сочетании с функциональными изменениями в деятельности нервной и сердечно-сосудистой систем. Период восстановления характеризуется сглаживанием деструктивных и отчетливым преобладанием репаративных процессов в наиболее радиопоражаемых тканях. По тяжести хроническую лучевую болезнь, обусловленную общим облучением, подразделяют на три группы: легкой (I), средней (II) и тяжелой (III) степени.

Хроническая лучевая болезнь I степени (легкая) характеризуется не резко выраженными нервно-регуляторными нарушениями в деятельности различных органов и систем, умеренной нестойкой лейкопенией и тромбоцитопенией. При хронической лучевой болезни II степени (средней) тяжести присоединяются функциональные нарушения нервной, сердечно-сосудистой и пищеварительной систем. Прогрессируют лейкопения и лимфопения, количество тромбоцитов уменьшено; в костном мозге – явления гипоплазии кроветворения. При хронической лучевой болезни III степени (тяжелой) развиваются анемия, явления выраженной гипоплазии кроветворения, атрофические процессы в слизистой желудочно-кишечного тракта, присоединяются инфекционно-септические осложнения, геморрагический синдром и нарушения кровообращения. Крайне тяжелые формы встречаются редко, при этом у больных развиваются поносы и кахексия. Клиническую картину хронической лучевой болезни, обусловленной внутренним облучением, формирует поражение одного или нескольких критических органов, в которых депонируются поступившие в организм радиоактивные нуклиды.

Отдаленные последствия действия радиации могут развиваться как после общего, так и местного облучения организма спустя ряд лет и носят неопухолевый или опухолевый характер.

К неопухолевым формам в первую очередь относят сокращение продолжительности жизни, гипопластические состояния в кроветворной ткани, слизистых оболочках органов пищеварения, дыхательных путей, в коже и других органах; склеротические процессы (цирроз печени, нефросклероз, атеросклероз, лучевые катаракты и др.), а также дисгормональные состояния (ожирение, гипофизарная кахексия, несахарное мочеизнурение).

Одной из частых форм отдаленных последствий лучевых поражений является развитие опухолей в критических органах при облучении инкорпорированными излучателями (α - и β -излучение), а также радиационные лейкозы.

Повреждающее действие лучей солнечного спектра.

Действие ультрафиолетовых лучей (УФЛ).

УФЛ проникает в кожу до половины мм, оказывает местное и общее действие. Местное – первичная эритема (покраснение из-за раздражения лучей), которое проходит, появляется вторичная эритема (раздражение гистамином, ацетилхолином – продуктами повреждения). Общее – расстройство кровообращения до коллапса из-за:

- 1) рефлекторного торможения нервной системы;
- 2) действия на нервную систему через хеморецепторы кожи, а также продуктами распада;
- 3) токсического действие облученных холестерина и белково-липидных комплексов крови на нервную систему.

Действие УФЛ усиливается фотосенсибилизаторами (холестерин, порфирины), наступает гемолиз эритроцитов.

Инфракрасные лучи прогревают и обжигают кожу на несколько мм, при высокой интенсивности могут вызвать тепловой удар.

Видимые лучи поглощаются кожей и не проходят в глубь.

Повреждающее действие излучения лазеров

Лучи лазера (получают с помощью оптического квантового генератора (ОКГ)) не вызывает боли. В тканях обуславливают кавитацию, то есть превращает твердые и жидкие ткани в газообразное состояние, параллельно инактивирует ферменты на месте действия, а также оказывает термический и токсический эффект. Применяют преимущественно в онкологии, офтальмологии. При передозировке может вызвать повреждение тканей.

2. 5. Болезнетворное действие химических факторов:

экзо- и эндогенные интоксикации.

Основные закономерности действия ядов на организм

Заболевания могут возникать под действием химических веществ. Такие заболевания называются *отравлениями*, а вещества, вызывающие отравления, называются *ядами*. Различают яды экзогенные (поступающие в организм извне) и эндогенные (образующиеся в самом организме). Экзогенные яды делятся на неорганические (кислоты, щелочи, соли свинца, ртути, мышьяка) и органические (алкоголь, эфир, хлороформ, цианистые соединения). В свою очередь органические яды делятся на яды растительного происхождения (алкалоиды, глюкозиды) и животного (змеиный яд). Яды можно классифицировать в зависимости от преимущественного действия их на отдельные органы и системы (кровяные яды – бертолетова соль, окись углерода; печеночные яды – флоридзин; нервные – мышьяк, стрихнин и др.).

По механизму образования различают следующие группы экзогенных ядов:

- 1) яды поступающие в организм в готовом виде (кислоты, щелочи, мышьяк, сулема);
- 2) яды, поступающие в организм с пищевыми продуктами (грибной яд);
- 3) бактериальные продукты (токсины бактерий, вирусов, глистов).

Эндогенные яды делятся на 3 группы:

- 1) секреторные и экскреторные яды;

2) продукты аутолиза (самопереваривания) тканей;

3) продукты энергетической деградации – вещества, образующиеся в результате действия различных видов энергии.

Яды могут дать прямой и рефлекторный эффект. Прямое действие может быть местным и резорбтивным, т. е. действие оказывается после всасывания в кровь. Рефлекторный эффект возникает в результате раздражения ядов чувствительных нервных окончаний как на месте поступления яда в организм, так и после всасывания его в кровь.

Несколько конкретных механизмов:

1. Окись углерода конкурирует с кислородом за гемоглобин. Образование оксигемоглобина происходит в 10 раз быстрее, чем карбоксигемоглобина, но диссоциация последнего происходит в 300 раз медленнее в сравнении с оксигемоглобином. Таким образом, СО более прочно связывает гемоглобин. Транспорт кислорода к тканям нарушается, возникает кислородное голодание. Высокая токсичность синильной кислоты и ее производных (KCN, NaCN, NH₄CN) объясняется сродством молекулы к трехвалентному железу дыхательного фермента – цитохромоксидазы) клетки. Блокада цитохромоксидазы приводит к резкому затруднению передачи кислорода клеткам, т. е. кислородному голоданию.

2. Некоторые соединения мышьяка, никеля блокируют тиоловые (сульфгидрильные) группы клеточных ферментов. Одно из особенно токсических соединений мышьяка – льюизит – способно образовывать при реакции с белками прочные циклические арсениты, и вступать в реакцию с тиоловыми группами пируватоксидазы.

Действие токсических веществ зависит от дозы, способа введения, возраста сопротивляемости организма и др. факторов. Чем больше доза химического вещества тем сильнее его действие. Следует помнить, что при повторном попадании яда в организм наблюдается в ряде случаев привыкание к яду.

Мутагенное действие химических веществ на организм.

В пищевой промышленности используется громадное количество химических веществ в качестве консервантов, ароматизаторов, антибиотиков, сгустителей, стабилизаторов, нейтрализаторов.

Продукты, обладающие мутагенным действием, могут образовываться в процессе технологической обработки пищевых веществ с применением УФ-лучей, ультразвука, инфразвука и др.

Мутагенами являются фенолы, тяжелые металлы, мышьяк, почти все спирты, продукты распада белка, пурин, антибиотики, перекиси и др.

Способ введения.

Вещества, вводимые через ЖКТ оказывают меньший эффект, чем через кожу, т. к. из кишечника они попадают в печень, где подвергаются полному или частичному обеззараживанию. Индивидуальные особенности организма, функциональное состояние его регуляторных систем имеют большое значение для степени отравляющего действия химических веществ. Например, при нарушении функции печени и почек действие химических веществ усиливается. Химические вещества оказывают различное влияние в зависимости от возраста. Например, молодые животные и дети устойчивы к СО. В зависимости от дозы одно и то же вещество может оказывать лечебное действие, дать токсический эффект или вызвать смертельное отравление. Повторное введение химических веществ нередко сопровождается привыканием к ним. Привыкание объясняется различными механизмами: может иметь значение уменьшение проницаемости кожи и слизистых (мышьяк) или более быстрое разрушение яда в организме (алкоголь, морфин), а также более интенсивное выведение ядов экскреторными органами. В ряде случаев повторных отравлений можно наблюдать, наоборот, повышение чувствительности организма к ядам (аллергия). Однако усиление чувствительности при повторных отравлениях может зависеть и от накопления яда в организме (при повреждении экскреторных органов).

Отравление веществами эндогенного происхождения – продуктами обмена и тканевого распада – называется *аутоинтоксикацией (самоотравлением)*. В нормальных условиях эти продукты выделяются из организма

через почки, кишечник, с потом, через легкие с воздухом или с различными секретами, либо подвергаются обезвреживанию в результате химического превращения в процессах межклеточного обмена веществ. Аутоинтоксикация возникает при патологических процессах, когда механизмы приспособления оказываются недостаточными, например при нарушении функции экскреторных органов в случае поражения печени, нарушения обмена веществ и т. д. Так нарушения обмена веществ при многих эндокринных заболеваниях (диабет, микседема, болезнь Аддисона и др.), авитаминозах, раковой кахексии и др. приводят к избыточному накоплению в организме ядовито действующих веществ – фенольных соединений, азотистых оснований типа бетаина, аммонийных веществ, кислых продуктов межклеточного и жирового обмена и т. п., способных оказывать токсическое действие на организм. Не свойственные организму токсические вещества образуются в полостях тела и далее всасываются в ток лимфы и крови, например, при гнойных воспалениях в плевральной полости, полости мочевого пузыря, в кишечнике при его непроходимости и длительных запорах и т. д. Эндогенное отравление может развиваться и вследствие затрудненного выведения и задержки нормальных продуктов жизнедеятельности и обмена, например, задержка мочевины и возникновения уремии (отравление азотистыми шлаками) при нарушении выделительной функции почек, задержка выделения углекислого газа (гиперкапния) и газовый ацидоз при заболевании легких (эмфизема). При обширных повреждениях (механическая, термическая травма, лучевая болезнь и др.) поражение тканей сопровождается образованием биогенных аминов, особенно гистамина и гистаминоподобных веществ, активных белков и полипептидов (адениннуклеотидов, холинергических, адренергических и других физиологически активных веществ, способных оказать токсическое действие на организм). К эндогенным отравлениям относят также интоксикацию при инфекционных заболеваниях вследствие накопления бактериальных токсинов и других продуктов жизнедеятельности микробов, а также продуктов распада собственных тканей организма под влиянием бактериального повреждения.

Клиническая картина при отравлении СО

Токсический эффект поражения СО зависит от концентрации ее в атмосфере и от количества образовавшегося в крови карбоксигемоглобина. Так, например, при наличии в крови около 10 % карбоксигемоглобина обычно никаких признаков поражения не отмечается. При наличии в крови около 20-30 % карбоксигемоглобина появляется головная боль, шум в ушах, тошнота, покраснение лица и видимых слизистых оболочек, дыхание становится глубоким и частым, АД повышается.

Все эти явления характеризуют начальную стадию поражения (стадия продрома). При наличии 35-50 % карбоксигемоглобина наблюдаются потеря сознания, рефлексов, могут появиться судороги тонического и клонического характера, дыхание частое, глубокое и неправильное, пульс урежается, АД повышается. Эти явления характеризуют вторую стадию поражения (стадию судорог). Наконец, при наличии в крови свыше 50 % карбоксигемоглобина наблюдается резкое ослабление дыхания (неправильное, поверхностное и редкое), падение АД, паралич некоторых органов с гладкой мускулатурой (мочевой пузырь, толстая кишка). Такое состояние может длиться несколько часов. Все эти явления характеризуют третью стадию поражения (стадию паралича).

Особенности действия ядов на развивающийся организм.

Из организма новорожденного лекарственные вещества в 2-3 раза выводятся медленнее, чем из организма взрослого.

Пороки развития возникают в результате извращения морфогенеза под влиянием фармакологических веществ и других ядов, которые вызывают блокаду определенных звеньев биохимических процессов.

У детей, родившихся от алкоголиков, наблюдаются нарушения умственного развития, выраженные в той или иной степени.

Клинические и экспериментальные наблюдения приводят к заключению, что алкоголизм может оказать патогенное действие на гаметы во время ово- и сперматогенеза. Механизм этого действия не выяснен, но можно предположить, что формирование гамет может быть нарушено, с одной стороны, хроническим голоданием, всегда сопровождающим алко-

голизм, а с другой стороны, не исключена возможность токсического действия алкоголя.

2.6. Повреждающее действие электрической энергии

Зависит от силы, напряжения и сопротивления тканей организма. Сухой неповрежденный роговой слой кожи выдерживает до 100 000 Ом (при увлажнении снижается). Если выше напряжение, нагрев, пот, а также «пробой» через роговой слой-ток проходит. При тонкой кожи пробой наступает даже при 30 вольт. Прохождение тока через сердце вызывает фибрилляцию, через голову – паралич дыхания. Чем дольше, тем тяжелее последствие. Ток 0,02 сек 1000 В безвредно, ток 1 сек 1000 В смертельно. Жидкая среда быстро проводит ток.

Патологические изменения при действии электрического тока:

1. Местное – знаки тока: на коже круглый, сероватого цвета, твердый волнообразным возвышением, вокруг ветвистый рисунок красного цвета (паралич капилляров). Ожоги возникают на месте контакта – нагрев, особенно когда электрическая дуга.

2. Общее – потеря сознания, остановка дыхания, падение АД (стадия мнимой смерти), фибрилляция и остановка сердца (истинная смерть).

3. Остановка сердца -в результате фибрилляция желудочков, раздражение блуждающего нерва, внезапное сужение коронарных сосудов.

4. Остановка дыхания – в результате повреждение током дыхательного центра, резкое сужение сосудов продолговатого мозга, острая гипоксия из-за фибрилляции сердца.

При несмертельной электротравме: кратковременная потеря сознания и остановка дыхания, повышение АД. В последующем астенический синдром.

Механизмы действия тока:

1. Биологическое действие (сильное раздражение нервной, мышечной, секреторной ткани и в результате наступает фибрилляция сердца, переломы костей, повышение АД, непроизвольное мочеиспускание, дефекация, выброс катехоламинов.

2. Электрохимическое действие (гидролиз) – нарушается нормальное расположение ионов (калия, натрия, кальция, магния и белковых молекул) из-за полярности тока. Наступает расстройство потенциала покоя и потенциала действия, местное коагуляция и колликвация белков. Движение ионов при действии переменного тока низкой частоты (50-100 Гц) приводит к нарушению мембранного потенциала, проницаемости. При средних частотах (3000 Гц) уменьшается повреждающее действие, так как уменьшается путь пробега ионов. При высоких частотах порядка сотен килогерц нет повреждающего действия.

3. Тепловое действие. Ожоги кожи, кости (жемчужные бусы).

4. Механическое. При очень высоком напряжении совместное тепловое и механическое действие вызывает взрывоподобный эффект (расслоение тканей, частей тела).

2.7. Повреждающее действие барометрического давления.

Действие пониженного барометрического давления (гипобария)

На высоте 6 км из-за расширения объем газов увеличивается 2,15 раз, на высоте 10 км – 3,85 раз – боли в полостях (барабанная, пазухи полостных костей, желудок, кишечник), даже потеря сознания. 9000 м – газовая эмболия, 19000 м. – газы не успевают разноситься по сосудам, наступает тканевая и кожная эмфизема. При этом снижается парциальное давление кислорода, и соответственно насыщение гемоглобина O_2 (гипоксемия), что ведет к гипоксии, а в последующем одышке, цианозу, некоторой эйфории. Патогенез – недостаток кислорода раздражает хеморецепторы, дыхательный центр, далее гиперкапния заменяется гипокапнией, наступает алколоз, что ведет к снижению возбудимости дыхательного центра (периодическое дыхание типа Чейна-Стокса, Биота).

Высотная болезнь (высотная гипоксия) – болезненное состояние, связанное с кислородным голоданием вследствие понижения парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, которое возникает высоко в горах, а также при полётах на летательных аппаратах, не оснащённых герметичной кабиной (например, парапланах, дельтапланах, воздушных ша-

рах с негерметичной гондолой), начиная примерно с 2000 метров и выше над уровнем океанов. Разновидностью высотной болезни является *горная болезнь*, в возникновении которой наряду с недостатком кислорода играют также роль такие усугубляющие факторы, как физическое утомление, охлаждение, обезвоживание организма, ультрафиолетовая радиация, тяжёлые погодные условия (например, ураганные ветры), резкие перепады температур в течение дня (от +30 °С днём до -20 °С ночью) и т. д. Но основным патологическим фактором горной болезни является гипоксия. Человек способен адаптироваться к высотной гипоксии, спортсмены специально тренируют свою способность к адаптации для того, чтобы повысить спортивные достижения. Предельно возможными для длительной адаптации (часы – десятки часов) к гипоксии считаются высоты на уровне около 8000 метров. Более длительное пребывание человека на таких высотах без дыхательных кислородных приборов невозможно. Длительнее – вызывает смерть.

Действие повышенного барометрического давления (гипербария).

В каждые 10,3 м глубины давление увеличивается на 1 атмосферу, соответственно повышается растворимость газов в крови; значение имеют азот, кислород и само повышенное атмосферное давление – компрессия. Со стороны CO₂ при этом негатива нет.

Действие:

1. Атмосферное давление давит на барабанную перепонку, кишечник, периферические сосуды и из-за этого увеличивается кровенаполнение внутренних органов.

2. Высокая концентрация азота преимущественно влияет на нервную ткань – вначале наркотический эффект, затем токсический – головные боли, головокружение, галлюцинации, нарушение координации.

3. Гипербарическая оксигенация. Гипероксия. В норме кислородная емкость крови 20,3 об/ %. Из них 20 связан с гемоглобином, 0,3 растворенная фракция. Повышение давления на 1 атмосферу приводит растворению кислорода еще дополнительно на 2,3 мл/на 100 мл крови (в норме 2,3 мл/на

100 мл крови). При давлении 3 атмосферы оксигемоглобин не диссоциируется, так как достаточно растворенной фракции O₂.

Примечание. Гипербарическую гипоксию используют в терапии.

В начале гипероксия компенсируется инактивацией сердечно-сосудистой системой и перераспределением крови в депо. Кислородное отравление в двух формах:

1. Легочная форма – воспалительноподобная реакция дыхательных путей.

2. Судорожная форма – вначале симпатический синдром (тахикардия, головная боль, головокружение), затем тонические и клонические судороги.

Механизм.

1. Угнетение ферментной активности.

2. Торможение синтеза АТФ.

3. Образование свободных радикалов.

Декомпрессия. Растворимость газов уменьшается по сравнению с нормой, образуются пузырьки. Если они могут проходить через просвет капилляров, то нет проблем, если не могут, то эмболия азотистая (мышечные, суставные боли, нервные расстройства: атаксия, судороги). CO₂, O₂ пузырьки не дают, так как быстро связываются с гемоглобином.

Кессонная болезнь.

При переходе человека от нормального атмосферного давления к повышенному отмечается, особенно у лиц с небольшим стажем кессонной работы и при неблагоприятном ходе шлюзования, наблюдается ряд изменений, которые фактически никакого отношения к кессонной болезни не имеют. Эти изменения объясняются нарушением равновесия между внутренним давлением воздуха в организме и внешним давлением. Появляется чувство закладывания ушей, обусловленное вдавлением барабанной перепонки наружным воздухом. Вдавление барабанной перепонки при непроницаемости евстахиевых труб может быть столь значительным, что на ней образуются надрывы с кровоизлияниями вплоть до перфорации. Из-за нарушения равновесия между воздухом, находящимся в лобных пазухах, и

наружной атмосферой, особенно при насморке, могут возникнуть боли в области лобных пазух. При давлении воздуха выше 7 атм. основное значение в изменении гемодинамики у человека приобретает наркотическое действие азота, что характеризуется ускорением периферического тока крови, увеличением ударного и минутного объема сердца и количества циркулирующей в организме крови.

При декомпрессии организм относительно медленно освобождается от избытка азота. Это объясняется тем, что количество его, которое может быть выведено легкими, не превышает приблизительно 150 мл в минуту. Однако при пребывании человека под повышенным давлением количество избыточного азота в организме может превышать несколько литров. Следовательно, для выделения избытка азота через легкие необходимо определенное время. При медленной, нерезкой декомпрессии избыток азота постепенно выделяется из организма, диффундируя из крови через легкие наружу, без образования пузырьков.

При быстром переходе человека от повышенного давления к нормальному газы, растворившиеся в организме в большом количестве, не успевают диффундировать из крови в легкие, выходят из раствора в газообразном виде, вследствие чего в крови и тканях образуются пузырьки свободного газа, состоящие главным образом из азота. Помимо азота, в них содержится кислород и углекислый газ. Газовые пузырьки могут закупоривать (эмболия) или разрывать кровеносные сосуды, что и обуславливает описываемые ниже клинические явления, характерные для кессонной болезни.

Нарушение транспорта кислорода и углекислоты (от легких к тканям).

Причины:

- 1) уменьшение гемоглобина в крови;
- 2) сердечно-сосудистая недостаточность;
- 3) сдвиг кривой диссоциации оксигемоглобина.

СО₂ в крови транспортируется в виде бикорбанатов, карбогемоглобина и незначительно свободно. Кислород – в виде оксигемоглобина. Кисло-

род вытесняет CO_2 в тканях и крови, и в воздухе, то есть кислород при связывании к тканям сильнее, чем CO_2 . Но CO_2 более подвижное – быстрее связывается с тканями. Поэтому кислород является и переносчиком CO_2 . Если мало гемоглобина, то CO_2 слабо вытесняется из тканей и крови и результате наступает гиперкапния.

Гипоксия – недостаток кислорода в тканях, компенсируется за счет усиления функции крови, или кровообращения, или легочного дыхания (межсистемная кооперация).

Типы гипоксии (по Петрову И. Р.):

1. Гипоксия из-за низкого парциального давления кислорода в воздухе.

2. Гипоксия при патологии в организме:

- дыхательный (легочной);
- циркуляторный (кровообращение);
- гемический (кровь);
- тканевый;
- смешанный.

Если атмосфера разрежена и низкое парциальное давление O_2 наступает гипоксемия, далее из-за низкого градиента концентрации уменьшается переход кислорода из крови в ткани (высокогорье). Подобное наступает и при недостаточной подачи кислорода из аппаратуры в организм.

При отравлении окисью углерода карбоксигемоглобин образуется 300 быстрее, чем оксигемоглобин. При наличии 0,1 % в воздухе угарного газа больше половина гемоглобина переходит в карбоксигемоглобин. Метгемоглобин образуется при отравлениях нитритами, нитратами, мышьяковистым водородом, сульфаниламидами, фенацитином, со снижением концентрации кислорода.

Острая гипоксия наступает при удушении, разгерметизации летательных аппаратов – в течении минуты или секунды.

Хроническая гипоксия- при заболеваниях, связанных гипоксемией.

Нарушение функции организма при гипоксии.

При гипоксии наступают типичные изменения:

- нервная система. Через 2-3 мин полного прекращения поступления кислорода в коре появляются очаги некроза, а в продолговатом мозге только через 10-15 мин. Клинически – в начале эйфория, затем торможение (сонливость), головная боль, головокружение, атаксия;

- дыхание. При резкой гипоксии одышка, может возникнуть периодическое дыхание Чайна-Стокса;

- кровообращение. Тахикардия, увеличение коронарного кровотока, увеличение МОК;

- обмен веществ. Усиление распада АТФ с уменьшением его концентрации и концентрации креатинфосфата в нервной ткани. Снижается синтез АТФ, преобладает гликолиз, накапливаются лактат, перуват, наступает ацидоз. В этих условиях также снижается синтез фосфопротеидов, фосфолипидов и аминокислот, наступает отрицательный азотистый баланс. Накапливаются кетоновые тела (ацетон, азотоуксусная кислота, бета-оксимасляная кислота). Одновременно нарушается транспорт ионов – ионы калия накапливаются за клеткой, что ведет к падению синтеза АТФ и ферментов;

- ткани, малочувствительные к гипоксии: мышечные и виды соединительных тканей (хрящи, кости, сухожилия).

Компенсаторные механизмы при гипоксии.

Повышение результативности дыхания, кровообращения, транспорта кислорода, тканевого дыхания:

– углубление дыхания (раскрытие резервных альвеол, капилляров, усиление альвеолярной вентиляции);

– тахикардия, увеличение систолического объема, повышение тонуса сосудов с усилением кровотока;

– перераспределение крови в пользу головного, спинного мозга и сердца;

– эритроцитоз (повышение гемопозеза), повышение способности гемоглобина связывать кислород и отдавать кислород;

– повышение поглощения кислорода тканями, увеличение доли анаэробного окисления.

III. НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Наследственные заболевания человека обусловлены мутациями. Выделяют три основные группы наследственных заболеваний:

- 1) хромосомные болезни;
- 2) генные болезни;
- 3) мультифакторные заболевания.

3.1. Хромосомные болезни

Хромосомные болезни – наследственные заболевания, которые обусловлены геномными (изменение числа хромосом) и хромосомными (изменение структуры хромосом) мутациями. Хромосомные болезни, как правило, не передаются потомству и встречаются в семьях как спорадические случаи.

Основная причина возникновения хромосомных болезней – нерасхождение хромосом в мейозе во время гаметогенеза у одного из родителей. Они возникают вследствие мутаций в гаметах одного из здоровых родителей или в зиготе на первых стадиях дробления. Если мутация, возникшая в гаметах, – это полная форма болезни, то на стадии дробления зиготы – мозаичная форма болезни. В отличие от генных, хромосомные мутации охватывают значительно больший объем генетического материала и характеризуются множественными поражениями. Именно они вызывают около 45 % случаев гибели плода после имплантации и 60-70 % – 2-4-недельных выкидышей. Больные хромосомными болезнями занимают почти 25 % госпитализированных пациентов в мире.

Для диагностики хромосомных болезней применяют молекулярный и генетический методы генетики. Количественные и структурные нарушения хромосом определяют под микроскопом.

Хромосомные аномалии причиной 45-50 % множественных врожденных пороков развития, около 36 % случаев глубокой умственной отсталости, 50 % аменорей у женщин, 10 % бесплодия у мужчин.

Различают хромосомные болезни, обусловленные:

- 1) изменением количества и структуры аутосом;
- 2) изменением количества половых хромосом.

Хромосомные заболевания, обусловленные изменением количества и структуры аутосом.

Синдром Дауна (трисомия по хромосоме 21) – одна из форм геномной патологии, при которой чаще всего кариотип представлен 47 хромосомами вместо нормальных 46, поскольку хромосомы 21-й пары, вместо нормальных двух, представлены тремя копиями (трисомия). Кариотипы больных – 47, XX, 21+ или 47, XY, 21+. Частота 1:1100, а в некоторых регионах – 1:700-1:800 новорожденных. Риск рождения детей с синдромом Дауна возрастает с возрастом матери. На частоту их рождения не влияют половые, расовые, географические и популяционные отличия. Комплекс врожденных пороков развития, характерных для синдрома Дауна, обуславливает клиническую картину «все дети из одной семьи».

Существует ещё две формы данного синдрома: транслокация хромосомы 21 на другие хромосомы (чаще на 15, реже на 14, ещё реже на 21, 22 и Y-хромосому) – 4 % случаев и мозаичный вариант синдрома – 5 %. Транслокационная форма не зависит от возраста матери, поэтому есть высокий риск повторного рождения больного ребенка в семье.

Синдром Дауна не является редкой патологией – в среднем наблюдается один случай на 700 родов; в данный момент, благодаря пренатальной диагностике, частота рождения детей с синдромом Дауна уменьшилась до 1 к 1100. У обоих полов аномалия встречается с одинаковой частотой.

Частота рождений детей с синдромом Дауна 1 на 800 или 1000. В 2006 году Центр по контролю и профилактике заболеваний оценил как один на 733 живорождённых в США (5429 новых случаев в год). Около 95 % из них по трисомии 21-й хромосомы. Синдром Дауна встречается во всех этнических группах и среди всех экономических классов.

Трисомия 21-й хромосомы в 95 % случаев является причиной возникновения синдрома Дауна, и в 88 % случаев из-за нерасхождения материнских гамет и в 8 % – мужских.

Возраст матери влияет на шансы зачатия ребёнка с синдромом Дауна. Если матери от 20 до 24 лет, вероятность этого 1 к 1562, до 30 лет – 1 к 1000, от 35 до 39 лет – 1 к 214, а в возрасте старше 45, вероятность 1 к 19. Хотя вероятность и увеличивается с возрастом матери, 80 % детей с данным синдромом рождаются у женщин в возрасте до 35 лет. Это объясняется более высокой рождаемостью в данной возрастной группе. По последним данным отцовский возраст, особенно если старше 42 лет, также увеличивает риск синдрома.

Современные исследования (по состоянию на 2008 год) показали, что синдром Дауна обусловлен также случайными событиями в процессе формирования половых клеток и/или беременности. Поведение родителей и факторы окружающей среды на это никак не влияют.

Клинические диагностические признаки: низкий рост, разная степень умственной отсталости, черепно-лицевые аномалии: косой разрез глаз, короткая шея, эпикант, плоское лицо, маленький короткий нос, большой язык, маленькие деформированные уши. Характерные также мышечная гипотония, разшатанность суставов, поперечная складка на ладонях, клинодактилия мизинца. Врожденные недостатки внутренних органов (сердца), сниженный иммунитет часто являются причиной смерти этим детей.

Точная диагностика возможна на основании анализа крови на кариотип. На основании исключительно внешних признаков постановка диагноза невозможна.

Цитогенетические варианты синдрома разнообразные. Основную часть (94 %) составляют случаи полной трисомии 21 как результат нерасхождения хромосом в мейозе. При этом вклад материнского нерасхождения составляет 80 %, отцовского – 20 %. Приблизительно 4 % больных имеют транслокационную форму (транслокация хромосомы 21 чаще всего на хромосомы 13 или 22) и 2 -5 % мозаицизм вследствие митотического нерас-

хождения, когда одна часть клеток имеет нормальное количество хромосом (46), а другая – анеуплоидную (47).

В июле 2013 г. в зарубежной и российской прессе появились статьи со ссылкой на оригинальную публикацию в журнале «Nature» об эксперименте в пробирке американских исследователей с медицинского факультета Университета штата Массачусетс под руководством д-ра Джин Лоренс (Jeanne Lawrence), в ходе которого данный ген использовался для блокирования лишней, третьей копии X-хромосомы в генетическом материале – её носителе; её присутствие вызывает развитие синдрома Дауна, и её блокировка сможет в будущем предотвращать развитие данного заболевания.

Синдром Патау (СП) (трисомия-13) впервые описан Эразмусом Бартолином в 1657. Хромосомную природу заболевания выявил доктор Клаус Патау в 1960. Встречается с частотой 1:7000-1:14000. Имеются два цитогенетических варианта синдрома Патау: простая трисомия и Робертсоновская транслокация. Другие цитогенетические варианты (мозаицизм, изохромосома, неробертсоновские транслокации) обнаружены, но они встречаются крайне редко. Клиническая и патологоанатомическая картины простых трисомных форм и транслокационных не различается. 75 % случаев трисомии хромосомы 13 обусловлено появлением дополнительной хромосомы 13. Между частотой возникновения синдрома Патау и возрастом матери прослеживается зависимость, хотя и менее строгая, чем в случае синдрома Дауна. 25 % случаев СП – следствие транслокации с вовлечением хромосом 13-й пары, в том числе в трех из четырех таких случаев мутация *de novo*. В четверти случаев транслокация с вовлечением хромосом 13-й пары имеет наследственный характер с возвратным риском 14 %.

Соотношение полов при синдроме Патау близко к 1:1. Дети с синдромом Патау рождаются с истинной пренатальной гипоплазией (на 25-30 % ниже средних величин), которую нельзя объяснить небольшой недоношенностью (средний срок беременности 38,5 недель).

Кариотип 47, XX, 13+ или 47, XY, 13+. Частота 1:5000-1:7000 новорожденных. Цитогенетические варианты разные. Полная трисомия-13 как следствие нерасхождения хромосом в мейозе в одного из родителей встре-

чается в 80-85 % больных. Другие случаи обусловлены робертсоновскими транслокациями типа D/13 и G/13. Мозаицизм встречается редко.

Клинические диагностические признаки: щели верхней губы и неба («заячья губа» и «волчья пасть»), уменьшенный объем черепа, перекошенный, низкий лоб, микрофтальмия, анофтальмия (отсутствие одного или обоих глазных яблок), переносица запавшая, деформированные ушные раковины, полидактилия; врожденные пороки сердца, других внутренних органов. Большинство детей умирает в первые недели или месяцы.

Однако некоторые больные живут в течение нескольких лет. Более того, в развитых странах отмечаются тенденция увеличения продолжительности жизни больных синдромом Патау до 5 лет (около 15 % детей) и даже до 10 лет (2-3 % детей). Оставшиеся в живых страдают глубокой идиотией.

Решающим в диагностике является цитогенетическое исследование. Исправить хромосомные нарушения невозможно. Комплексная работа группы различных специалистов заключается в постоянном контроле за состоянием здоровья больного и поддержке семьи.

Синдром Эдвардса (синдром трисомии 18) – хромосомное заболевание, характеризуется комплексом множественных пороков развития и трисомией 18 хромосомы. Описан в 1960 году Джоном Эдвардсом (John H. Edwards). Популяционная частота примерно 1:7000. Дети с трисомией 18 чаще рождаются у пожилых матерей, взаимосвязь с возрастом матери менее выражена, чем в случаях трисомии хромосомы 21 и 13. Для женщин старше 45 лет риск родить больного ребёнка составляет 0,7 %. Девочки с синдромом Эдвардса рождаются в три раза чаще мальчиков.

Кариотип 47, XX, 18+ или 47, XY, 18+. Соотношения больных мальчиков и девочек равняется 1:3. Дети с трисомией 18 рождаются с низким, в среднем 2177 г. весом. При этом длительность беременности – нормальная или даже превышает норму. Фенотипические проявления синдрома Эдвардса многообразны. Чаще всего возникают аномалии мозгового и лицевого черепа, мозговой череп имеет долихоцефалическую форму. Нижняя челюсть и ротовое отверстие маленькие. Глазные щели узкие и короткие. Ушные раковины деформированы и в подавляющем большинстве случаев

расположены низко, несколько вытянуты в горизонтальной плоскости. Мочка, а часто и козелок отсутствуют. Наружный слуховой проход сужен, иногда отсутствует. Грудина короткая, из-за чего межреберные промежутки уменьшены и грудная клетка шире и короче нормальной. В 80 % случаев наблюдается аномальное развитие стопы: пятка резко выступает, свод провисает (стопа-качалка), большой палец утолщен и укорочен. Из дефектов внутренних органов наиболее часто отмечаются пороки сердца и крупных сосудов: дефект межжелудочковой перегородки, аплазии одной створки клапанов аорты и лёгочной артерии. У всех больных наблюдаются гипоплазия мозжечка и мозолистого тела, изменения структур олив, выраженная умственная отсталость, снижение мышечного тонуса, переходящее в повышение со спастикой.

Клинический и даже патологоанатомический диагноз синдрома сложно установить. Поэтому во всех случаях показано цитогенетическое исследование.

Синдром «кошачьего крика» связан с делецией короткого плеча 5-й хромосомы. Впервые описан Дж. Леженом в 1963 г. Признаком его служит необычный плач детей, напоминающий мяуканье или крик кошки. Это связано с патологией гортани или голосовых связок. Однако с возрастом этот крик исчезает.

Клиническая картина синдрома значительно варьирует. Наиболее типичным, помимо «кошачьего крика», является умственное и физическое недоразвитие, микроцефалия (аномально уменьшенная голова). Своеобразен внешний вид больных: лунообразное лицо, микрогения (маленькие размеры верхней челюсти), эпикант (вертикальная складка кожи у внутреннего угла глазной щели), высокое небо, плоская спинка носа, косоглазие, антимонголоидный разрез глаз. Ушные раковины расположены низко и деформированы. Отмечаются также врожденные пороки сердца, патология костно-мышечной системы, синдактилия стоп (полное или частичное сращение соседних пальцев), плоскостопие, косолапость и др.), мышечная гипотония. Большинство детей умирает в раннем возрасте. Вместе с тем

известны описания больных старше 50 лет. Популяционная частота синдрома «кошачьего крика» 1:40000-1:50000 новорожденных.

Хромосомные болезни, обусловленные изменением количества половых хромосом.

Синдром Шерешевского-Тёрнера (моносомия X) впервые как наследственная болезнь был описан в 1925 г. Н. А. Шерешевским, который считал, что она обусловлена недоразвитием половых желёз и передней доли гипофиза и сочетается с врождёнными пороками внутреннего развития. В 1938 г. Тёрнер выделил характерную для этого симптомокомплекса триаду симптомов: половой инфантилизм, кожные крыловидные складки на боковых поверхностях шеи и деформацию локтевых суставов. В России этот синдром принято называть синдромом Шерешевского – Тёрнера. Этиология заболевания (моносомия по X-хромосоме) была раскрыта Ч. Фордом в 1959 г.

Чёткой связи возникновения синдрома Тёрнера с возрастом и какими-либо заболеваниями родителей не выявлено. Однако беременности обычно осложняются токсикозом, угрозой выкидыша, а роды часто бывают преждевременными и патологическими. Особенности беременностей и родов, заканчивающихся рождением ребёнка с синдромом Тёрнера, – следствие хромосомной патологии плода. Нарушение формирования половых желёз при синдроме Тёрнера обусловлено отсутствием или структурными дефектами одной половой хромосомы (X-хромосомы).

У эмбриона первичные половые клетки закладываются почти в нормальном количестве, но во второй половине беременности происходит их быстрая инволюция (обратное развитие), и к моменту рождения ребёнка количество фолликулов в яичнике по сравнению с нормой резко уменьшено или они полностью отсутствуют. Это приводит к выраженной недостаточности женских половых гормонов, половому недоразвитию, у большинства больных – к первичной аменорее (отсутствию менструаций) и бесплодию. Возникшие хромосомные нарушения являются причиной возникновения пороков развития. Возможно также, что сопутствующие ауто-

сомные мутации играют определённую роль в появлении пороков развития, поскольку существуют состояния, сходные с синдромом Тёрнера, но без видимой хромосомной патологии и полового недоразвития.

При синдроме Тёрнера половые железы обычно представляют собой недифференцированные соединительнотканые тяжи, не содержащие элементов гонад. Реже встречаются рудименты яичников и элементы яичек, а также рудименты семявыносящего протока. Другие патологические данные соответствуют особенностям клинических проявлений. Наиболее важны изменения костно-суставной системы – укорочение пястных и плюсневых костей, аплазия (отсутствие) фаланг пальцев, деформация лучезапястного сустава, остеопороз позвонков. Рентгенологически при синдроме Тёрнера турецкое седло и кости свода черепа обычно не изменены. Отмечаются пороки сердца и крупных сосудов (коарктация аорты, незаращение боталлова протока, незаращение межжелудочковой перегородки, сужение устья аорты), пороки развития почек. Проявляются рецессивные гены дальтонизма и других заболеваний.

Синдром Шершевского-Тёрнера встречается много реже, чем трисомия X, синдром Клайнфельтера (XXY, XXXY), а также XYU, что указывает на наличие сильного отбора против гамет, не содержащих половых хромосом, или против зигот XO. Это предположение подтверждается достаточно часто наблюдаемой моносомией X среди спонтанно абортированных зародышей. В связи с этим допускается, что выжившие зиготы XO являются результатом не мейотического, а митотического нерасхождения, или утраты X-хромосомы на ранних стадиях развития. Моносомии YO у человека не обнаружено. Популяционная частота 1:1500. Кариотип 45,X0. В клетках отсутствуют тельца полового хроматина.

Кариотип 45,(X0)=70 % / 46,(XX)=30 % – мозаичная форма синдрома Тёрнера.

Клинические диагностические признаки: женский фенотип; низкий рост, короткая шея с латеральными складками кожи (шея сфинкса), низкая граница роста волос на затылке, грудная клетка щитообразной формы с

широко расставленными сосками, дисгенезия гонад, первичная аменорея, бесплодие.

Отставание больных с синдромом Тёрнера в физическом развитии заметно уже с рождения. Примерно у 15 % больных задержка наблюдается в период полового созревания. Для доношенных новорождённых характерна малая длина (42-48 см) и масса тела (2500-2800 г и менее). Характерными признаками синдрома Тёрнера при рождении являются избыток кожи на шее и другие пороки развития, особенно костно-суставной и сердечно-сосудистой систем, «лицо сфинкса», лимфостаз (застой лимфы, клинически проявляющийся крупными отёками). Для новорождённого характерны общее беспокойство, нарушение сосательного рефлекса, срыгивание фонтаном, рвота. В раннем возрасте у части больных отмечают задержку психического и речевого развития, что свидетельствует о патологии развития нервной системы. Наиболее характерным признаком является низкорослость. Рост больных не превышает 135-145 см, масса тела часто избыточна. Лимфедема стоп.

Половое недоразвитие при синдроме Тернера отличается определённым своеобразием. Нередкими признаками являются геродермия (патологическая атрофия кожи, напоминающая старческую) и мошонкообразный вид больших половых губ, высокая промежность, недоразвитие малых половых губ, девственной плевы и клитора, воронкообразный вход во влагалище. Молочные железы у большинства больных не развиты, соски низко расположены. Вторичное оволосение появляется спонтанно и бывает скудным. Матка недоразвита. Половые железы не развиты и представлены обычно соединительной тканью. При синдроме Тёрнера отмечается склонность к повышению артериального давления у лиц молодого возраста и к ожирению с нарушением питания тканей.

Интеллект у большинства больных с синдромом Тёрнера практически сохранён, однако частота олигофрении всё же выше. В психическом статусе больных с синдромом Тёрнера главную роль играет своеобразный психический инфантилизм с эйфорией при хорошей практической приспособляемости и социальной адаптации.

Диагноз синдрома Тёрнера основывается на характерных клинических особенностях, определении полового хроматина (вещества клеточного ядра) и исследовании кариотипа (хромосомного набора). Дифференциальный диагноз проводится с нанизмом (карликовостью), для исключения которого проводится определение содержания гормонов гипофиза в крови, особенно гонадотропинов.

Синдром трипло-Х. Кариотип 47, XXX. Подавляющее большинство таких женщин имеют нормальное физическое и умственное развитие и оказываются случайно при обследовании. Лишь в некоторых из них нарушена репродуктивная функция. Большинство женщин имеют нормальную репродуктивную функцию, хотя возрастает риск произвольных выкидышей и хромосомных aberrаций у потомков. В клетках – по два тельца полового хроматина. При увеличении числа X-хромосом нарастает степень отклонения от нормы. У женщин с тетра- и пентасомией описанные умственная отсталость, черепно-лицевые дизморфии, аномалии зубов, скелета и половых органов. Однако женщины даже с тетра-сомией по X-хромосоме могут иметь детей.

Среди новорождённых девочек частота синдрома составляет 1:1000. Женщины с кариотипом XXX в полном или мозаичном варианте имеют в основном нормальное физическое и психическое развитие. Чаще всего такие индивиды выявляются случайно при обследовании. Это объясняется тем, что в клетках две X-хромосомы гетеро-хроматинизированы (два тельца полового хроматина) и лишь одна, как и у нормальной женщины, функционирует. Как правило, у женщины с кариотипом XXX не отмечается отклонений в половом развитии, такие индивиды имеют нормальную плодовитость, хотя риск хромосомных нарушений у потомства и спонтанных абортс повышен. Интеллектуальное развитие нормальное или на нижней границе нормы. Лишь у некоторых женщин с трипло-Х отмечаются нарушения репродуктивной функции (вторичная аменорея, дисменорея, ранняя менопауза и др.). Аномалии развития наружных половых органов (признаки дизэмбриогенеза) обнаруживаются лишь при тщательном обследова-

нии, выражены не значительно, а поэтому не служат поводом для обращения женщин к врачу.

Варианты синдрома X-полисомии без Y-хромосомы с числом, большим, чем 3, встречаются редко. С увеличением числа дополнительных X-хромосом нарастает степень отклонения от нормы. У женщин с тетра- и пентасомией описаны отклонения в умственном развитии, черепно-лицевые дизморфии, аномалии зубов, скелета и половых органов. Однако женщины даже с тетрасомией по X-хромосоме имеют потомство.

Синдром Клайнфельтера. Клиническая картина синдрома описана в 1942 году в работах Гарри Клайнфельтера и Фуллера Олбрайта. Генетической особенностью этого синдрома является разнообразие цитогенетических вариантов и их сочетаний (мозаицизм). Обнаружено несколько типов полисомии по хромосомам X и Y у лиц мужского пола: 47, XXY; 47, XYY; 48, XXXY; 48, XYYYY; 48 XXY; 49 XXXXY; 49 XXXYY. Наиболее распространен синдром Клайнфельтера (47, XXY). Общая частота его колеблется в пределах 1 на 500-700 новорождённых мальчиков. Кариотип 47, XXY. Синдром диагностируется лишь у лиц мужского пола преимущественно при половом созревании.

Синдром Клайнфельтера является крайне распространенной патологией и встречается в мужской популяции с частотой 0,2 %. Таким образом, на каждые 500 новорождённых мальчиков приходится 1 ребёнок с данной патологией (для сравнения врождённая дисфункция коры надпочечников – 1 случай на 10-25 тысяч новорождённых). Синдром Клайнфельтера является не только самой частой формой мужского гипогонадизма, бесплодия, эректильной дисфункции, гинекомастии, но и одной из наиболее распространенных эндокринных патологий, занимая третье место после сахарного диабета и заболеваний щитовидной железы. Однако, есть основания предполагать, что примерно у половины больных на протяжении всей жизни этот синдром остаётся нераспознанным и такие пациенты могут наблюдаться у врачей различных специальностей с осложнениями, связанными с отсутствием терапии основного заболевания, то есть с проявлениями и последствиями гипогонадизма. Нарушение числа хромосом обуслов-

лено их нерасхождением либо при делении мейоза на ранней стадии развития зародышевых клеток, либо при митотическом делении клеток на начальных этапах развития эмбриона. Преобладает патология мейоза; в 2/3 случаев нерасхождение имеет место при материнском овогенезе и в 1/3 – при отцовском сперматогенезе. Фактором риска возникновения синдрома Клайнфельтера является, по-видимому, возраст матери; связь с возрастом отца не установлена. В отличие от многих других анеуплоидий синдром Клайнфельтера не ассоциирован с повышенным риском выкидыша и не является летальным фактором.

Клинические признаки: высокий рост, длинные конечности, евнухоидизм, гинекомастия (увеличения молочных желез), отсутствие сперматогенеза, недоразвитие половых желез. Тельца полового хроматина оказываются в 80 % случаев. Иногда больные с синдромом Клайнфельтера имеют 48 и 49 хромосом (48, XXXY; 49, XXXXY). Чем больше X-хромосом в кариотипе, тем высшая вероятность развития умственной отсталости.

Синдром Клайнфельтера обычно клинически проявляется лишь после полового созревания и поэтому диагностируется относительно поздно. Но тем не менее при внимательном подходе на разных этапах полового созревания можно заподозрить синдром Клайнфельтера, поскольку внешне такие пациенты имеют ряд характерных признаков

До начала полового развития удается отметить только отдельные физические признаки, такие как длинные ноги, высокая талия, высокий рост. Пик прибавки роста приходится на период между 5-8 годами и средний рост взрослых пациентов составляет приблизительно 179,2 + 6,2 см.

К началу полового созревания формируются характерные пропорции тела: больные часто оказываются выше сверстников, но в отличие от типичного евнухоидизма размах рук у них редко превышает длину тела, ноги заметно длиннее туловища. Кроме того, некоторые дети с данным синдромом могут испытывать трудности в учёбе и в выражении своих мыслей. В некоторых руководствах указывается, что у пациентов с синдромом Клайнфельтера отмечается несколько сниженный объём яичек до периода полового созревания. Это утверждение является неверным, поскольку до

периода полового созревания объём яичек у всех мальчиков небольшой – менее 1 мл³.

В подростковом возрасте синдром чаще всего проявляется увеличением грудных желез, хотя в некоторых случаях этот признак может и отсутствовать. Также необходимо отметить что у 60-75 % подростков пубертатного возраста также отмечается увеличение грудных желез – пубертатная гинекомастия, которая, однако, самостоятельно проходит в течение 2-х лет, в то время как у пациентов с синдромом Клайнфельтера гинекомастия сохраняется на всю жизнь. Гинекомастия у пациентов с синдромом Клайнфельтера двусторонняя и, как правило, безболезненная. При этом страдающие данным синдромом подвержены проблемам, которые нормально встречаются только у женщин, например, рак молочной железы. Ранее считалось, что при данном заболевании существует высокий риск рака грудных желез, однако, в исследовании, проведённом в Дании и включавшем 696 больных с синдромом Клайнфельтера, не наблюдалось увеличения риска рака молочных желез по сравнению со здоровыми мужчинами.

Раннее начало применения гормональной терапии позволяет избежать или значительно уменьшить проявления гинекомастии, поэтому начинать терапию половыми гормонами стоит сразу при установлении диагноза. Если гинекомастии уже развилась, то как правило, она имеет необратимый характер, и в отличие от пубертатной или возрастной гинекомастии не поддается медикаментозному лечению, и в случае наличия у пациента дискомфорта, обусловленного гинекомастией, необходимо проведение хирургической операции.

В постпубертатном периоде наиболее частой причиной обращения к врачу пациентов с синдромом Клайнфельтера является бесплодие и нарушение половой функции. У 10 % мужчин с азооспермией обнаруживается синдром Клайнфельтера.

Практически в 100 % случаев у пациентов с синдромом Клайнфельтера отмечается в той или иной степени выраженности андрогенный дефицит. Андрогенный дефицит развивается, как правило, после наступления

полового созревания, поэтому у 60 % больных половой член имеет нормальные размеры. Степень вирилизации больных резко варьирует, но в большинстве случаев отмечается оволосение лобка по женскому типу, а также недостаточный рост волос на лице. После 25-летнего возраста примерно 70 % больных жалуются на ослабление полового влечения и потенции.

Из-за сниженной продукции андрогенов часто развиваются остеопороз и мышечная слабость. Нередко наблюдаются ожирение, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет 2 типа. У мужчин с синдромом Клайнфельтера частота аутоиммунных заболеваний значительно выше по сравнению со здоровыми. Имеются сообщения о повышенной частоте развития ревматоидного артрита, системной красной волчанки и других системных коллагенозов, аутоиммунных заболеваний щитовидной железы.

Синдром дисомии по Y-хромосоме (47,XYУ) встречается с частотой 1:1000 новорождённых мальчиков. Большинство мужчин с таким набором хромосом не отличаются от нормальных индивидов по физическому и умственному развитию, имеют рост немного выше среднего. Заметных отклонений ни в половом развитии, ни в гормональном статусе, ни в плодовитости у большинства XYУ-индивидов нет. Не исключены некоторые особенности поведения таких лиц: при соответствующих условиях они склонны к агрессивным и даже криминальным поступкам.

Синдром дисомии по Y-хромосоме впервые описали А. А. Сандберг с соавторами в 1961 г. , кариотип больных с этим заболеванием – 47, XYУ.

Частота этого синдрома среди новорожденных мальчиков составляет 1:1000 и возрастает до 10 % у высокорослых мужчин (выше 200 см).

У большинства больных отмечается ускорение темпов роста в детском возрасте. Средний рост у взрослых мужчин составляет 186 см. В большинстве случаев по физическому и умственному развитию больные не отличаются от нормальных индивидов. Заметных отклонений в половой и в эндокринной сфере нет. В 30-40 % случаев отмечаются определенные симптомы – грубые черты лица, выступающие надбровные дуги и переносица, увеличенная нижняя челюсть, высокое нёбо, аномальный рост зубов

с дефектами зубной эмали, большие ушные раковины, деформация коленных и локтевых суставов. Интеллект или негрубо снижен, или в норме. Характерны эмоционально-волевые нарушения: агрессивность, взрывчатость, импульсивность. В то же время для этого синдрома характерны подражательность, повышенная внушаемость, причем больные наиболее легко усваивают негативные формы поведения. Заметных отклонений в половом и гормональном статусе не выявляется. Характерна повышенная агрессивность.

3.2. Генные болезни человека

Генные болезни обусловлены генными мутациями. Примерами генных заболеваний являются энзимопатии и другие.

Энзимопатии (ферментопатии) – болезни обмена веществ, обусловленные дефектами ферментов. Они могут быть приобретенными и наследственными. Приобретенные энзимопатии возникают при острых и хронических заболеваниях. Молекулярной основой наследственных энзимопатий являются дефекты ферментов вследствие мутаций генов (генные мутации), которые контролируют синтез этих ферментов. Фермент или изменяет свою структуру и функциональные свойства, или совсем не синтезируется. В таком случае, биохимическая реакция, которая происходит с участием данного фермента, блокируется. При этом может иметь место:

- 1) недостаточное образование продуктов данной реакции или более отдаленных продуктов его преобразования;
- 2) накопления в организме субстрата блокированной реакции или его предшественников;
- 3) изменение основного направления в ходе реакции и повышенное образование продуктов, которые в норме есть в незначительных количествах.

Классификация наследственных нарушений метаболизма базируется на групповой принадлежности химических веществ, обмен которых нарушен. Различают наследственные болезни:

- 1) обмена аминокислот – фенилкетонурия, альбинизм, алкаптонурия, болезнь «кленового сиропа», гомоцистинурия;
- 2) обмена углеводов – галактоземия, фруктоземия;
- 3) обмена липидов – плазматический липоидоз, болезнь Тея-Сакса, или амавротичная идиотия;
- 4) обмена пуринов и пиримидинов – болезнь Леша-Найхана;
- 5) обмена металлов (болезнь Коновалова-Вильсона).

Энзимопатии – наиболее обширная и изученная группа моногенных (молекулярных) заболеваний. На них приходится 12 % госпитализаций, 8,5 % летальных случаев в педиатрических клиниках, около 6,5 % случаев детской инвалидности вследствие нервно-психических заболеваний. Близко 0,5 % новорожденных имеют наследственные нарушения обмена веществ. Диагностика энзимопатий осуществляется с помощью биохимических методов. Ранняя диагностика и медикаментозная или диетическая коррекция дают возможность лечить и предотвратить развитие этих наследственных болезней.

Типы наследования генных заболеваний: аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный, X-сцепленный (доминантный и рецессивный), Y-сцепленный.

При аутосомном наследовании ген исследуемого признака расположен в аутосоме (неполовой хромосоме), при сцепленном с полом наследовании – в половых хромосомах (X, Y).

Синдром Марфана (арахнодактилия) – наследственная аутосомно-доминантная болезнь соединительной ткани. Клинические проявления впервые в 1886 г. описал В. Марфан. В основе патогенеза лежит мутация гена, ответственного за синтез белка волокон соединительной ткани – фибрина. Результатом нарушения синтеза белка является повышенная растяжимость соединительной ткани. Частота 1:10000-1:15000. Локализация гена фибрина в длинном плече хромосомы 15 (15q21. 1).

При значительном клиническом полиморфизме синдром характеризуется следующими диагностическими признаками: аномалии костно-мышечной системы (высокий рост, астеническое телосложение, длинные

«паучьи» пальцы, большой размах рук, гиперподвижность суставов, деформация грудной клетки), аномалии развития глаз (подвывих хрусталика), аномалии сердечно-сосудистой системы (аневризма аорты, сердечные пороки), кожные проявления (растяжения, сухость, мрамуровый оттенок).

При доминантном наследовании для развития болезни достаточно одного мутантного аллеля. Такие больные с вероятностью 50 % рождаются в семьях, где один из родителей болен. Очень редко больные дети с доминантным типом наследования могут родиться и у здоровых родителей в результате мутирования одной из гамет. Однако вероятность повторного рождения больного ребенка в такой семье такая же, как и для популяции в целом.

Пренатальная диагностика доминантных болезней проводится достаточно редко по ряду причин. Во-первых, такие болезни составляют относительно небольшой процент среди всех моногенных заболеваний. Во-вторых, тяжелые болезни, сопровождающиеся летальным исходом в раннем возрасте или приводящие к бесплодию, не передаются по наследству, а появляются каждый раз заново вследствие мутации при созревании гамет. Необходимость предотвращения рождения больных, которые не только доживают до репродуктивного возраста, но и способны оставить потомство, является вопросом дискуссионным. Проведение пренатальной диагностики таких заболеваний принимается с учетом многих конкретных обстоятельств. Актуальность этой проблемы стала особенно очевидной, когда была открыта многочисленная группа доминантных нейродегенеративных заболеваний, которые проявляются сравнительно поздно, нередко уже в репродуктивном возрасте, тяжело протекают и по сути не имеют сколько-нибудь реальной терапии. Для таких заболеваний первостепенное значение приобретают методы досимптоматической диагностики с использованием анализа ДНК.

Брахидактилия – аутосомно-доминантное заболевание, которое проявляется короткими пальцами. Частота: 1,5:100 000 новорожденных. Причина – нарушения роста фаланг или метакarpальных (метатарзальных) костей.

Ахондроплазия – аутосомно-доминантное заболевание. Частота: 1:100000 новорожденных. Причина – нарушение роста трубчатых костей. Основные проявления: карликовость с короткими конечностями, большой головой, нормальным туловищем, лордозом. Интеллект, как правило, нормальный. Репродуктивная способность не нарушена.

Прогнатизм мандибулярный (прогения) – аутосомно-доминантный признак. Характеризуется излишним развитием нижней челюсти. Отмечаются аномалии прикуса, а в некоторых случаях преждевременное разрушение нижних моляров.

Наследственный сфероцитоз (болезнь Минковского-Шофара) – аутосомно-доминантное заболевание. Частота: 2,2:10 000 новорожденных. Основные проявления: уменьшение количества и диаметра эритроцитов, их сферическая форма. У больных развивается гемолитическая анемия, увеличение печени и селезенки.

Прогерия (синдром Гетчинсона-Гилфорда) – аутосомно-доминантное заболевание. Клинические проявления: прогрессирующее, быстрое старение организма с 5-6-летнего возраста. Больные умирают к 12 годам.

Миотоничная дистрофия (болезнь Штейнерта) – многосистемное заболевание, которое характеризуется клиническим полиморфизмом в зависимости от пола, начала и тяжести болезни. Основные симптомы: миотония, мышечная слабость, катаракта, сердечные аритмии, облысение, повышенная толерантность к глюкозе, умственная отсталость. В основе всех нарушений лежит мутация гена протеинкиназы, а именно: увеличения числа повторов в определенном локусе хромосомы 19. Тяжесть клинической картины коррелирует с увеличением количества повторов фрагмента ДНК. Выражен также генетический импринтинг – пациенты, которые получили ген болезни от матери, переносят ее тяжелее, чем в случае наследования его от отца.

Фенилкетонурия – наследственная болезнь аминокислотного обмена, обусловленная дефицитом фермента фенилаланин-гидроксилазы, который необходим для преобразования аминокислоты фенилаланина в тирозин. Это ведет к накоплению фенил-аланина, фенилпировиноградной, фени-

лоцтовой и фенилмолочной кислот в крови, спинномозговой жидкости, тканях и их токсичного действия на ЦНС.

Локус (фенилгидроксилазы) расположен в длинном плече 12-й хромосомы. Частота фенилкетонурии в европейских популяциях составляет в среднем 1:10000 новорожденных.

Болезнь наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Известно несколько форм фенилкетонурии, которые различаются по тяжести протекания болезни. Это связано с наличием 4-х аллелей гена и их комбинациями.

Ребенок с фенилкетонурией рождается здоровым, но в первые же недели в связи с поступлением фенилаланина в организм с молоком матери развивается повышенная возбудимость, склонность к дерматитам, моча и пот больных имеют характерный «мышинный» запах, но главными симптомами ФКУ являются судорожные припадки и олигофрения. Поскольку нарушения обмена фенилаланина ведет к снижению уровня тирозина, у больных наблюдается уменьшение пигментации кожи, волос, радужной оболочки глаз. Частота фенилкетонурии в европейских популяциях составляет в среднем 1:10000 новорожденных.

Большинство больных – блондины со светлой кожей и голубыми глазами, что определяется недостаточным синтезом пигмента меланина.

Диагноз заболевания устанавливается на основании клинических данных и результатов биохимического анализа мочи (на фенилпировиноградную кислоту) и крови (на фенилаланин). С этой целью несколько капель крови на фильтровальной бумаге подвергают хроматографии и определяют содержание фенилаланина. Иногда используют пробу Феллинга – в 2,5 мл свежей мочи ребенка добавляют 10 капель 5 % раствора треххлористого железа и уксусной кислоты. Появление сине-зеленого окрашивания указывает на наличие заболевания. В настоящее время для большинства семей возможна молекулярно-генетическая диагностика и выявление гетерозиготного носительства.

Метод лечения фенилкетонурии в настоящее время хорошо разработан. Он состоит в назначении больному диеты (овощи, фрукты, варенье, мед) и специально обработанных гидролизатов белков с низким содержа-

нием фенилаланина (лофелак, кетонил, минафен и др). В настоящее время разработаны методы дородовой диагностики. Ранняя диагностика и профилактическое лечение предупреждают развитие болезни.

Галактоземия – аутосомно-рецессивное заболевание. Причина – недостаток фермента галактозо-1-фосфатуридил-трансферазы, который расщепляет молочный сахар лактозу. Симптомы заболевания проявляются в новорожденных после приема молока. Лечение состоит в исключении молока из пищи.

Альбинизм – аутосомно-рецессивное заболевание. Причина – отсутствие фермента тирозиназы, необходимого для синтеза меланина. Проявляется депигментацией кожи, волос, радужки глаз. Одинаково для всех рас.

Алкаптонурия – наследственное заболевание, обусловленное выпадением функций оксидазы гомогентизиновой кислоты и характеризующееся расстройством обмена тирозина и экскрецией с мочой большого количества гомогентизиновой кислоты. На примере алкаптонурии сэр Арчибальд Эдвард Гарро разработал концепцию метаболического блока (1909).

Алкаптонурия возникает вследствие мутации гена, кодирующего синтез оксидазы гомогентезиновой кислоты. Данная патология характеризуется аутосомно-рецессивным типом наследования. Алкаптонурией чаще болеют мужчины. Ген оксидазы гомогентизиновой кислоты человека (HGD) локализован на длинном плече 3 хромосомы человека (3q 21-23).

Ранний признак алкаптонурии – выделение у ребенка мочи, быстро темнеющей при стоянии на воздухе, подогревании, подщелачивании. В дальнейшем может присоединиться мочекаменная болезнь, осложняющаяся пиелонефритом. Признаки поражения опорно-двигательного аппарата появляются обычно после 30 лет. Характерно преимущественное поражение крупных суставов нижних конечностей: коленных, тазобедренных. Реже в процесс вовлекаются плечевые суставы. Изменения характеризуются вторичным остеоартрозом. Отмечаются боли механического характера, часто возникает синовит, резистентный к лечению. Количество воспалительных клеток в синовиальной жидкости невелико. У многих пациентов

отмечается быстрое прогрессирование деструктивных изменений хряща суставов. Иногда срок, проходящий от дебюта суставного синдрома до развития выраженных изменений, требующих эндопротезирования суставов, может составлять 2-3 года. Нередко отмечается избыточное отложение гомогентезиновой кислоты в связках, сухожилиях и их оболочках, приводящее в ряде случаев к развитию локальных воспалительных изменений и кальцификации. Часто поражается позвоночник. Основные симптомы: боль и ограничение движений преимущественно в поясничном отделе, реже в грудном и шейном отделах позвоночника

Поражение хрящевой ткани ушных раковин встречается практически у всех больных алкаптонурией в развернутой стадии болезни. При этом меняется цвет ушных раковин: он может варьировать от голубого до серого, окраска может быть как интенсивной, так и слегка заметной. Меняется также эластичность ушных раковин: при пальпации они становятся более плотными и ригидными. При алкаптонурии примерно у 20 % больных развиваются изменения аортального клапана (редко – митрального): кальцификация створок, фиброзного кольца, а также восходящего отдела аорты. Эти изменения могут быть значительными, приводить к существенным гемодинамическим нарушениям, требующим в ряде случаев оперативного лечения (протезирование клапанов). Имеются данные о развитии кальциноза коронарных артерий. Калькулезный простатит часто обнаруживается при алкаптонурии. Обычно он протекает мало- или бессимптомно, выявляется при ультразвуковом или рентгенологическом исследовании.

Наиболее информативным для диагностики алкаптонурии является метод количественного определения гомогентезиновой кислоты и бензохиноуксусной кислоты в моче.

Муковисцидоз (кистозный фиброз) – наследственная аутосомно-рецессивная болезнь, связанная с нарушением транспорта ионов Cl^- и Na^+ через клеточные мембраны. Болезнь обусловлена мутацией гена, который детерминирует синтез белка трансмембранного регулятора проводимости хлоридов в эпителиальных клетках. Это ведет к избыточному выделению хлоридов, которое предопределяет гиперсекрецию густой слизи в клетках

эндокринной части поджелудочной железы, эпителия бронхов, слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта. В потовой жидкости отмечается повышенная концентрация ионов Cl^- и Na^+ , что является основным диагностическим тестом. Различают четыре клинических формы муковисцидоза: кишечная, бронхолегочная, смешанная, которые оказываются в раннем детском возрасте, и врожденная – мекониальный илеус новорожденных (полная кишечная непроходимость).

Генетика муковисцидоза изучена достаточно хорошо. Существует свыше 1000 мутаций гена, локализованного в хромосоме 7, что предопределяет такой большой полиморфизм муковисцидоза. Географические и этнические отличия в частоте заболевания и мутациях гена очень значительные. В Украине, как и в Европе частота муковисцидоза составляет в среднем 1 на 2500 новорожденных.

Витамин D-резистентный рахит (гипофосфатемия) – X-сцепленное доминантное заболевание, рахит, который не поддается лечению витамином D. Гипофосфатемия можно обнаружить сразу после рождения, а признаки рахита появляются в конце первого – начале второго года жизни, когда дети начинают ходить. Наиболее выраженными являются изменения нижних конечностей – искривления длинных трубчатых костей. Характерны низкий рост, ограничения подвижности в больших суставах, долихоцефалия (преобладания продольного диаметра головы над поперечным), дисплазия ногтей. У женщин скелетные нарушения менее выражены. В крови повышенный уровень щелочной фосфатазы, уровень кальция в норме. Заболевание обусловлено снижением реабсорбции фосфатов в канальцах почек.

Гипоплазия эмали – X-сцепленный доминантный признак. Характеризуется коричневой эмалью зубов в связи с нарушением ее развития.

Гемофилия служит классическим примером X-сцепленного рецессивного аномального гена, который проявляется фенотипически у мужчин. Отец-гемофилик никогда не передает ген гемофилии сыновьям. Поэтому его дети здоровые, но все дочери рождаются носителями болезни. Хотя у женщин гемофилия теоретически возможная, но встречается относительно

редко. Поскольку преимущественно происходит элиминация эмбрионов женского пола, они рождаются с частотой 10 на 109. Не является исключением возможность гемофилии у женщин-гетерозигот вследствие случайной инактивации X-хромосомы с нормальным аллелем.

Различают разные клинические проявления гемофилии – от легких кровотечений к массовым кровоизлияниям. Вероятно, это зависит от разных мутаций одного гена. Наиболее распространенные две формы гемофилии – А и В. Они характеризуются отсутствием в плазме крови разных антигемофильных глобулинов. Соотношение гемофилии А и В составляет 5:1. Обе формы гемофилии встречаются с частотой 1:5000 новорожденных мальчиков.

Известно, что гемофилия широко распространена в королевских семьях Европы. Это связано с заключением близкородственных браков. В результате возникшие мутации сохранялись внутри семьи. Королева Виктория в Англии была носителем гена гемофилии. Ее сын Леопольд родился гемофиликом. Через своих дочерей и внуков королева Виктория передала ген гемофилии Вольдемару и Генриху Прусским, Фридриху Гессенскому, царевичу Алексею Романову, Рупрехту Тех-Атлонскому, двум баттенбергским и двум испанским принцам.

Дальтонизм является одной из наиболее распространенных аномалий, которые наследуются рецессивно, сцепленно с X-хромосомой. Характеризуется нарушением восприятия красного и зеленого цветов. Принципы его наследования такие самые, как гемофилии. Реже встречаются такие X-сцепленные рецессивные болезни, как синдром Вискотта Олдрча (иммунодефицит), агамаглобулинемия, грануломатоз Вегенера, синдром Леша-Найхана, мышечная дистрофия Дюшена.

Гидроцефалия – X-сцепленное рецессивное заболевание. Частота: 1:2000 новорожденных. Причина – нарушение оттока спинномозговой жидкости. Характеризуется увеличением размеров головы, неврологическими расстройствами, умственной отсталостью.

3.3. Мультифакториальные заболевания, митохондриальные болезни

Мультифакториальные болезни – болезни с наследственной склонностью, обусловленные комбинацией генетических и негенетических факторов (внешняя среда). Для реализации мультифакториальных болезней необходима не только соответствующая генетическая конституция индивида, но и фактор или комплекс факторов среды, которые сыграют роль пусковых моментов в формировании патологии. К таким заболеваниям относятся: атеросклероз, подагра, ревматизм, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, эпилепсия, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, цирроз печени, сахарный диабет, бронхиальная астма, туберкулез, псориаз, шизофрения.

Характерные признаки мультифакториальных болезней:

1) большой полиморфизм клинических форм и индивидуальных проявлений; существование переходных форм от здоровых людей к больным, от субклинических форм к тяжелому протеканию болезни;

2) высокая частота в популяции (сахарным диабетом страдает 5 % людей земного шара, аллергическими заболеваниями – свыше 10 %, шизофренией – 1 %, гипертонией – около 30 %);

3) несоответствие наследования законам Менделя;

4) разный возраст больных.

По наследственности передается склонность к определенному заболеванию. Для некоторых клинических форм роль наследственного (семейного) фактора является решающей. Степень риска для родственников больного зависит от частоты болезни в популяции. Чем ближе степень родственности с больным у родственников, тем большая вероятность рождения у них больного ребенка. В ряде случаев наблюдается неодинаковая частота патологии в зависимости от пола. Например, врожденная дисплазия тазобедренного сустава (врождённая неполноценность сустава, обусловленная его неправильным развитием, которая может привести (или привела) к подвывиху или вывиху головки бедренной кости-к «врождённому вывиху бедра» чаще встречается у девочек, а пилоростеноз – у мальчиков.

Болезни с наследственной предрасположенностью могут быть моногенными и полигенными. Основу составляет полигенное наследование. При полигенном наследовании признак обуславливают несколько неаллельных генов, но проявляются они в зависимости от условий среды. При гетерозиготном носительстве патологический рецессивный ген в гетерозиготном состоянии не проявляется, но может проявиться при неблагоприятных условиях жизни. Поскольку болезни с наследственной склонностью определяются объединением наследственных и внешних факторов, их относят к заболеваниям с пенетрантностью, которая в значительной мере зависит от условий среды. Изменяя условия среды, можно значительно изменить проявление таких болезней и даже предупредить их.

Митохондриальные болезни.

Каждая митохондрия имеет собственную ДНК кольцевой формы. В этой хромосоме (М-хромосома) содержится 16569 пар нуклеотидов. Генетический код митохондриальной ДНК отличается от универсального: отдельные триплеты кодируют другие аминокислоты, неодинаковые нуклеотидные последовательности формируют стоп-кодоны, чаще в третьей позиции встречается аденин или цитозин. В отличие от ядерного генома, нуклеотидная последовательность характеризуется экономной организацией: в ней нет или содержится незначительное количество некодирующих участков.

Описаны мутации разных генов митохондрий. Генные мутации в митохондриальной ДНК наблюдаются при наследственной атрофии зрительного нерва Лебера, митохондриальных миопатиях, при прогрессирующих офтальмоплегиях, миокардиопатиях, атаксии-слепоте. Митохондрии передаются с цитоплазмой яйцеклеток, сперматозоиды цитоплазмы почти не содержат.

Для митохондриального наследования характерны следующие признаки:

- 1) болезнь передается только от матери детям;
- 2) болеют и девочки, и мальчики;
- 3) больной отец не передает заболевания ни дочерям, ни сыновьям.

3.4. Методы изучения наследственных болезней

1. Генеалогический – изучение родословных семей в ряде поколений.
 2. Близнецовый. Близнецы бывают похожие, монозиготные, идентичные, одинаковые – конкордантные, даже линии на коже ладони расположены однотипно, а есть и непохожие, неодинаковые, дискордантные – дизиготные. Установлено, что у истинных конкордантных близнецов чаще бывает одна и та же патология, поскольку они развиваются из одной оплодотворенной яйцеклетки путем ее расщепления. Иногда это расщепление бывает неполным и, хотя развиваются два самостоятельных организма (2 человека), но они могут быть соединены между собой.
 3. Географический и популяционно-статистический.
 4. Цитогенетическое исследование половой принадлежности клеток организма – эпителия, лейкоцитов.
 5. Исследование генетики соматических клеток при их скрещивании при культивировании в питательной среде *in vitro* – получение гибридом опухолевых и плазматических клеток -наработка антител.
 6. Иммунологические исследования – патология генов, ответственных за выработку определенных факторов – предсказание риска отторжения пересаженных тканей.
 7. Иммуногематологические исследования – определение групп крови.
 8. Биохимические исследования – определение ферментов или их продуктов.
 9. Молекулярно-генетический – ДНК-диагностика.
- Чрезвычайно важна ранняя диагностика. Сейчас применяют скрининг-тесты – экспресс-диагностика. Вводится положение о том, чтобы у всех родившихся была исследована кровь на фенилкетонурию, галактоземию и др. Механизм передачи энзимопатий – рецессивный, т. е. папа и мама могут быть здоровы, а ребенок может быть болен. При подозрении во время беременности делается амниоцитодиагностика (исследования амниотической жидкости в 12-16 недель беременности) и при угрозе заболевания – прерывание.

IV. ОБЩАЯ ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ

4. 1. Общая патофизиология клетки

На разные повреждения клетки реагируют по-разному, но в сторону защиты и компенсации. Например, угнетение окислительного процесса в поврежденной клетке сопровождается гликолизом. При механическом повреждении тканей и кровеносных сосудов вступают во взаимодействие тромбокиназа и протромбин. Происходит свертывание крови и образовавшийся сгусток закрывает дефект. Повреждение клеток кожи ультрафиолетовыми лучами приводит к освобождению фермента тирозиназы, под влиянием которых образуются пигменты, защищающие кожу от воздействия этих лучей. Под влиянием повреждающего действия в клетке нарушается ферментативный процесс – дистрофии, или смерть клетки – некроз, смертельные изменения – некробиоз, обративные изменения – паранекроз.

Три типа смерти клетки: некроз, апоптоз, конечное дифференцирование.

Патофизиологические выражения повреждения клеток.

Повреждение клетки – типический патологический процесс. Результат – нарушение внутриклеточного гомеостаза, структурной и функциональной целостности. Виды – острое и хроническое.

Механизмы:

1. Липидные – перекисное окисление липидов (ПОЛ) под влиянием свободных радикалов (супероксидный анион – HO_2 , гидроксильный радикал – OH , водородный радикал – H , синглетный радикал – O_2), а также при ослаблении антиоксидантов (супероксиддесмутаза, каталаза, глутатионпероксидаза, вит. E, C).

2. Активация мембранных фосфолипаз.

3. Избыток свободных жирных кислот.

4. Повышение кальция в цитоплазме.

5. Осмотические сдвиги, то есть нарушение баланса расположения ионов калия и натрия на поверхности клеточной оболочки.

6. Ацидоз клетки – повышение ионов водорода внутри клетки.

Специфические выражения повреждения клеток:

1. Механические повреждения – нарушение целостной функции клетки.
2. Термические повреждения – денатурация и коагуляция (свертывание) структур клетки.
3. Облучение – образование свободных радикалов.
4. Химическое (токсическое) – подавление окислительных ферментов (цитохромоксидазы цианидами, сукцинатдегидрогеназы солями малоновой кислоты, холинэстеразы диизопропилфторфосфатом, гликолиза моноиодацетатом, пируватоксидазной системы мышьяком).

Токсины животного и растительного происхождения подавляют ферменты растворяясь в фосфолипидах биомембран.

К *неспецифическим или общим проявлениям повреждения клеток* относятся: денатурация (сворачивание или коагуляция) белков, отек и растворение, внутриклеточный ацидоз, выход ионов калия из клетки, нарушение проницаемости мембран и др. При денатурации белков изменяются растворимость, оптическая активность, размеры молекул, выявляются скрытые в нативном белке функциональные группы (SH-группы цистеина):

1. Нарушение проницаемости мембран. Клеточная оболочка, оболочка органелл представляют собой мембраны, состоящие снаружи из молекул фосфолипидов и внутри из белков (в т. ч. ферментов). Повреждение может охватить как фосфолипидов, так белковых структур.

Механизмы повреждения мембран с повышением проницаемости:

1. Перекисное окисление ненасыщенных жирных кислот и фосфолипидов, активируемое соединениями железа, образование гидроперекисей, агрессивных структурам клетки.
2. Активация мембранных фосфолипаз.
3. Осмотическое растяжение пептидной основы мембран.
4. Повреждающее действие иммунных комплексов.

Поступление и выход веществ через биомембрану происходит диффузно (пассивно), а также принудительно против градиента концентрации

(активно) с помощью ферментов (клеточных насосов потребляя энергии, освобождаемой при распаде АТФ). Например, концентрация ионов калия на внутренней поверхности оболочки клетки 20 раз превышает, чем на наружной поверхности, а концентрация ионов натрия – наоборот. Это достигается благодаря калиево-натриевого насоса. Работают переносчики ионов – ферменты пермеазы. При повреждении чаще наблюдается повышение проницаемости биомембран к макромолекулам (белки, коллоидные краски), к низкомолекулярной массой (аминокислоты, глюкоза), а также к ионам. При освобождении ферментов лизосом – растворяются структуры клетки. Нарушается работа диффузионно-осмотических механизмов, ионных насосов (калий-натрий, H-OH), а также неэлектролитов (глюкоза, аминокислот). Например, при повреждении клеток печени в крови оказывается фермент аспартатаминотрансфераза, что учитывается при диагностике.

2. *Обмен воды в тканях при повреждениях.* Выход воды из клетки обуславливает отеки в тканях (воспаление, травмы).

3. *Нарушение калиево-натриевого насоса* приводит к выходу калия в межклеточное пространство (гипоксия тканей, высокие дозы минералокортикоидов).

4. *Изменение активности внутриклеточных ферментов.* При повреждениях органелл наступает активация внутриклеточных протеиназ-катепсинов, триптаза, протеаз, которые разрушают структуры клетки. Нарушается коллоидное состояние содержимого клетки, что ведет к колликации (разжижение) и коагуляции (свертывание), снижение рН (ацидоз), в конце – аутолиз. В митохондриях снижается поглощение кислорода, усиливается аэробный гликолиз из-за угнетения эффекта Пастера (подавление гликолиза при наличии кислорода). В результате снижается окислительное фосфорилирование, синтез АТФ (снижение коэффициента фосфорилирования – P/O).

При гипоксии вследствие снижения синтеза АТФ нарушается работа кальциевого насоса. Ионы кальция устремляются внутрь клетки и повышают активность фосфолипазы. Фосфолипаза разрушает структуры клет-

ки, нарушается работа насосов (калия/натрия, H/OH), усиливается проницаемость клеточной мембраны.

5. *Ацидоз повреждения.* Любое повреждение вызывает ацидоз клетки. Ацидоз клетки первичный, ацидоз тканей при воспалении, гипоксии- вторичный. Причина ацидоза клетки – активация протеолиза, липолиза, гликолиза и гликогенолиза, катепсина.

6. *Медиаторы повреждения.* Это-токсические эффекторы первичного действия повреждающего агента, которые распространяются по организму по крови, лимфе. Существуют медиаторы повреждения скелетных мышц – гистамин, аденозин полипептиды. Медиаторы воспаления – гистамин, серотонин, кинины. Медиаторы аллергии – гистамин, серотонин, кинины. Медиаторы повреждения нервной ткани – ацетихолин, норадреналин.

7. *Повышение сорбционных (поглощительных) свойства клеток.* При повреждении клетки поглощают краски диффузно. В норме избирательно. В основе лежит уменьшение дисперсности и увеличение вязкости коллоидов.

8. *Усиление сверхслабого свечения (ССС) клеток при повреждении.* Определяется с помощью фотоумножителей, например, жизнеспособностей тканей.

9. *Сопротивление тканей электрическому току низкой частоты (электропроводность).* При повреждении снижается. Полное сопротивление тканей называется импеданс (килоциклы/сек. или Ом/см²). Импеданс снижается при вегетативных неврозах.

10. *Уменьшение мембранного потенциала при повреждениях.* Это результат нарушения калиево-натриевого насоса (облучение, гипоксия, аллергия, охлаждение).

11. *Повреждение субклеточных структур*

12. *Повреждения эндоплазматического ретикулома:* разрывы трубок, пузырьков, цистерн, разрыв рибосом с последующим разрушением. Страдает функция синтетическая, антиоксическая. Известно, что, например, при отравлении фенобарбиталом в эндоплазматическом ретикулуме клеток крыс образуется новый фермент, окисляющий фенобарбитал. Воздействие

3,4 бензпирин или 3 метилхолантрена вызывает образование в эндоплазматическом ретикулуме новых ферментов, разрушающих эти вещества (кольцевые гидроксилазы, N-деметилаза).

13. Повреждения митохондрий: коагуляция, лизис, фрагментация структур, появляются миелиноподобные структуры. Однако фрагментах сохраняются ферменты окисления – цитохромоксидаза, дегидрогеназы, кислая фосфатаза, сукцинатдегидрогеназа, рибонуклеаза, глютоминаза, фермент окислительного фосфорилирования. Причины: в клетках миокарда при сердечной недостаточности, гипоксии, интоксикации, инфекции.

14. Повреждения лизосом: разрыв оболочки лизосом с выходом ферментов, способных лизировать часть или всей клетки (катепсины, щелочная фосфатаза, рибонуклеаза, кислая дезоксирибонуклеаза, гиалуранидаза). Причины: эндотоксины кишечного-тифозной группы, двуокись кремния, двуокись титана, алмазная пыль.

15. Повреждения рибосом: деформация рибосом и разрыв из эргастоплазмы с последующим лизисом, распад полисом на фрагменты в виде завитков и отдельных деформированных рибосом. Причины: интоксикация, гипоксия, опухоли.

4.2. Механизмы клеточных дистрофий

Нарушение водного обмена между клеткой и средой, между клеткой и органеллами наступает вследствие расстройства водных и электролитных насосов (калия/натрия, H⁺/OH⁻). Наблюдается «мутное набухание» клетки вследствие вакуолизации (эпителий канальцев почек при нефрозе), «вакуольное перерождение» (в клетках печени, скелетных мышц, лейкоцитах при инфекции и интоксикации), «зернистое перерождение», когда капли в цитоплазме становятся несколько больше. В содержимом капли обнаруживаются кроме воды белки, липиды. На поверхности клетки могут появляться пузырьки. Разрушение этих пузырьков приводит к растеканию содержимого клетки (воспаление легких и других органов).

Отложение промежуточных продуктов в цитоплазме вследствие нарушения ферментативного процесса приводит к различным формам дистрофий:

1. В основе гиалиноза артериол лежит накопление в стенке гиалина. Внутриклеточное накопление гиалина происходит и в печени. При этом могут возникнуть иммунные комплексы.

2. Мукоидная дистрофия в эпителии возникает вследствие накопления мукополисахаридов. В дальнейшем вся клетка превращается в слизь.

3. Диффузное слизистое перерождение соединительных тканей (миксоматоз) (кости, хрящи, сухожилия).

4. Амилоидоз – отложение в клетках белка амилоида (селезенка, почки, хронические инфекции, нагноения, сифилис).

5. Жировая дистрофия, жировая инфильтрация (липиды в виде капель) (печень, гипоксия, инфекции). Жировая инфильтрация печени при алкоголизме.

6. Миелиновая дегенерация, миелиновая инфильтрация при отложении в артериях холестерина.

7. Гликогеновая дистрофия при отложении в клетках гликогена.

8. Минеральная дистрофия при отложении в клетках солей кальция в костях, сухожилиях, хрящах, в полостях, канальцах.

Апоптоз («опадание листьев») клетки – генетически контролируемое удаление клетки из организма (путем фагоцитоза фрагментов погибшей клетки). Это элиминация клеток и неклеточных структур в процессе физиологической и репаративной регенерации (обновления) тканей. Причины: внеклеточные и внутриклеточные факторы. Осуществляется путем активации специализированных внутриклеточных апоптозных процессов, которые регулируются определенными апоптозными генами.

Стадии клеточного апоптоза:

1. Стадия инициации апоптоза.

Патогенные причинные факторы:

а) внутриклеточные: физико-химические агенты (ацидоз, свободные радикалы, повышение температуры); вирусы, способные проникать в клет-

ку (гепатотропные, нейротропные); гормоны, способные проникать в клетку (стероидные, тиреоидные);

б) внеклеточные :отрицательные (дефицит ферментов, гормонов, факторов роста); положительные (фактор некроза опухоли – ФНО); смешанные (антигены, митогены).

2. Стадия программирования.

Эффекторы апоптоза:

а) прямые эффекторы апоптоза – каспазы: адапторные белки, протеазы, цитохром С;

б) опосредованные эффекторы в геноме клетки-эндонуклеазы: белки промоторы, белки ингибиторы.

3. Стадия реализации программы апоптоза:

1) активация эффекторов каспазы для разрушения структур цитоплазмы;

2) активация эндонуклеазы для разрушения структур ядра.

Апоптоз клетки завершается распадом на фрагменты, то есть на апоптозные тельца, которые подвергаются фагоцитозу.

ТЕСТОВЫЕ ЗАДАНИЯ С ЭТАЛОНАМИ ОТВЕТОВ

1. Патогенное действие электрического тока

Для каждого вопроса выберите наиболее правильные ответы:

1. От каких факторов зависит патогенное действие технического электричества:

- 1) от вида тока,
- 2) от напряжения,
- 3) от силы тока,
- 4) от атмосферного давления,
- 5) от сопротивления тканей.

2. Ток какого напряжения вызывает 100 % летальность:

- 1) 100 В;
- 2) 200В,
- 3) 500 В,
- 4) 1 000 В,
- 5) 30 000 В.

3. Какой ток вызывает судороги:

- 1) постоянный силой 50 мА,
- 2) переменный 50-60 Гц силой 15-25 мА,
- 3) переменный 50 Гц силой 5 мА,
- 4) постоянный силой 20-25 мА ,
- 5) переменный 1 000 000 Гц силой 5 мА.

4. Ток какого напряжения не вызывает смертельных поражений организма:

- 1) до 100 В,
- 2) до 200 В,
- 3) до 40 В,
- 4) до 220 В,
- 5) до 150 В.

5. Ток какой силы является смертельно опасным:

- 1) 10А,
- 2) 25А,
- 3) 50 мА,
- 4) 100 мА.

6. Что обладает наибольшим сопротивлением электрическому току:

- 1) кости,
- 2) сухожилия,
- 3) мышцы,
- 4) эпидермальный слой кожи.
- 5) кровь.

7. Что снижает резистентность организма к электротравме:

- 1) состояние наркоза,
- 2) глубокое алкогольное опьянение,
- 3) легкое алкогольное опьянение,
- 4) гипоксия,
- 5) перегревание.

8. От чего наступает смерть при поражении человека молнией:

- 1) от судорожного сокращения мышц,
- 2) от паралича дыхательного центра,
- 3) от остановки сердца,
- 4) от понижения температуры тела.

9. Чем может быть обусловлена остановка дыхания при электротравме:

- 1) повышением тонуса блуждающего нерва,
- 2) спазмом дыхательной мускулатуры,
- 3) спазмом позвоночных артерий, снабжающих дыхательный центр,
- 4) поражением дыхательного центра,
- 5) нарушением проходимости дыхательных путей вследствие ларингоспазма.

10. Что способствует снижению тяжести поражений при электротравме:

- 1) тиреотоксикоз,
- 2) глубокое алкогольное опьянение,
- 3) состояние наркоза,
- 4) гипоксия,
- 5) перегревание.

2. Патология и наследственность

Выберите один правильный ответ:

1. По наследству в ряде поколений передается патология, обусловленная преимущественно следующими мутациями:

- 1) генными,
- 2) хромосомными,
- 3) геномными,
- 4) всеми перечисленными.

2. По наследству в ряде поколений НЕ передается патология, обусловленная преимущественно следующими мутациями:

- 1) половыми (гаметическими),
- 2) соматическими (аутосомными),
- 3) индуцированными,
- 4) спонтанными.

3. Появление приобретенных врожденных заболеваний обусловлено:

- 1) мутациями наследственных структур эмбриона,
- 2) мутациями наследственных структур хромосом,
- 3) изменением числа и структуры хромосом,
- 4) повреждениями клеточно-тканевых структур в пренатальный период, возникающими под влиянием различных патогенных факторов,
- 5) все верно.

4. Главным звеном патогенеза генных наследственных заболеваний является:

- 1) изменение структуры ДНК в хромосомах соматических клеток,
- 2) изменение структуры ДНК в хромосомах половых клеток,
- 3) изменение структуры хромосомы,
- 4) изменение числа хромосом.

5. Укажите логическую последовательность наследования признака:

- 1) ген → фермент → белок → признак,
- 2) ген → белок → фермент → признак,
- 3) ген → признак → белок → фермент,
- 4) белок → фермент → ген → признак.

6. Болезни, наследуемые по доминантному типу, обнаруживаются:

- 1) в гомозиготном организме,
- 2) в гетерозиготном организме,
- 3) все ответы правильные.

7. Метод кариотипирования позволяет диагностировать следующие хромосомные заболевания:

- 1) синдром Клайнфельтера,
- 2) синдром Шерешевского-Тернера,
- 3) болезнь Дауна,
- 4) все ответы правильные.

8. Объективными признаками, характерными для болезни Альцгеймера, считаются все, КРОМЕ:

- 1) аномалий генов в 21-й паре аутосом,
- 2) отложения β -амилоида в коре головного мозга,
- 3) дефицита β -амилоида в коре головного мозга,
- 4) прогрессирующего слабоумия.

9. В результате повреждения генетического аппарата аутосом возникает все, КРОМЕ:

- 1) опухоли,
- 2) аутоиммунных заболеваний,
- 3) наследственного предрасположения,
- 4) ускорения старения.

10. К болезням с наследственной предрасположенностью относятся следующие заболевания:

- 1) подагра,
- 2) непереносимость молока,
- 3) фавизм,
- 4) все ответы правильные.

11. Мутации могут быть:

- 1) летальные и нелетальные,
- 2) вредные и полезные,
- 3) соматические и половые,
- 4) все ответы верные.

12. По аутосомно-доминантному типу наследуются:

- 1) близорукость или дальнозоркость,
- 2) ферментопатии,
- 3) гемофилии А, В,
- 4) все ответы правильные.

13. Болезни, наследуемые по рецессивному типу, обнаруживаются:

- 1) в гетерозиготном организме,
- 2) в гомозиготном организме,
- 3) и в гетерозиготном, и в гомозиготном организме,
- 4) все ответы верные.

14. Главным звеном патогенеза хромосомных наследственных заболеваний является:

- 1) генная мутация в половой клетке,
- 2) генная мутация в соматической клетке,
- 3) хромосомная мутация в половой клетке,
- 4) хромосомная мутация в соматической клетке.

15. По наследству в ряде поколений передаются наследственные заболевания, возникающие в результате следующих мутаций:

- 1) половые индуцированные,
- 2) половые спонтанные,
- 3) половые нелетальные,
- 4) все ответы верные.

4. Общая патология клетки

Для каждого вопроса выберите наиболее правильные ответы:

1. Признаками повреждения клеток могут служить:

- 1) повышение уровня лактата в плазме крови,
- 2) повышение уровня кальция в цитоплазме,
- 3) повышение уровня натрия в плазме крови,
- 4) появление внутриклеточных ферментов в плазме крови,
- 5) повышение уровня калия в плазме крови.

2. Отеку клетки при повреждении способствуют:

- 1) повышение концентрации внутриклеточного натрия,
- 2) повышение концентрации внутриклеточного калия,
- 3) повышение проницаемости цитоплазматической мембраны для

ионов,

- 4) угнетение анаэробного гликолиза,
- 5) снижение гидрофильности цитоплазмы.

3. При повреждении клетки в ее цитоплазме повышается содержание:

- 1) калия,
- 2) кальция,
- 3) свободных радикалов,
- 4) АТФ,
- 5) гидролитических ферментов.

4. Неспецифическими проявлениями повреждения клетки являются:

- 1) повреждение генома,
- 2) ацидоз,
- 3) алкалоз,
- 4) накопление в клетке натрия,
- 5) активация лизосомальных ферментов.

5. Буферная система клетки препятствует изменению в цитоплазме:

- 1) концентрации протонов,
- 2) концентрации глюкозы,
- 3) концентрации перекисей,
- 4) концентрации калия и натрия
- 5) концентрации триглицеридов.

6. К антиоксидантным системам относятся:

- 1) супероксидный анион радикал,
- 2) супероксиддисмутаза и каталаза,
- 3) гидроксильный радикал.
- 4) α-токоферол,
- 5) фосфолипиды.

7. Активация фосфолипазы в клетке при повреждении происходит под влиянием:

- 1) снижения чувствительности рецепторов клетки к тиреокальцитону,
- 2) снижения интенсивности свободнорадикального окисления,
- 3) увеличения концентрации ионов Са в цитоплазме,
- 4) увеличения концентрации ионов К в цитоплазме,
- 5) увеличения синтеза биогенных аминов в клетке.

8. Укажите механизмы повреждения клеточных мембран:

- 1) интенсификация свободнорадикальных и липоперекисных реакций,
- 2) выход лизосомальных гидролаз в цитоплазму,
- 3) активация транспорта глюкозы в клетку,
- 4) осмотическая гипергидратация клетки и ее структур,
- 5) адсорбция белков на цитолемме.

9. Укажите неферментные факторы антиоксидантной защиты клеток:

- 1) витамин К,
- 2) глюкуронидаза,
- 3) витамин А,
- 4) витамин С,
- 5) витамин Е.

10. Укажите вещества, обладающие свойствами антиоксидантов:

- 1) токоферолы,
- 2) каталазы,
- 3) миелопероксидаза,
- 4) глутатионредуктаза,
- 5) щелочная фосфатаза.

11. Укажите, какие из перечисленных изменений метаболизма клетки сопровождаются быстроразвивающимися нарушениями барьерных свойств цитоплазматических мембран:

- 1) активация гликолиза,
- 2) активация фосфолипаз,
- 3) угнетение синтеза белка,
- 4) активация перекисного окисления липидов,
- 5) активация аденилатциклазы.

12. Укажите, какие механизмы лежат в основе реперфузионных повреждений клетки:

- 1) активация перекисного окисления липидов,
- 2) активация ферментов синтеза и транспорта АТФ,
- 3) накопление ионов калия,
- 4) накопление в поврежденных клетках активных форм кислорода,
- 5) увеличение активности фосфолипаз.

13. Апоптоз проявляется:

- 1) уменьшением объема клетки,
- 2) увеличением объема клетки,
- 3) конденсацией и фрагментацией хроматина,
- 4) увеличением трансмембранного потенциала,
- 5) уплотнением цитоплазматических мембран без выхода содержимого.

14. К свободным радикалам относятся:

- 1) супероксид,
- 2) липиды,
- 3) гидроксил,
- 4) оксид азота,
- 5) альфа-токоферол.

15. Маркерами оксидантного повреждения мембран клеток являются:

- 1) глюкоза и галактоза,
- 2) малоновый диальдегид,
- 3) супероксиддисмутаза,
- 4) бета-каротин,
- 5) витамин С.

4. Патогенное действие УФЛ, ионизирующего излучения

Для каждого вопроса выберите наиболее правильные ответы:

1. Одноразовое избыточное УФ-облучение может вызвать:

- 1) отморожение,
- 2) фотохимический ожог,
- 3) развитие эритемы,
- 4) поражение глаз (фотоофтальмию).

2. Длинноволновая область А диапазона УФ-излучения оказывает:

- 1) выраженное бактерицидное действие,
- 2) общестимулирующее действие,
- 3) загарный эффект вследствие образования меланина.

3. Средневолновая область В диапазона УФ-излучения оказывает:

- 1) выраженное бактерицидное действие,
- 2) общестимулирующее действие,
- 3) загарный эффект.

4. Коротковолновая область С диапазона УФ-излучения оказывает:

- 1) выраженное бактерицидное действие,
- 2) общестимулирующее действие,
- 3) загарный эффект.

5. Укажите, чем обусловлены мутагенные эффекты длительного чрезмерного УФ облучения:

- 1) образованием перекисных соединений и эпоксидных веществ,
- 2) активацией комплемента,
- 3) пигментообразующим эффектом,
- 4) общестимулирующим эффектом.

6. Укажите, что характерно для первых 6 часов острой лучевой болезни в дозе 2-6 Гр) :

- 1) тошнота, рвота,
- 2) сонливость,
- 3) нейтрофильный лейкоцитоз,
- 4) кровоточивость,
- 5) анемия,
- 6) головная боль.

7. Отметьте, при какой дозе однократного тотального облучения возникает желудочно-кишечная форма острой лучевой болезни:

- 1) 0,5-0,6 Гр,
- 2) 0,8-10 Гр,
- 3) 10-20 Гр,
- 4) 20-80 Гр,
- 5) более 80 Гр.

8. Отметьте, при какой дозе однократного тотального облучения возникает церебральная форма острой лучевой болезни:

- 1) 0,5-0,6 Гр,
- 2) 0,8-10 Гр
- 3) 10-20 Гр,
- 4) 20-80 Гр,
- 5) более 80 Гр.

9. Укажите, при какой дозе однократного тотального облучения возникает костно-мозговая форма острой лучевой болезни:

- 1) 0,5-0,6 Гр,
- 2) 0,8-10 Гр,
- 3) 10-20 Гр,
- 4) 20-80 Гр,
- 5) более 80 Гр.

10. Укажите, при какой дозе однократного тотального облучения возникает токсемическая форма острой лучевой болезни:

- 1) 0,5-0,6 Гр,
- 2) 0,8-10 Гр
- 3) 10-20 Гр,
- 4) 20-80 Гр,
- 5) более 80 Гр.

11. Укажите, что является главной мишенью в клетке при действии на неё ионизирующей радиации:

- 1) цитоплазматическая мембрана,
- 2) ДНК,
- 3) митохондрии,
- 4) рибосомы,
- 5) саркоплазматический ретикулум,
- 6) белки.

12. Укажите, какие гематологические показатели характерны для I стадии костно-мозговой формы острой лучевой болезни:

- 1) лимфопения на фоне лейкопении
- 2) тромбоцитопении,
- 3) выраженная анемия,
- 4) глубокая лейкопения,
- 5) постепенное восстановление показателей крови,
- 6) кратковременный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево,
- 7) абсолютная лимфопения.

13. Укажите, какие гематологические показатели характерны для II стадии костно-мозговой формы острой лучевой болезни:

- 1) лимфопения на фоне лейкопении,
- 2) тромбоцитопении,
- 3) выраженная анемия,
- 4) глубокая лейкопения,
- 5) постепенное восстановление показателей крови,
- 6) кратковременный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево,
- 7) абсолютная лимфопения.

14. Укажите, какие гематологические показатели характерны для III стадии костно-мозговой формы острой лучевой болезни:

- 1) лимфопения на фоне лейкопении
- 2) тромбоцитопении,
- 3) выраженная анемия,
- 4) глубокая лейкопения,
- 5) постепенное восстановление показателей крови,
- 6) кратковременный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево,
- 7) абсолютная лимфопения.

15. Перечислите, какие гематологические показатели характерны для IV стадии костно-мозговой формы острой лучевой болезни:

- 1) лимфопения на фоне лейкопении,
- 2) тромбоцитопении,
- 3) выраженная анемия,
- 4) глубокая лейкопения,
- 5) постепенное восстановление показателей крови,
- 6) кратковременный нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево,
- 7) абсолютная лимфопения.

16. Укажите результат непрямого действия ионизирующего излучения

- 1) ионизация:
- 2) возбуждение молекул и атомов,
- 3) разрыв связей,
- 4) нарушение окислительного фосфорилирования,
- 5) радиолиз воды.

17. Укажите, какие факторы внешней среды усиливают патогенное действие радиации:

- 1) высокая температура,
- 2) низкая температура,
- 3) понижение содержания кислорода,
- 4) повышение содержания кислорода,
- 5) высокая влажность.

18. Отметьте начальное звено повреждений, вызываемых в организме ионизирующей радиацией:

- 1) образование перекисных соединений,
- 2) радиолиз воды,
- 3) изменение структуры ДНК.

19. Перечислите, какие клетки и ткани являются радиочувствительными:

- 1) лимфоидные органы,
- 2) костный мозг,
- 3) костная ткань,
- 4) семенники,
- 5) хрящи,
- 6) эпителий кожи и слизистых.

20. Какие клетки и ткани являются радиорезистентными:

- 1) кожа и слизистые оболочки,
- 2) лимфоциты,
- 3) семенники,
- 4) мышечная ткань,
- 5) костная ткань,
- 6) лимфоузлы.

21. Укажите, какие изменения происходят при прямом действии радиации на молекулы и атомы вещества:

- 1) ионизация,
- 2) возбуждение,
- 3) разрыв наименее прочных связей,
- 4) синтез новых соединений.

22. Отметьте, как изменяется чувствительность организма к ионизирующей радиации при гипоксии:

- 1) повышается,
- 2) понижается,
- 3) не изменяется.

23. Назовите отдаленные последствия действия ионизирующей радиации на организм:

- 1) злокачественные опухоли,
- 2) наследственные дефекты,
- 3) сокращение продолжительности жизни,
- 4) увеличение продолжительности жизни.

24. Перечислите, при каких формах острой лучевой болезни наблюдается 100 % летальный исход:

- 1) церебральная,
- 2) желудочно-кишечная,
- 3) костно-мозговая.

25. При взаимодействии свободных радикалов между собой с возбужденной молекулой воды кислородом тканей образуются:

- 1) перекись водорода (H_2O_2),
- 2) радикал гидропероксида (HO_2),
- 3) полифенолы,
- 4) семихиноны.

26. Укажите, в каких случаях повышается чувствительность органа (ткани) к ионизирующей радиации:

- 1) при гипоксии,
- 2) при дефиците витамина E,
- 3) в процессе регенерации ткани,
- 4) в присутствии цитостатических препаратов.

27. Факторами, способствующими радиоцитолиту клеток, являются:

- 1) повышение содержания кислорода в крови,
- 2) понижение содержания кислорода в крови,
- 3) недостаток витамина E,
- 4) высокая митотическая активность.

28. Назовите главные механизмы повреждения клетки при чрезмерном действии УФ-лучей:

- 1) активация фосфолипаз,
- 2) активация комплемента.
- 3) энергодефицит,
- 4) интенсификация перекисного окисления липидов.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная:

1. Литвицкий, П. Ф. Патолофизиология [Электронный ресурс]: учебник / П. Ф. Литвицкий. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 496 с.
2. Патолофизиология [Электронный ресурс]: учебник: в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. – Т. 1. – 848 с. , Т. 2. – 640 с.
3. Патолофизиология [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. , Т. 2. – 629 с.
4. Практикум по патолофизиологии: учеб. пособие для студ. мед. вузов / Башкирский гос. мед. ун-т ; сост. Д. А. Еникеев [и др.]. – Уфа : БГМУ, 2009. – 105 с.

Дополнительная:

1. Патолофизиология. Задачи и тестовые задания [Электронный ресурс] : учеб. -метод. пособие / под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 384 с.
2. Патолофизиология [Электронный ресурс]: руководство к занятиям: учеб. -метод. пособие / под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 128 с.
3. Патолофизиология. Задачи и тестовые задания / под ред. П. Ф. Литвицкого. – М. : Гэотар Медиа, 2011. – 376 с
4. Патолофизиология. Учебник для студентов ВУЗов в 3-х томах. Под ред. проф. А. И. Воложина, Г. В. Порядина. – М. Медицина: Изд. центр «Академия», 2010. – Т. 1. – 272 с. Т. 2. – 256с. , Т. 3. – 304с. Том III. Гл. 23. Патолофизиология экстремальных и терминальных состояний» (Еникеев Д. А., Порядин Г. В.), с. 281-298.
5. Патология. Учебник для фармацевтических и медицинских факультетов вузов. Под ред. акад. РАН В. А. Черешнева и В. В. Давыдова. М. , Д. А. Еникеева – М. : Изд. группа «ГЭОТАР-Медиа», 2009. – Т. 1. – 608 с. , Т. 2. – 640 с.

Еникеев Дамир Ахметович
Хисамов Эрнст Нургалиевич
Нургалеева Елена Александровна
Срубиллин Дмитрий Витальевич
Байбурина Гульнур Анузовна
Лехмус Валентина Ивановна
Халитова Галя Гарифовна
Фаршатов Екатерина Рафаэлевна
Нагаева Лена Валерьевна
Головин Валерий Павлович

Введение в патофизиологию.

Общая нозология

Учебное пособие

Лицензия № 0177 от 10.06.96 г.

Подписано к печати 19.11.2015 г.

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

Формат 60x84 1/16. Усл.-печ. л. 9,42

Тираж 100 экз. Заказ № 10

450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3,

Тел. :8 (347) 272-86-31

ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России