ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
ИЗБРАННЫЕ ТЕМЫ

Краткий курс.

Олег Юрьевич Филатов

УДК 619-092
ББК 52.5
Ф51

Филатов О.Ю.
Ф51 Патофизиология. Избранные темы. Краткий курс. – Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2024. – 248 с.
ISBN 978-5-6051887-6-6

Настоящее издание представляет из себя компактное изложение избранных тем патологической физиологии, посвященных ключевым вопросам общей нозологии и типовых патологических процессов.

УДК 619-092
ББК 52.5

ООО «Издательство «Триада». ИД № 06059 от 16.10.01 г.
170034, г. Тверь, пр. Чайковского, 9, оф. 514. Тел.: +7 915 730 1037, +7 910 647 4985
E-mail: triadatver@yandex.ru. http://www.triada.tver.ru

Подписано к печати 09.09.24. Формат 100×70 1/8, обрезной.
Бумага мелованная. Гарнитура Times New Roman. Печать офсетная. Усл. печ. л. 31. Тираж 67 экз.

Заказ №
Отпечатано в ООО «Тверская фабрика печати».
170006, г. Тверь, Беляковский пер., 46

ISBN 978-5-6051887-6-6

© О.Ю. Филатов, 2024

ПОСВЯЩЕНИЕ

Настоящий труд посвящен памяти моего Учителя –

Виктора Ивановича Пыцкого

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. Патофизиология.Основные понятия общей нозологии 5

Глава 2. Патология клетки 15

Глава 3. Патология генетического аппарата клетки.
Патология наследственности 32

Глава 4. Патология тканевого роста. Опухолевый рост 48

Глава 5. Патология местного кровообращения. 72

Глава 6. Патология иммунитета. Воспаление 89

Глава 7. Патология теплового обмена. 148

Глава 8. Патофизиология обмена веществ 167

Глава 9. Гипоксия. 230

Список литературы 242

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ. ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ ОБЩЕЙ НОЗОЛОГИИ

Патофизиология (от греческого πάθος – «болезнь» и φυσιολογία – «учение о происхождении») - **наука, изучающая общие закономерности возникновения, развития и исходов патологических процессов и заболеваний.**

Рисунок 1 Рудольф Вирхов. Рисунок неизвестного автора до 1900г.

Термин «патологическая физиология» встречается уже в вышедшей в 1791г. работе А.Ф. Геккера «Grundriss der Physiologia pathologica» («Основы патологической физиологии»)

В XIX веке начинается бурное развитие дисциплины, связанное прежде всего с именем Рудольфа Вирхова (1821—1902).

В 1858 году выходит книга Вирхова под названием «Целлюлярная патология как учение, основанное на физиологической и патологической гистологии», в которой он связал развитие болезней с патологическими процессами, протекающими на уровне клеток и тканей. В том же году вышел цикл его лекций, в которых он впервые систематизировал и дал характеристику основных патологических процессов, а также ввел терминологию, использующуюся и в настоящее время («тромбоз», «эмболия», «лейкемия», «амилоидоз» и т.д.). Эти публикации Вирхова, переведенные на все основные языки мира, привели к революционному пересмотру господствовавших в то время воззрений на патологию и легли в основу дальнейшего развития медицины и теоретического мышления многих поколений врачей. В России впервые «Целлюлярная патология» Вирхова была издана в 1859 году и затем многократно переиздавалась.

Целая плеяда отечественных врачей внесла значительный вклад в становление патофизиологии и внедрение этой дисциплины в медицинское

Рисунок 2 Алексей Иванович Полунин

образование в России. В 1849 году на медицинском факультете Московского Университета создается первая кафедра патологической анатомии и патологической физиологии под руководством А. И. Полунина (1820-1888), который в своих работах рассматривал заболевание как результат тесно связанных морфологических и физиологических изменений.

Большой вклад в развитие теории патофизиологии в России внесли В.В. Пашутин, А.Б. Фохт, И.И. Мечников, А.А. Богомолец, А.Д. Сперанский, И.Р. Петров, П.Д. Горизонтов, И.В. Давыдовский, А.Д. Адо и ряд других.

ПРЕДМЕТ ПАТОФИЗИОЛОГИИ – ***это причины и механизмы функциональных нарушений, лежащих в основе болезней***

Методы, которые использует патофизиология:

- Экспериментальное моделирование с использованием тканей и органов живых организмов, например экспериментальная хирургия на животных моделях, направленная на отработку новых техник операций;
- Моделирование in vitro, например использование клеточных культур тканей для определения функциональных изменений клеток под действием патогена;
- Компьютерное моделирование, когда с помощью компьютерных моделей воспроизводят поведение патологических процессов;
- Теоретический анализ накопленных данных и формулирование научных гипотез;
- Клинические исследования;

Патофизиология состоит из трех основных разделов:

1. **Общая нозология** (от греческих слов νόσος – «болезнь» и λογία – «учение») - учение о сущности болезни, включающее основные понятия и категории патологии. Общая нозология состоит из следующих разделов: **общая этиология** (учение о причинах и условиях возникновения болезней) и **общий патогенез** (учение о механизмах возникнове-

ния, развития и исхода заболеваний, об участии в их патогенезе компенсаторно-приспособительных механизмов).

2. **Учение о типовых патологических процессах** - повторяющихся, устойчивых процессах, объединенных патогенезом и лежащих в основе различных заболеваний.

3. **Патофизиология органов и систем** (частная патофизиология) изучает причины и механизмы заболеваний, возникающих при повреждении органов и систем.

Основные понятия патофизиологии:

Норма - это оптимальная жизнедеятельность организма человека в окружающей среде.

Гомеостаз - способность организма поддерживать постоянство внутренней среды.

Здоровье - это состояние полного физического, психического и социального благополучия человека, а не только отсутствие болезни или физических дефектов (определение ВОЗ)

Начало болезни (**предболезнь**) – начальное проявление воздействия причинных факторов на организм и возникающих в ответ на это защитных реакций. Это в некоторых случаях обратимый этап, когда защитные реакции напряжены и могут прекратить прогрессию повреждения или отсрочить развитие клинических признаков болезни.

Предболезнь называют также преморбидным состоянием, латентным периодом и др.

БОЛЕЗНЬ – это нарушение структуры и функций организма под действием повреждающих факторов, при одновременной активации защитно-приспособительных механизмов, приводящее к нарушению нормальной жизнедеятельности и ограничению приспособляемости

Симптом - это признак, который встречающийся при патологии и отсутствующий у здоровых людей

Синдром - устойчивая совокупность симптомов, обусловленная единым патогенезом.

Защитно-приспособительная (адаптационная) реакция – это направленная на сохранение гомеостаза реакция организма, развивающаяся в ответ на воздействие повреждающих факторов.

Патологическая реакция – это реакция организма, возникающая в ответ на действие повреждающих факторов, при которой происходит нарушение гомеостаза.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС – комплекс патологических и защитно-приспособительных реакций в поврежденных тканях, органах или организме, проявляющихся в виде морфологических, метаболических и функциональных нарушений

В тех случаях, когда патологические процессы обладают свойствами – стереотипности (независимость свойств процесса от причин и места развития) и универсальности (независимость процесса от конкретного вида заболевания, при котором он проявляется) они называются **типовыми**. К типовым патологическим процессам можно отнести: лихорадку, воспаление, кислородное голодание, отек, гипертрофию, опухолевый рост и др. **Патологическое состояние** - медленно протекающий патологический процесс (примеры: ложные суставы; ампутации конечности).

Этиология

Этиология - учение о причинах и условиях возникновения и развития болезней.

На возникновение любого заболевания оказывает влияние комплекс неравноценных факторов. Среди них принято выделять наиболее весомые, которые называют причиной (этиологическим фактором) и остальные, которые называют условиями.

Необходимость **причины** для возникновения заболевания объясняется тем, что при его отсутствии данное заболевание развиться не может ни при каких условиях. Например, туберкулез возникает после заражения человека микобактерией туберкулеза, и без попадания в организм данного возбудителя туберкулез возникнуть не может. Причины заболевания могут быть внешними, связанными с действием на организм человека физических, химических, биологических и социальных факторов, а также внутренними (нарушения в геноме). Причинный фактор может действовать прямо или опосредованно.

ПРИЧИНА БОЛЕЗНИ – необходимый фактор, вызывающий заболевание и определяющий его специфику

Прочие факторы, которые способны влиять на возникновение и развитие заболевания, но при этом не являются необходимыми, называются **условиями** возникновения болезни.

УСЛОВИЕ БОЛЕЗНИ – фактор, влияющий на возникновение и развитие заболевания

Понимание роли причин и условий в развитии заболевания определяет подходы к его профилактике и лечению. Поскольку причина является необходимым фактором в возникновении и развитии болезни, устранение причины либо прерывает или существенно ослабляет течение болезни, либо препятствует ее возникновению. Устранение условий, способствующих развитию заболевания также является оправданным подходом в лечении и профилактике. В этой связи становится важным поиск и выделение причинного фактора из всего комплекса условий. Необходимость такого выделения и обусловила два ключевых подхода к роли причинного фактора в медицине – кондиционализм и монокаузализм.

МОНОКАУЗАЛИЗМ – течение в общей этиологии, согласно которому для каждого заболевания должен иметься причинный фактор, определяющий специфичность болезни

Хотя эта доктрина получила достаточно большую популярность в медицинской среде, многие также признают, что большое количество болезней имеют множество причин и поэтому не соответствуют этой точке зрения (Blaxter 2015). Отмечается, что монокаузальный взгляд на проблему причинности имеет «серьезные ограничения» из-за «чрезмерного упрощения» причинно-следственной связи заболевания (Locker 2003) (Mishler 1981). Отсюда рождается второе направление – кондиционализм.

КОНДИЦИОНАЛИЗМ – течение в общей этиологии, связывающее возникновение заболевания с воздействием на организм сочетания примерно равноценных по значению условий и не выделяющее ведущую роль причинного фактора

Тем не менее, признавая значительную роль условий в возникновении и течении заболеваний в ряде случаев, представляется оправданным выделять причинный фактор (в тех случаях, когда он известен), поскольку это позволяет реализовывать этиотропное лечение, прерывающее (или предотвращающее в случае профилактики) на начальном этапе развитие заболевания и наиболее радикально решающее проблему.

Ранее также выдвигался взгляд на причинность, ставящий на первый план наследственную предрасположенность и особенности конституции организма, которая отмечается при значительном количестве болезней – это конституцианализм.

Основные понятия учения о патогенезе.

В ответ на действие этиологического фактора в организме развивается ряд процессов, которые и определяют выраженность, форму, длительность развития заболевания, его внешние проявления и возможные исходы. Это и есть **патогенез** или механизмы развития болезни.

ОСНОВНОЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА – это изменение в организме, которое определяет развитие остальных этапов патологического процесса

Этиологический фактор действует как триггер (пусковой механизм) болезни. Далее патогенез состоит из сменяющих друг друга цепи событий, называемых звеньями патогенеза. За звеньями патогенеза первого порядка следуют звенья патогенеза второго, третьего, четвертого и т.д. порядка. При этом звенья могут быть представлены не только линейной последовательностью событий, они могут ветвиться и генерировать новые цепи событий. Среди этих звеньев можно выделить звено, определяющее развитие всего патогенеза, устранение которого прерывает развитие заболевания, не дает ему реализоваться. Такое звено патогенеза называют основным.

Например, основным звеном патогенеза венозной гиперемии является нарушение венозного оттока, поскольку именно с ним связано дальнейшее изменение гемодинамических показателей в ткани и развитие гипоксии.

Помимо основного звена в патогенезе для адекватного проведения диагностики и патогенетической терапии бывает важно определить звено, ответственное за наибольший спектр внешних проявлений заболевания. Такое звено патогенеза называют ведущим.

ВЕДУЩЕЕ ЗВЕНО ПАТОГЕНЕЗА – фактор, определяющий механизм заболевания и ответственный за наибольший спектр его проявлений

Так, гипоксия, возникающая вследствие развития венозной гиперемии является причиной возникновения отеков, кровоизлияний и дистрофии ткани.

Ведущее звено не обязательно совпадает с основным.

Когда в ходе развития заболевания возникшее нарушение само становится этиологическим фактором (причиной), поддерживающим и усугубляющим это заболевание – такой вид патогенеза называют «**порочным кругом**» (circulus vitiosus). Примером порочного круга является развитие инсулинорезистентности при сахарном диабете второго типа. Так,

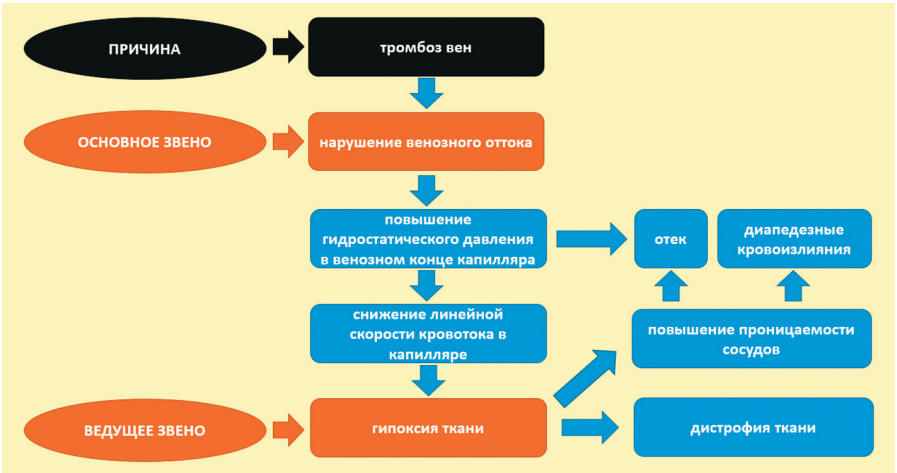

Рисунок 3 Причинный фактор и звенья патогенеза на примере венозной гиперемии.

инсулинорезистентность приводит к нарушению утилизации глюкозы периферическими клетками, что в свою очередь, вызывает увеличение выработки инсулина β-клетками поджелудочной железы. Возникающий в результате гиперинсулинизм приводит к угнетению экспрессии рецепторов к инсулину на периферических клетках, что еще больше усугубляет их инсулинорезистентность.

Исходы болезни. Поскольку заболевание протекает конечное время, оно завершается тем или иным исходом. При этом возможен благопри-

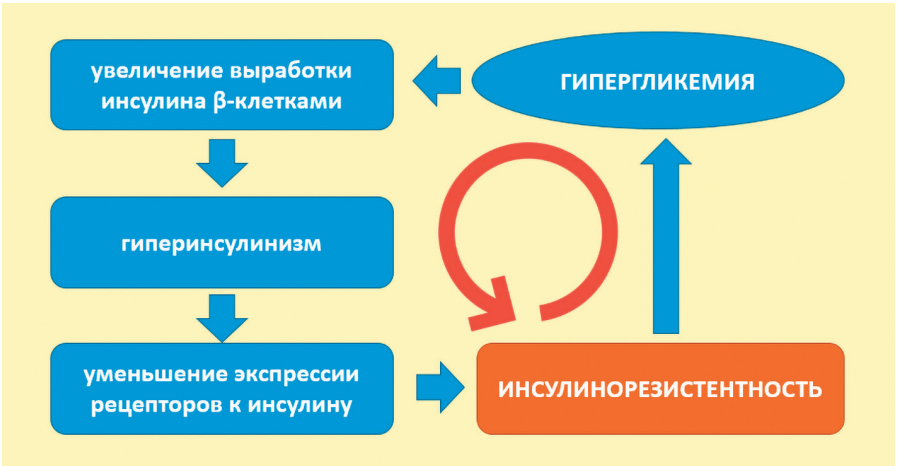

Рисунок 4 Порочный круг инсулинорезистентности при сахарном диабете II типа

ятный исход – выздоровление (полное или неполное в зависимости от степени восстановления функций организма), или неблагоприятный исход: смерть. В ряде случаев остро развивающегося заболевания возможен в качестве его исхода переход в хроническую форму.

В развитии и исходе заболевания важную роль играет не только особенности и механизмы повреждающего действия патогена, но и способность организма реагировать на повреждение и приспосабливаться к изменению условий внешней среды (реактивность).

РЕАКТИВНОСТЬ ОРГАНИЗМА – способность отвечать определенными изменениями жизнедеятельности на воздействие внешних факторов

При этом если действие внешних факторов, изменяющих жизнедеятельность организма не приводит к нарушению гомеостаза (например, адаптация терморегуляции к изменению температуры внешней среды) реактивность определяется как **физиологическая**. В случае, если действие внешних факторов приводит к нарушению гомеостаза вследствие недостаточной адаптации организма, реактивность называют **патологической**. По сути патологическая реактивность лежит в основе любого заболевания.

Уже достаточно давно стало понятно, что существует невосприимчивость человека к некоторым болезням животных и наоборот. Такая реактивность определяется как **видовая** (биологическая). Наряду с видовой можно выделить различную реактивность в пределах групп людей (как и вообще особей в пределах одного вида). В частности реактивность может проявляться в различии заболеваемости и формы протекания болезни у лиц, относящихся к разному полу (например, у женщин чаще встречается ревматоидный артрит) или возрасту (более тяжелое течение инфекции COVID19 у пожилых людей). Такая реактивность называется **групповой**. Наконец, действие одного и того же повреждающего фактора никогда не вызывает полностью идентично протекающего заболевания у различных пациентов. Такая реактивность называется **индивидуальной**.

Так как в организме человека существует специализированная система, основной задачей которой является защита от действия внешних патогенов – иммунная система, и эта система способна выстраивать защиту от конкретного патогена (конкретного штамма бактерии, вируса и т.д.), то есть специфически на него реагировать – такую реактивность

называют **специфической**. В то же время иммунная система способна и неспецифически защищать организм, не распознавая конкретный патоген (врожденный иммунный ответ) – такая реактивность называется **неспецифической**. К неспецифической можно отнести и все остальные виды индивидуальной реактивности (спазмы гладких мышц бронхов и кишечника, лихорадка, учащение сердечных сокращений (тахикардия), учащение дыхания (тахипноэ) и др.).

Степень проявления реактивности может быть различна: нормальное проявление (**нормергия**), повышенная реактивность (**гиперергия**) и пониженная реактивность (**гипергия**, при выраженном угнетении реактивности – **анергия**). Нетипичное протекание приспособительных процессов, определяющих реактивность на воздействие патогена называют **дизергией** (извращенная реактивность).

В формировании реактивности принимают участие все системы организма человека.

Примером значения нервной системы для реактивности может служить нарушение механизмов терморегуляции при повреждении гипоталамуса. Хорошо известно, что при гиперпродукции глюкокортикоидов при болезни Иценко-Кушинга нарушается иммунологическая реактивность по отношению к инфекции, что иллюстрирует значение эндокринной системы для реактивности. Любые патологии иммунной системы подавляют реактивность к возбудителям инфекции, что проявляется и при иммунодефицитах и при аллергии и при аутоиммунных заболеваниях.

Реализация реактивности на действие патогена определяет устойчивость организма к его действию, то есть резистентность (толерантность).

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ ОРГАНИЗМА – устойчивость к действию патогенных факторов

Резистентность бывает первичной и вторичной.

Первичная (наследственная, естественная) резистентность проявляется в виде невосприимчивости к действию факторов, и может нарушаться только в случае поломок механизмов, ответственных за развитие этого вида резистентности. Так, в иммунологии существует понятие иммунологической толерантности организма а аутоантигенам (например, собственным белкам), которая формируется при созревании лимфоцитов. Однако нарушение механизмов созревания лимфоцитов приводит к их способности атаковывать собственные нормальные белки (аутоантигены),

что приводит к развитию аутоиммунной патологии.

Вторичная (приобретенная) резистентность возникает в результате ранее действовавшего на организм внешнего фактора. Например, накоплением меланина в коже после интенсивной инсоляции предупреждает развитие солнечных ожогов. Или перенесенное инфекционное заболевание вызывает адаптивный иммунный ответ, в процессе которого формируется нечувствительность или пониженная чувствительность к действию данного возбудителя. У жителей высокогорья формируется резистентность к гипоксии вследствие усиления эритропоэза.

Если резистентность возникает к действию на организм только одного, определенного фактора, ее называют **специфической** (например, иммунитет к определенной инфекции), а если к различным факторам – **неспецифической** (гипертрофия дыхательной мускулатуры увеличивает резистентность и к гипоксии и к физическим нагрузкам).

ГЛАВА 2

ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Клетка (от латинского cellula – «каморка, клетушка») – это способная к самовоспроизведению элементарная структурно-функциональная единица живых организмов, обладающая собственным обменом веществ. Еще с середины XIX века стало понятно, что патогенез заболеваний невозможно рассматривать в отрыве от процессов идущих на уровне клеток и их сообществ, что фундаментальным образом было сформулировано Рудольфом Вирховым. Понимание характера нарушения функционирования клеток лежит в основе многих подходов современной медицины в разработке новых методов лечения и профилактики болезней. В то же время совершенно очевидна связь функциональных нарушений в клетке с ее структурными изменениями при повреждении.

КЛЕТКА — способная к самовоспроизведению элементарная структурно-функциональная единица живых организмов, обладающая обменом веществ.

Любая клетка отделена от окружающей среды внешней (плазматической) мембраной. Внутри клетки содержится цитоплазма, в которой расположены ядро и другие органеллы, а также клеточные включения. При действии повреждающих факторов происходит нарушение функции и структуры этих клеточных составляющих, приводящее к повреждению (проявляется признаками дистрофии) или гибели клеток. Гибель клеток при повреждении (также как и тканей и органов) обозначают термином **некроз**.

От некроза принципиально отличается другой вид гибели клеток, так называемая физиологическая (запрограммированная) гибель или **апоптоз**. Этот вид клеточной гибели особенно важен в эмбриональном периоде развития, когда происходит значительная перестройка тканей, требующая замещения одних клеток другими. Но и в постэмбриональном

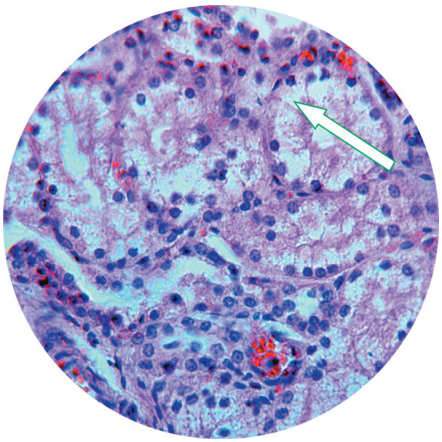

Рисунок 5 Гидропическая дистрофия почек. На рисунке стрелкой указаны поврежденные клетки, содержащие вакуоли

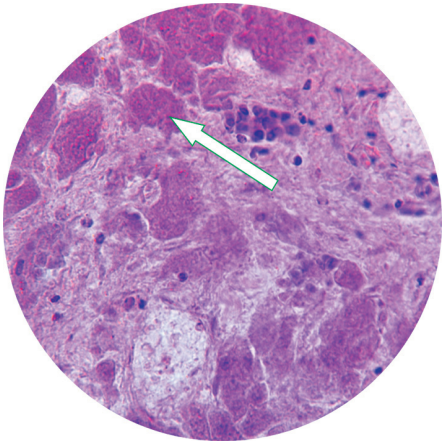

Рисунок 6 Массивный некроз печени. Стрелкой указаны погибшие гепатоциты, лишенные ядер

периоде также сохраняется потребность в удалении ряда клеток (апоптозу у взрослого ежедневно подвергаются десятки миллиардов клеток), например лимфоцитов, способных распознавать собственные белки и следовательно, повреждать собственные клетки и ткани.

Как и любой регулируемый процесс апоптоз начинается с получения клеткой внешнего или внутреннего сигнала. Для получения внешних сигналов служат целый ряд рецепторов, например: «рецепторы смерти» DR; Fas; TNFR1. Активация этих рецепторов приводит в свою очередь к активации ферментов – **каспаз** (9 и 3), под действием которых в дальнейшем происходит активация эндонуклеаз и деградация хроматина. Этот процесс сопровождается также разрушением цитоскелета клетки. Приводить к активации каспаз могут также попадающие в саму клетку регуляторы,

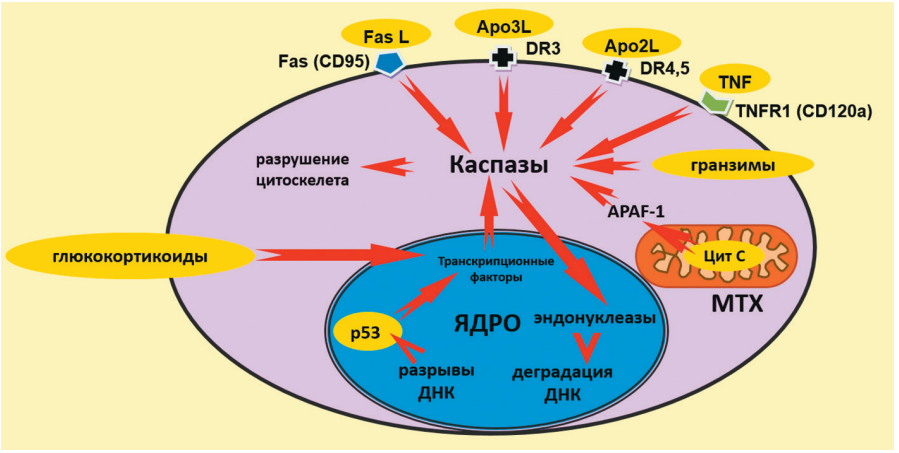

Рисунок 7 Схема активации апоптоза. На рисунке: DR – рецепторы смерти; ApoL – апоптозный лиганд; APAF-1 – фактор активации апоптотической протеазы – 1; TNF – фактор некроза опухоли; TNFR1 – рецептор фактора некроза опухоли 1; FasL – Fas лиганд; Цит С – цитохром С

такие как глюкокортикоиды и гранзимы. Внутренним сигналом для активации каспаз может быть действие белка p53, толчком к активации действия которого служат мутации в геноме, а также освобождение цитохрома С при повреждении митохондрий.

Итогом является гибель клетки с сохранением целостности наружной мембраны и формированием окруженных мембраной клеточных фрагментов – так называемых «апоптозных телец». Апоптозные тельца подвергаются в дальнейшем фагоцитозу. Это позволяет избежать массивного освобождения из гибнущей клетки веществ, стимулирующих активный иммунный ответ, сопровождающийся воспалением, и, следовательно, минимально затрагивать окружающие ткани.

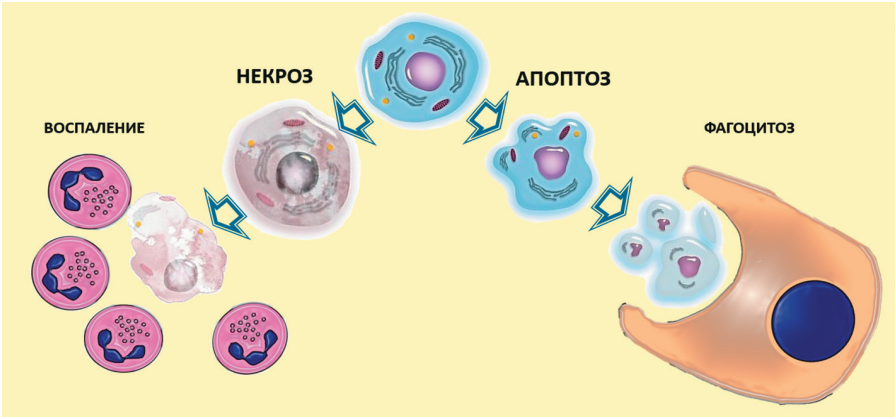

Рисунок 8 Отличие апоптоза от некроза

С нарушениями механизмов апоптоза связано множество патологий, в частности развитие аутоиммунных процессов, когда нарушается элиминация «запретных» клонов лимфоцитов, играет апоптоз также значение и в развитии рака, поскольку опухолевые клетки могут переставать реагировать на индукцию апоптоза, вызванную p53, вследствие мутации.

Плазматическая мембрана.

Плазматическая мембрана клетки представляет из себя динамичный бислой из фосфолипидов, включающий холестерин и гликолипиды, а также содержащий молекулы белков и гликопротеидов. В целом фосфолипидный бислой мало проницаем для воды и водорастворимых веществ, что обуславливает важнейшую **барьерную функцию** клеточной мембраны.

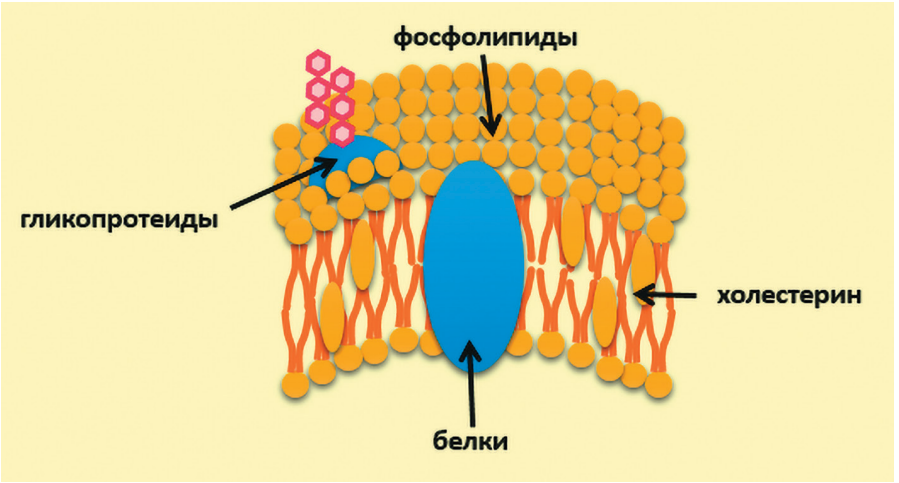

Рисунок 9 Структура плазматической мембраны согласно жидкостно-мозаичной модели, предложенной в 1960-х годах Сингером и Николсоном

Липиды бислоя имеют гидрофильную часть молекулы, обращенную к водной среде и гидрофобную (неполярную) часть, обращенную внутрь бислоя. При этом липидные и белковые молекулы бислоя обладают подвижностью и постоянно перемещаются, обуславливая «текучесть» мембраны. Лежащая в основе текучести тепловая подвижность молекул приводит к спонтанному образованию в липидном бислое пор, через которые может проходить вода и водорастворимые молекулы и ионы. Этому процессу способствует электрический заряд мембраны (мембранный потенциал). В то же время под действием сил поверхностного натяжения образовавшиеся поры спонтанно затягиваются и мембрана сохраняет в целом свои барьерные функции. Текучесть мембраны зависит от липидного состава, например, присутствие в мембране холестерина (составляет около 50% липидов в мембранах эукариот) повышает вязкость мембраны, что приводит к уменьшению ее проницаемости и предотвращает утечку водорастворимых молекул через избыточно образовавшиеся поры. Недостаток холестерина увеличивает текучесть, а следовательно, проницаемость мембраны.

При повреждении клеток нарушение барьерных свойств клеточных мембран проявляется в увеличении проницаемости и может быть в свою очередь следствием механического (осмотического) растяжения, свободно-радикального (перекисного) окисления фосфолипидов или результатом взаимодействия мембран с полиэлектролитами. Действие этих

причин приводит к снижению действия сил поверхностного натяжения на границе раздела фаз фосфолипидного бислоя мембраны и воды и, таким образом, способствует росту существующих и лавинообразному образованию новых пор в фосфолипидном бислое и резкому росту проницаемости. Такой эффект, являющийся универсальным механизмом нарушения барьерной функции мембраны, получил название **электрический пробой**.

Примерно половину массы клеточной мембраны составляют белки. Часть из них расположена на поверхности мембраны, часть погружена на всю ее глубину (трансмембранные белки). И форма и расположение белков тесно связаны с функциями, которые они выполняют, например, трансмембранные белки нередко участвуют в обмене молекулами по обе стороны мембраны, а периферические белки могут выполнять роль цитоскелета (белок спектрин в эритроцитах).

Помимо барьерной функции плазматическая мембрана выполняет целый ряд других важнейших функций: через нее осуществляется обмен веществ клеткой с окружающей ее внешней средой, с помощью мембраны клетки взаимодействуют между собой в пределах многоклеточного организма регулируют и координируют свои функции и жизнедеятельность, мембрана помогает клеткам поддерживать определенную форму и размер.

Обмен через плазматическую мембрану осуществляется путем эндоцитоза, экзоцитоза и трансмембранного транспорта с участием белков. Транспортные мембранные белки бывают трех видов: белки, выстраивающие трансмембранные каналы, белки-переносчики и АТФ-зависимые обменники (насосы). Трансмембранные каналы представляют из себя пору через всю толщину мембраны, стенки которой образованы белком. При этом через пору канала могут проходить только определенные ионы, обладающие подходящим размером и зарядом. Белки-переносчики и белки-насосы способны специфично связываться с определенными молекулами и транспортировать их через мембрану, изменяя свою конформацию.

Мембранный транспорт бывает пассивным и активным. **Пассивный транспорт** заряженных молекул с участием транспортных белков проходит по градиенту концентрации, то есть с той стороны мембраны, где концентрация данного вещества больше на ту сторону, где меньше. Пассивно способны перемещаться ионы Na^+ и Ca^{2+} в клетку, а ионы K^+ из клетки. Пассивный транспорт может реализовываться и по электрическо-

му градиенту в силу существующего заряда на разных сторонах мембраны. Проницаемость через каналы может зависеть от ряда воздействий: это может быть: изменение pH, механическое растяжение мембраны и др. При изменении электрического потенциала мембраны часть каналов изменяет способность пропускать молекулы, такие каналы называют **потенциалзависимыми**. Каналы также могут изменять свои пропускающие свойства в результате рецепторного взаимодействия с лигандами – активаторами. Такие каналы называют **лиганд-зависимыми**. С пассивным транспортом может быть связан вторичный активный транспорт, когда белок-переносчик, транспортируя пассивно по градиенту концентрации одно вещество, одновременно переносит другое против градиента его концентрации. Таким образом, например, работает Na^+-Ca^{2+}-обменник.

Активный транспорт подразумевает работу транспортирующих белков по перемещению веществ через мембрану против электрохимического или концентрационного градиента. Этот процесс проходит с затратой энергии, образующейся при гидролизе АТФ. Такой транспорт еще называют АТФ-зависимым. Примером подобного транспорта может служить работа АТФ-зависимого Na^+-K^+-насоса плазматической мембраны, использующего АТФ для перемещения трех ионов натрия из клетки в обмен на два иона калия, поступающих в клетку.

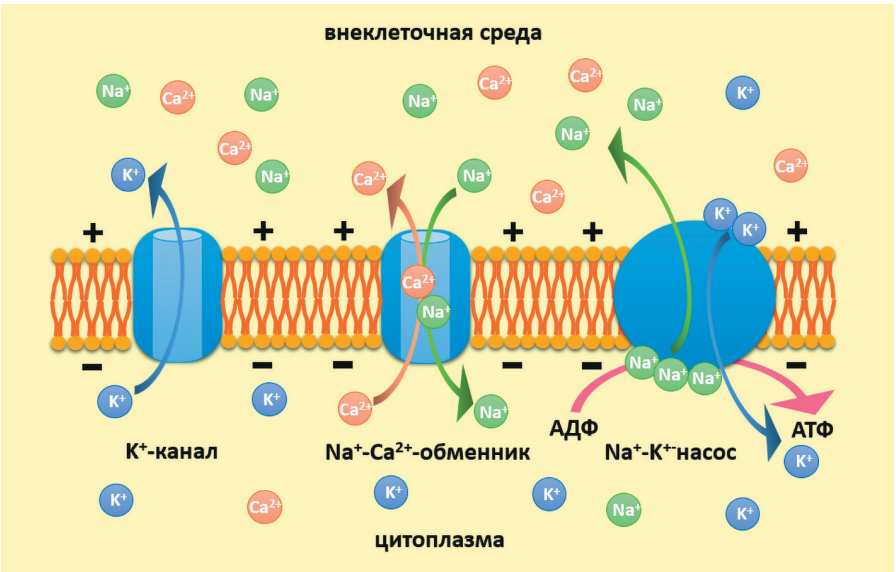

Рисунок 10 Виды транспортных мембранных белков

В живой клетке постоянно осуществляется трансмембранный транспорт, что приводит к перераспределению и неравномерному накоплению ионов внутри и вне клетки. В покое мембрана клетки проницаема для K^+, однако внутри клетки этот ион содержится в гораздо большей концентрации, чем во внеклеточной среде. Это происходит потому, что, несмотря на то, что избыток K^+ в клетке заставляет его диффундировать по K^+-каналам во внеклеточную среду, значительное количество ионов калия все равно остается в клетке благодаря электрохимическому действию внутриклеточных анионов (отрицательно заряженных органических молекул – белков и фосфатов, которые не могут диффундировать из клетки). Отрицательный заряд внутри клетки привлекает K^+ в клетку, в то время как концентрационный градиент K^+ заставляет его выходить из клетки. В состоянии покоя эти процессы уравновешены. Это равновесие и определяет заряд плазматической мембраны, получивший наименование **потенциала покоя**. Потенциал покоя является отрицательным (составляет от -20 мВ до -200 мВ в зависимости от типа клетки) еще и потому, что помимо равновесия концентрации ионов K^+ потенциал покоя поддерживается работой Na^+-K^+-насоса, который обменивает три иона натрия, отдаваемых наружу, на два иона калия, поступающих внутрь клетки.

Мембраны некоторых специализированных клеток (нервные, мышечные) способны быстро менять величину своего мембранного потенциала вследствие изменения работы потенциалзависимых ионных каналов. Такое самораспространяющееся по поверхности мембраны изменение заряда получило название **потенциала действия**. Исходным событием в формировании потенциала действия может являться взаимодействие клетки с веществом-нейротрансмиттером. Рецепторы, связанные с ионными каналами, взаимодействуют с нейротрансмиттерами, вызывая открытие или закрытие специфических ионных каналов в мембране. Это вызывает поток ионов натрия в клетку и уменьшение величины потенциала клеточной мембраны (**деполяризацию**). Деполяризация мембраны в свою очередь приводит к быстрому и кратковременному открытию потенциалзависимых Na^+-каналов. Процесс самораспространяется, когда приток в клетку Na^+ в одном участке мембраны вызывает деполяризацию мембраны следующего участка и открывает в нем потенциалзависимые Na^+-каналы, изменяющие заряд мембраны. Этот процесс повторяется по всей поверхности мембраны клетки, приводя к распространению потенциала действия. Таким образом потенциал действия, связанный с

распространением волны деполяризации связан с перераспределением ионов. Поскольку в процессе формирования потенциала действия помимо ионов Na^+ участвуют также ионы K^+ и Ca^{2+}, его форма определяется наличием разных фаз, связанных с трансмембранными потоками этих ионов.

Так в нейроне потенциал действия имеет две фазы – фазу деполяризации, когда заряд мембраны сменяется с отрицательного на положительный и фазу реполяризации, когда восстанавливается отрицательный заряд мембраны. Первая фаза быстрой деполяризации представляет из себя крутой подъем потенциала действия, что соответствует быстрому открытию на короткое время потенциалзависимых «быстрых» натриевых каналов и притоку Na^+ в клетку. После закрытия быстрых Na^+-каналов начинается фаза реполяризации за счет выведения K^+ из клетки через открывающиеся дополнительные потенциалзависимые K^+-каналы. Поскольку быстрые Na^+-каналы принимают три конформации – открытую, закрытую и рефрактерную (когда канал не открывается даже в ответ на другой деполяризующий стимул), это позволяет ограничивать скорость прохождения волн деполяризации по мембране или иными словами скорость генерации потенциала действия.

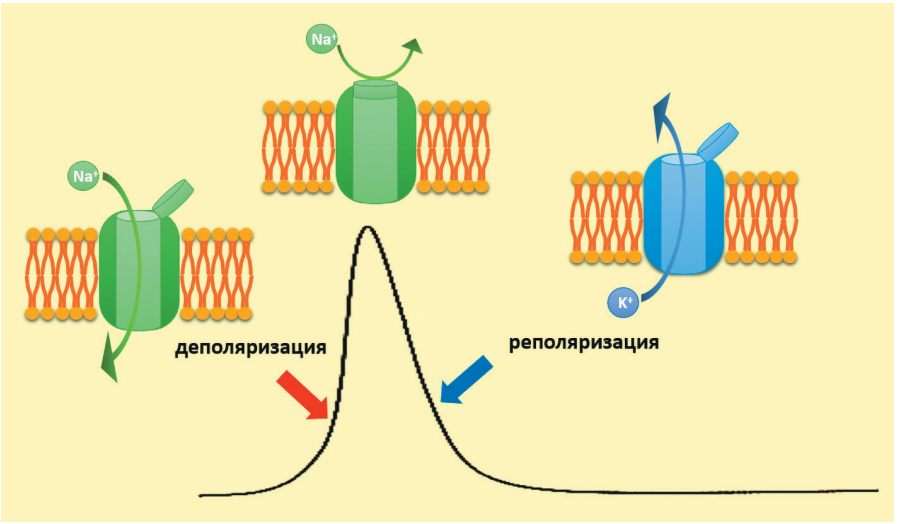

Рисунок 11 Потенциал действия нейрона

В мышечной клетке потенциал действия формируется более сложно, что связано с поступлением в цитоплазму необходимого для сокращения кальция, который также участвует в построении потенциала действия.

Поступление ионов Ca^{2+} в клетку приводит к удлинению фазы реполяризации с формированием плато. Таким образом в фазе реполяризации мышечной клетки можно выделить:

- короткую начальную реполяризацию, когда при достижении положительного заряда мембраны потенциалзависимые Na^+-каналы закрываются, что прекращает вход Na^+ в клетку, и открываются дополнительные потенциалзависимые K^+-каналы, благодаря чему K^+ выходит из клетки
- плато реполяризации, когда дополнительно открываются потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы и кальций поступает в цитоплазму, тормозя реполяризацию
- конечную реполяризацию, когда Ca^{2+}-каналы закрываются и ускоряется реполяризация за счет утери клеткой K^+

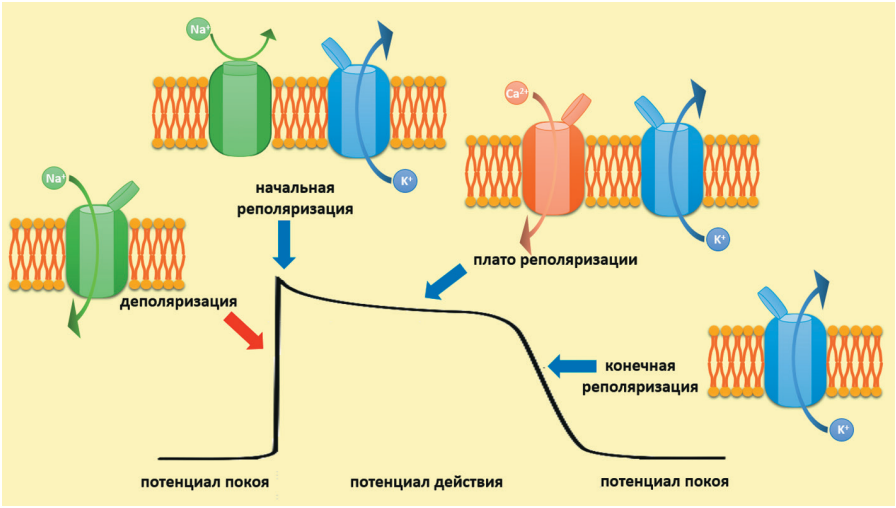

Рисунок 12 Потенциал действия мышечной клетки

В патологии уменьшение мембранного потенциала является следствием перераспределения ионов при росте проницаемости мембраны поврежденной клетки.

Это проявляется прежде всего тем, что клетка начинает терять калий, поскольку потенциал покоя поврежденной клетки снижается и это снижает поток K^+ в клетку. А в случае, если повреждение клетки приводит к снижению образования АТФ в митохондриях, нарушается работа Na^+-K^+- АТФазы, что угнетает активный транспорт калия и дополнитель-

но понижает его концентрацию в клетке. Одновременно повышается концентрация калия во внеклеточной среде. Увеличение концентрации K^+ во внеклеточной среде снижает мембранный потенциал соседних клеток, что в свою очередь может вызвать генерацию на их мембранах потенциала действия. Этот фактор является одним из механизмов нарушения возбудимости миокарда в очаге ишемии и может быть одной из причин возникновения фибрилляции сердца.

В процессе жизнедеятельности клетки многоклеточного организма взаимодействуют между собой, поскольку необходима их тесная координация функций в пределах тканей и органов. И, следовательно, передача потенциала с клетки на клетку является одним из способов взаимодействия клеток в многоклеточном организме. Таким образом происходит скоординированное возбуждение и сокращение мышечных клеток в пределах мышечной ткани.

Но это не единственный способ клеточного взаимодействия. Существуют еще три способа межклеточной передачи сигнала:

1) **Дистанционная передача сигнала**, когда одна клетка синтезирует вещество-регулятор, который в свою очередь воздействует на другую клетку через специфичный к нему рецептор. Так, в частности, действуют гормоны.
2) **Контактная передача сигнала**, когда одна клетка регулирует функции другой клетки путем взаимодействия молекул, экспрессированных на их мембранах (например, так действуют молекулы адгезии).
3) **Цитоплазматический контакт**, когда вещество непосредственно через щелевые контакты передается из одной клетки в другую.

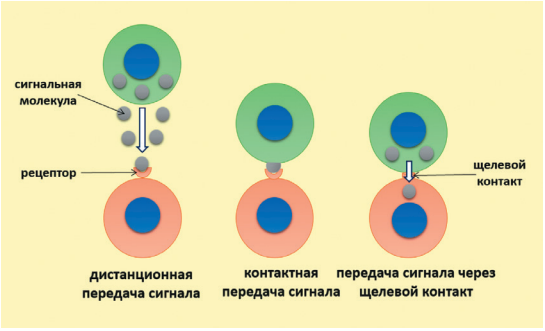

Рисунок 13 Способы межклеточного взаимодействия

В поврежденной клетке увеличивается концентрация ионов Ca^{2+} в цитоплазме. В норме кальций проникает в клетку как самопроизвольно через мембранные поры по градиенту концентрации, так и в некоторых случаях при открывании кальциевых каналов потенциалзависимых (при деполяри-

зации мембраны) или лиганд-зависимых (при взаимодействии клетки с гормонами). Уменьшается содержание в цитоплазме клетки Ca^{2+} благодаря работе Ca^{2+}-Mg^{2+}-АТФазы, Na^{+}-Ca^{2+}- обменника и аккумуляции Ca^{2+} в митохондриях. Эти механизмы, уменьшающие концентрацию кальция в цитоплазме, нарушаются при повреждении клетки. В поврежденной клетке происходит повышение проницаемости внутренней мембраны митохондрий, что понижает мембранный потенциал и снижает эффективность электрохимического механизма аккумуляции кальция в митохондрии. С другой стороны повышение проницаемости внутренней мембраны приводит к «утечке ионов K^{+} из межмембранного пространства в матрикс, что снижает концентрацию ионов K^{+} в межмембранном пространстве и нарушает работу АТФ-синтетазы и образование АТФ (разобщение окисления и фосфорилирования). Это в свою очередь угнетает работу Ca^{2+}-Mg^{2+}-АТФазы (нарушается удаление Ca^{2+} из цитоплазмы) и Na^{+}-K^{+}- АТФазы (это повышает в цитоплазме концентрацию Na^{+}, что нарушает работу Na^{+}-Ca^{2+}-обменника и повышает количество кальция в цитоплазме).

Устойчивое увеличение концентрации Ca^{2+} в клетке приводит к большому спектру функциональных нарушений: дезорганизуется работа сократительных белков цитоскелета и, следовательно, нарушается подвижность внутриклеточных структур; происходит избыточная активация целого ряда клеточных кальций-зависимых ферментов (фосфолипаз, протеинкиназ, фосфодиэстераз), нарушаются процессы формирования мембранного потенциала.

Цитоскелет.

В цитоплазме каждой клетки присутствуют белки цитоскелета, определяющие взаиморасположение органелл в цитоплазме, перемещение веществ и форму клетки. Цитоскелет представлен тремя видами белковых нитей – самыми тонкими актиновыми микрофиламентами, промежуточными (по толщине) нитями, к которым относят, например, миозин, и микротрубочками. Благодаря полимеризации белков цитоскелета эти нити и микротрубочки могут по мере надобности образовываться и распадаться, обуславливая подвижность клеточных органелл и взаимодействие с мембранами клетки. Актиновые нити участвуют в осуществлении сокращения мышечных клеток, подвижности и фагоцитозе фагоцитирующих клеток, пиноцитозе, дегрануляции и т.д. Микротрубочки расходятся в цитоплазме клетки из центросомы. Они ответственны за транспорт органелл и везикул в клетке, за распределение хромосом при клеточном делении.

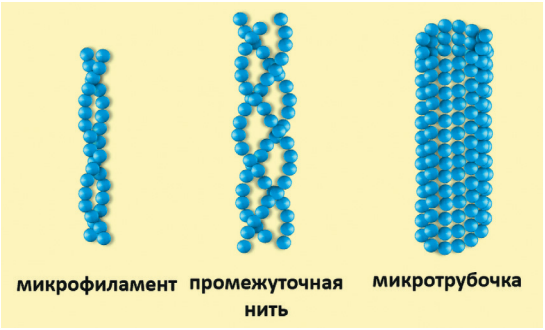

Рисунок 14 Виды белков цитоскелета

Поскольку для работы сократительных белков необходимо достаточное количество АТФ, то в условиях гипоксии клетки, и, соответственно энергодефицита, нарушается механическая работа сократительной системы клетки (и микрофиламентов и микротрубочек).

Иллюстрацией патологии цитоскелета может также быть действие ряда природных токсинов. Например, цитохалазин (токсин плесневых грибов) способен связываться с актином, что нарушает его полимеризацию и, соответственно, сборку микрофиламентов. Алкалоид растительного происхождения колхицин ингибирует полимеризацию тубулина или приводит к деградации микротрубочек, что, в свою очередь нарушает форму клеток (например, фибробластов, нейронов и т.д.) и транспорт в них веществ.

Ядро.

Основной функцией ядра является хранение и воспроизведение генетической информации, закодированной в ДНК. Ядро клетки окружено двухслойной ядерной оболочкой, при этом внутренняя ядерная мембрана включает белки, необходимые для взаимодействия с хромосомами, а наружная мембрана является продолжением мембраны эндоплазматического ретикулума. Помимо ДНК, организованного в хромосомы, ядро содержит большое количество белков (ферменты, гистоны, регуляторные белки), ответственных за функционирование генома. Ядерная оболочка имеет поры (специальные комплексы белков), через которые избирательно в ядро проникают регуляторные белки и необходимые ферменты, а из ядра экспортируются в цитоплазму РНК и рибосомы, которые синтезируются в ядрышке (специализированное образование в ядре).

При повреждениях ядра возможны различные виды нарушений:

- Мутации молекул ДНК, приводящие к нарушению процессов транскрипции и трансляции, что в свою очередь выражается в нарушении жизнедеятельности клетки, связанным с угнетением синтеза ферментов, структурных, рецепторных белков и т.д. Мутации, вовлекающие гены, контролирующие клеточно деление

могут приводить к опухолевому перерождению клетки. Кроме того закрепившиеся в геноме мутации приводят к нарушению передачи наследственной информации.

- Патология функционирования ядерных структур, связанная с нарушением передачи сигнала генетическому аппарату клетки, нарушениями пространственной ориентации молекул ДНК в ядре, транспорта РНК и др.

Эндоплазматический ретикулум.

Эндоплазматический ретикулум представляет из себя своеобразную цитоплазматическую сеть, состоящую из мембран. В эндоплазматическом ретикулуме происходит синтез белков, липидов и других веществ, как необходимых самой клетке, так и секретируемых клеткой наружу. Эндоплазматический ретикулум разделяют на шероховатый и гладкий. На поверхности шероховатого ретикулума присутствуют в большом количестве рибосомы (комплекс РНК и белка), ответственные за синтез белка клеткой (процесс трансляции). Помимо локализации на эндоплазматическом ретикулуме рибосомы могут также быть свободно расположенными в цитоплазме. Гладкий эндоплазматический ретикулум участвует в синтезе липидов. В большинстве клеток шероховатый ретикулум значительно преобладает над гладким за исключением специализированных клеток активно синтезирующих липиды (например, клетки коры надпочечников, синтезирующие стероидные гормоны или гепатоциты, синтезирующие липопротеины), и обладающих развитым гладким эндоплазматическим ретикулумом. Важной функцией гладкого эндоплазматического ретикулума является аккумуляция клеточного кальция из цитоплазмы. Высвобождающийся из гладкого ретикулума кальций в качестве вторичного мессенджера, обуславливает активацию клеток при получении ряда рецепторных сигналов. В мышечных клетках этот вид ретикулума чрезвычайно развит поскольку высвобождение в цитоплазму аккумулированного предварительно в гладком ретикулуме ионов кальция используются клеткой в акте сокращения.

Нарушения функционирования эндоплазматического ретикулума могут проявляться многообразно.

В шероховатом эндоплазматическом ретикулуме поврежденной клетки его мембрана нередко утрачивает связь с рибосомами, что дезорганизует синтез белка в клетке. Может также происходить распад рибосом на субъединицы, например, при дефиците ионов магния. В условиях дефицита АТФ может снижаться скорость трансляции на рибосомах шероховатого

эндоплазматического ретикулума.

В гладком эндоплазматическом ретикулуме нарушение проницаемости мембран и изменение активности ферментов приводит к снижению образования фосфолипидов и холестерина, что в свою очередь отражается на качественном составе клеточных мембран. Нарушается также синтез липопротеинов. В поврежденной клетке нарушается удаление кальция из цитоплазмы в гладкий эндоплазматический ретикулум при нарушении функционирования кальций-магниевой АТФазы, что может приводить к патологии мышечного расслабления. В клетках мышечных волокон, кроме того, нарушается передача потенциала действия по мембранам Т-системы, то есть страдают процессы электрохимического сопряжения возбуждения и сокращения.

Комплекс Гольджи

Комплекс Гольджи, представляет собой собранные в стопку ограниченные гладкой мембраной полые уплощенные цистерны, формирующие три функциональных отсека.

Первый отсек (Цис) расположен рядом с эндоплазматическим ретикулумом, в него попадают транспортные везикулы (отпочковавшиеся участки мембраны ретикулума), содержащие белки и липиды, которые синтезировались в ретикулуме. Попадая в комплекс Гольджи везикулы включаются в мембрану комплекса, освобождая содержимое. Далее белки и липиды перемещаются в средний и, затем, в конечный отсек (Транс), откуда они транспортируются в нужную часть клетки. Перемещаясь через отсеки комплекса Гольджи, белки и липиды упаковываются в транспортные везикулы Гольджи (секреторные везикулы) и присоединяют определенные конфигурации молекул углеводов – так называемые «адресные метки», необходимые для попадания этих белков и липидов в нужную

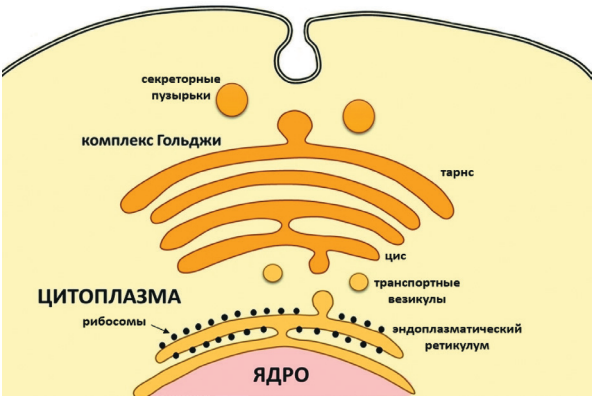

Рисунок 15 Комплекс Гольджи

часть клетки, например, на плазматическую мембрану или в лизосомы.

При патологии клетки могут проявляться дефекты процессов упаковки веществ в комплексе Гольджи, например, нарушение упаковки галактозилированных белков вследствие дефицита галактозилтрансферазы при одном из типов наследственного муколипидоза.

Митохондрии

В митохондриях происходит запасание энергии в молекулы аденозинтрифосфата (АТФ), которые в дальнейшем используются в метаболизме. Структурно митохондрии представлены наружной и внутренней мембраной, которая в свою очередь имеет многочисленные складки (кристы) предназначенные для увеличения площади поверхности. С внутренней мембраной ассоциированы ферменты дыхательной цепи и АТФ-синтетаза, необходимые для осуществления процессов образования АТФ –окислительного фосфорилирования. При этом окисление и фосфорилирования сопряжены посредством создания градиента концентрации протонов, при их накоплении в межмембранном пространстве во время работы цитохромов. В свою очередь возвращение протонов через канал АТФ-синтетазы из межмембранного пространства в матрикс приводит к активации фермента и фосфорилированию АДФ в АТФ.

Наружная мембрана митохондрии хорошо проницаема для воды ионов и даже небольших (до 5000кДа) белков, благодаря наличию значи-

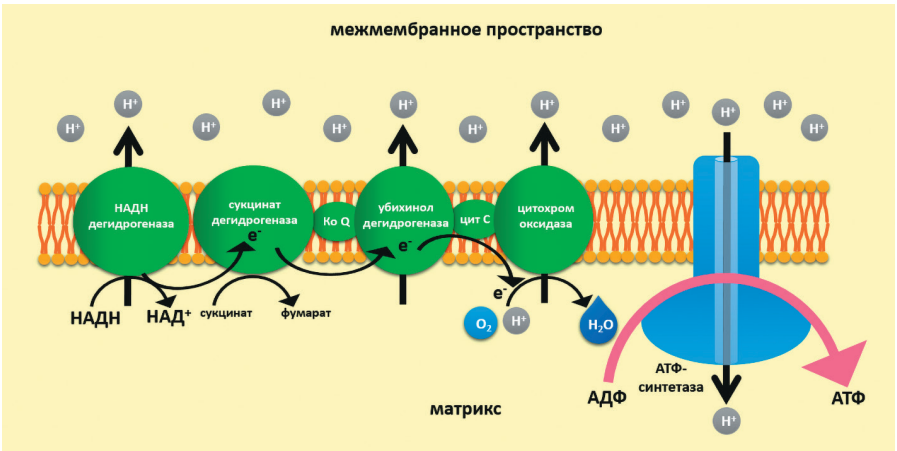

Рисунок 16 Окислительное фосфорилирование на внутренней мембране митохондрии

тельного количества каналообразующих белков – поринов. В то же время внутренняя мембрана митохондрии непроницаема для ионов и небольших молекул. Перемещение необходимых молекул через внутреннюю митохондриальную мембрану происходит с участием белков-переносчиков.

Внутри митохондрии расположен матрикс – пространство, ограниченное внутренней мембраной. В матриксе происходят ферментативные реакции цикла трикарбоновых кислот (цикл Кребса), окисление пирувата и жирных кислот. В матриксе располагается митохондриальная ДНК и РНК (рРНК и тРНК), синтезирующие некоторые митохондриальные ферменты.

Помимо запасания энергии митохондрии играют существенную роль во внутриклеточном обмене ионов Ca^{2+}, в механизмах апоптоза и ряде других функций.

Нарушение работы митохондрий в силу значимости их функции является одним из ключевых звеньев в процессе повреждения клетки.

Патология клетки может сопровождаться торможением процессов окисления в цикле Кребса, как это происходит, например, при интоксикации аммиаком.

Также возможно угнетение работы ферментов дыхательной цепи при действии на них ряда токсических веществ (избирательная блокада атома железа цитохромоксидазы цианидами, нарушение переноса электрона убихинондегидрогеназой при действии антибиотика актиномицина А) или при дефиците веществ, необходимых для адекватного функционирования дыхательной цепи (авитаминозы В2, РР, дефицит железа, меди и т.д.)

Могут также развиваться процессы разобщения окисления и фосфорилирования вследствие утечки протонов из межмембранного пространства в матрикс через внутреннюю мембрану митохондрии при повышении ее проницаемости (например, при действии 2,4-динитрофенола, билирубина, тироксина).

Лизосомы и пероксисомы

Лизосомы являются мембранными образованиями, полость которых содержит кислые гидролазы, необходимые для распада белков, жиров и углеводов. Гидролитические ферменты лизосом образуются на мембране шероховатого эндоплазматического ретикулума и их гликозилирование происходит в комплексе Гольджи. В фагоцитирующих клетках, например лейкоцитах крови, лизосомы, объединяясь с фагосомами, образовавшимися при поглощении фагоцитируемого объекта, образуют фаголизосому,

где и происходит переваривание. В нефагоцитирующих клетках лизосомы образуются при аутофагии поврежденных клеточных структур при участии мембран эндоплазматического ретикулума или при созревании эндосом, образовавшихся при эндоцитозе везикул, когда из комплекса Гольджи к ним доставляются лизосомальные ферменты.

Пероксисомы также являются мембранными везикулами, однако в отличие от лизосом, вместо гидролаз содержат окислительные ферменты, образующие перекись водорода из кислорода и органического субстрата, подвергшегося окислению в пероксисоме, а также каталазу, для которой перекись водорода является субстратом, преобразующую перекись в воду, что снижает токсичность. Пероксисомы окисляют различные органические молекулы, например жирные кислоты с образованием ацетил-кофермента А (ацетил-КоА), необходимого в клеточном метаболизме.

Патология лизосом может быть связана либо с повышением проницаемости их мембран, либо с недостаточностью лизосомальных ферментов.

Повышение проницаемости, сопровождающееся выходом лизосомальных ферментов в цитоплазму с последующим аутолизом клетки наблюдается при некрозе. Например, действие плесневых афлотоксинов на гепатоциты приводит к резкому увеличению проницаемости мембран лизосом, что приводит аутолизу клеток, развитию массивного некроза и острой печеночной недостаточности.

При недостаточности лизосомальных ферментов происходит нарушение метаболизма ряда веществ (гликоген, липиды, мукополисахариды и др.), связанное с угнетением их распада в лизосомах и последующего накопления в клетках (т.н. «**болезни накопления**» - наследственные гликогенозы, липидозы, и т.д.).

Примером патологии лизосом, при которой нарушается механизм сортировки и транспорта лизосомальных ферментов является *болезнь I-клеток*. При этом редком наследственном заболевании лизосомы лишены гидролаз, что нарушает переваривание. В то же время активность гидролаз определяется внеклеточно. Это является следствием нарушения сортировки в комплексе Гольджи, когда из-за отсутствия маннозо-6-фосфата (маркер сортировки лизосомальных ферментов), ферменты ошибочно упаковываются для внеклеточной секреции.

Патология пероксисом может быть связана как с наследственным (первичным) дефицитом ферментов, так и с вторичным усилением окислительных процессов в пероксисомах, например при воспалении или их ослаблением, например при гипоксии.

ГЛАВА 3

ПАТОЛОГИЯ ГЕНЕТИЧЕСКОГО АППАРАТА КЛЕТКИ. ПАТОЛОГИЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТИ

Структура и функции организма главным образом зависят от белков. В свою очередь белковые молекулы имеют определенное строение, позволяющее любой клетке (как и организму в целом) устойчиво из поколения в поколение сохранять отличающие ее в своей основе особенности структуры и функции (фенотип). Информация о строении белковых молекул, а также строении рибонуклеиновых кислот (РНК), которые синтезируются непрерывно в живой клетке, зафиксирована в молекулах дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) в виде определенных последовательностей нуклеотидов (единица наследственности - **ген**).

ГЕНЫ — это участки ДНК, несущие информацию о строении одной молекулы белка или одной молекулы РНК.

Совокупность всех генов в сочетании с регулирующими последовательностями (функциональные области) составляют ГЕНОМ

Структура и функционирование ДНК

ДНК – это полимерная молекула, состоящая из множества нуклеотидов, расположенных в строго определенной последовательности. Нуклеотиды в свою очередь состоят из сахара – дезоксирибозы, фосфатной группы и одного из четырех нуклеотидных оснований (аденин, гуанин, тимин, цитозин). Между собой нуклеотиды соединяются посредством образования связей сахар-фосфат в длинные цепи. При этом образуются парные цепи, которые связываются друг с другом посредством формирования слабых водородных связей между молекулами комплементарных пар оснований аденин-тимин и гуанин-цитозин. Таким образом в любой клетке организма человека (за исключением половых) образуются 46 двухцепочечных, комплементарно-связанных с друг другом молекул ДНК, называемых **хромосомы**, которые связываются между собой в 23 сестринские пары (22 пары аутосом и 1 пара половых хромосом: XX пара у женщин и XY пара у мужчин), каждая из которых унаследована от одного из родителей. Полный набор хромосом с учетом их количества, длины, расположением центромеры и т.д. составляет кариотип человека.

Жизнь клетки и ее деление с образованием дочерних клеток, которые принято называть **клеточным циклом**, происходит при участии ДНК. Клеточный цикл состоит из четырех фаз: G_1-фаза, S-фаза (синтетическая),

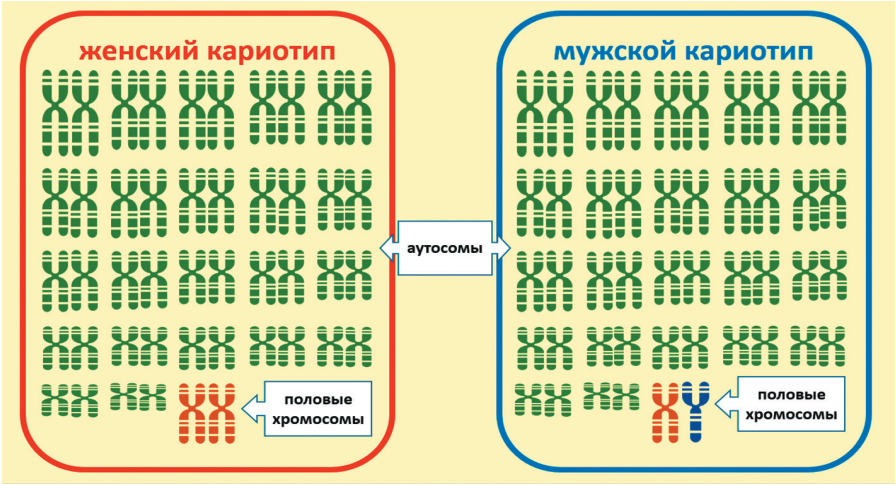

Рисунок 17 Схематичное изображение кариотипа человека

G_2-фаза (интерфаза) и М- фаза (митоз). Клетки, обратимо вошедшие в состояние покоя, переходят из G_1-фазы в G_0-фазу.

Все фазы прохождения клеточного цикла являются регулируемыми. Такие механизмы контроля принято называть **контрольными точками клеточного цикла**. Из них можно выделить три основных: контрольная точка G_1(точка рестрикции), контрольная точка G_2/М, контрольная точка сборки веретена деления (переход от метафазы к анафазе). Если при прохождении клеткой контрольных точек обнаруживаются дефекты репликации ДНК или разделения хромосом – в этом случае происходит остановка клеточного цикла вплоть до устранения дефектов. Движение по клеточному циклу точно регулируется с помощью специальных белков - **циклинов**. Циклины экспрессируются в течение коротких интервалов в соответствующих точках клеточного цикла. Циклины взаимодействуют с ферментами – **циклинзависимыми киназами** (CDK), и их активируют. CDK, в свою очередь, фосфорилируют и активируют белки, необходимые для прохождения клеточного цикла.

G_1-фаза называется фазой роста. В эту фазу происходит активный синтез белков, увеличивается количество органелл и клетка растет. Контрольная точка G_1, определяющая переход клетки в S-фазу, регулируется циклинами G_1/S (комплексами циклин E-Cdk2 и циклин D-Cdk4). Контрольная точка G_1/S регулируется также белком p53, который при повреждении ДНК удерживает клетку в фазе G_1 достаточно долго для включения процессов

репарации, либо, если повреждение ДНК непоправимо, запускает апоптоз клетки. В S-фазу происходит синтез ДНК в результате чего все хромосомы реплицируются, и каждая хромосома состоит из двух сестринских хроматид. Синтез белка снижается за исключением гистонов. Dход в G_2-фазу регулируется комплексом циклин A-Cdk2. В G_2-фазу возобновляется синтез белка и микротрубочки формируют веретено деления. Вход в M-фазу регулируется комплексом циклин B-Cdk1.

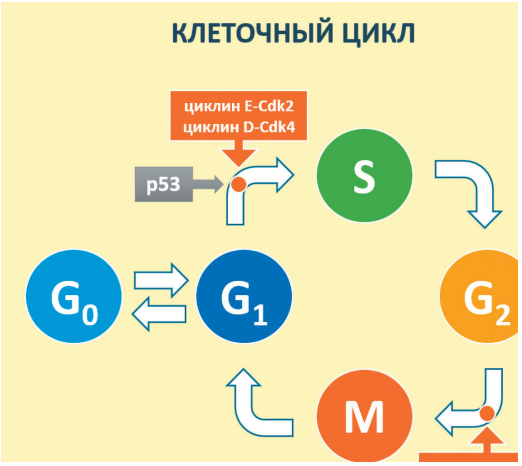

Рисунок 18 Фазы клеточного цикла

Митоз в свою очередь также проходит в ряд фаз: профаза, прометафаза, метафаза, анафаза и телофаза.

В метафазе сестринские хроматиды хромосом соединены в районе центромеры, отвечающей за расхождение сестринских хроматид в дочерние клетки при клеточном делении. К центромере хромосомы происходит прикрепление микротрубочек веретена деления при митозе. Хро-

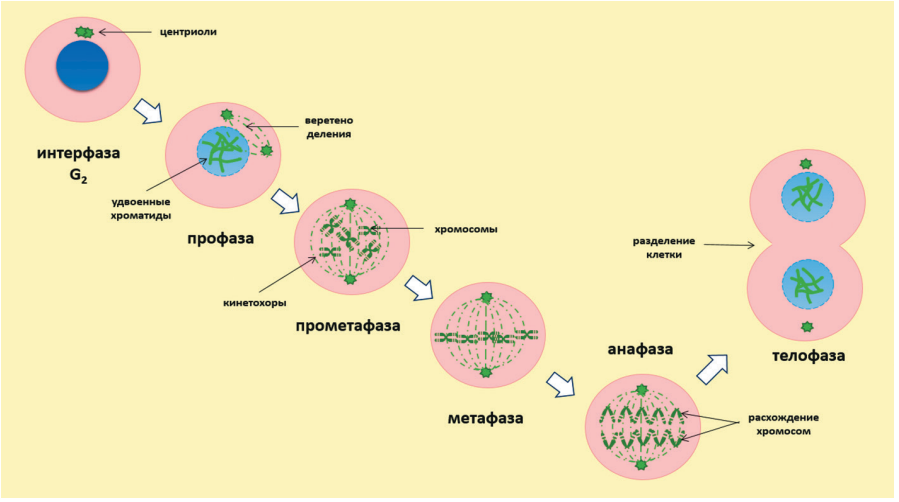

Рисунок 19 Стадии митоза

мосома делится центромерой на две части, называемые плечами, при этом длинное плечо принято обозначать буквой q, а короткое – буквой p.

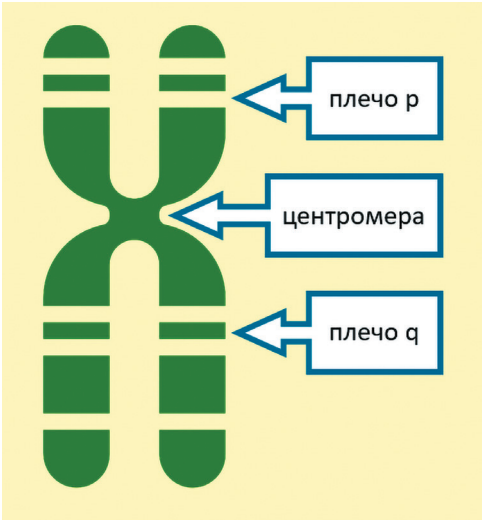

Рисунок 20 Общая структура хромосомы

В середине 1953 году Джеймс Уотсон (James Watson) и Френсис Крик (Francis Crick) описали структурное устройство молекул ДНК в виде двухцепочечной спирали с шагом в 10 пар оснований, закрученной вокруг белков- гистонов. Такой комплекс ДНК-белок принято называть хроматином, который и представляет из себя основное содержимое ядра клетки.

В процессе деления клетки две цепи ДНК расходятся (разрываются водородные связи между нуклеотидами) и для каждой из них комплементарно синтезируется новая цепь, повторяющая исходную. Этот процесс называется **репликацией ДНК** и он лежит в основе передачи фенотипических признаков новообразованным клеткам. Процесс репликации ДНК имеет ряд особенностей:

- Инициация репликации начинается с образования с участием ферментов нескольких десятков тысяч участков расхождения двух спиралей ДНК и их раскручивания (репликационные вилки)
- С помощью ДНК-полимераз происходит образование комплементарных участков цепи ДНК от 3›-конца к 5›-концу (помечены в соответствии с незащищенным атомом углерода), для одной нити непрерывно, для другой (ей навстречу) – фрагментами (фрагменты Оказаки), которые потом сшиваются в единую нить ферментами –лигазами
- ДНК-полимераза не может реплицировать ДНК на самом конце хромосомы (теломера). Поэтому в большинстве клеток после каждого деления теломера укорачивается на посадочный участок фермента-полимеразы. Для репликации теломеры требуется специальный фермент-теломераза.

Поскольку белки организма человека содержат 20 аминокислот в

различных комбинациях нуклеотиды ДНК кодируют каждую из этих аминокислот **триплетами**, то есть определенными сочетаниями трех нуклеотидов. Такой триплет называется **кодон**. В процессе синтеза белка участвует также одноцепочечная молекула рибонуклеиновой кислоты (РНК), которая отличается от ДНК по характеру молекулы сахара (рибоза вместо дезоксирибозы) и одного из нуклеотидных оснований (урацил вместо тимина). При этом РНК может выступать в качестве молекулы, слепка информации с участка молекулы ДНК для последующего синтеза белка (информационная РНК, иРНК), может образовывать структуры в цитоплазме, где происходит синтез белка – рибосомы (рибосомальная РНК, рРНК) и выполнять функцию транспортера аминокислот, потребных для синтеза белковой молекулы (транспортная РНК, тРНК). Описаны и другие типы РНК.

Процесс синтеза иРНК с матрицы участка ДНК называется **транскрипция**. В процессе транскрипции участвует фермент ДНК-зависимая РНК-полимераза, с помощью которого с участка одной из цепочек ДНК комплементарно собирается мРНК. Транскрипция начинается после связывания РНК-полимеразы под действием факторов транскрипции с начальной (**промоторной**) зоной транскрибируемого участка ДНК.

Так как все клетки организма содержат одни и те же гены, различия в фенотипе клеток являются следствием различий в экспрессии генов. То есть одни гены активно транскрибируются, другие – «молчат». Благодаря этому происходит и изменение функционирования клеток при изменении внешних воздействий. Поэтому важнейшим механизмом экспрессии генов является регуляция инициации транскрипции. Этот процесс регулируется участками ДНК, называемыми **энхансерами**. Энхансеры при этом взаимодействуют со специальными белками – **факторами транскрипции** и активируются. После активации энхансер взаимодействует с промотором гена посредством образования петли хромосомы с участием специальных стабилизирующих белков. Передача регуляторных сигналов от факторов транскрипции, связанных с энхансером, на промотор осуществляется посредством медиаторных белков (комплекс из 26 белков). Промоторы в свою очередь инициируют активность РНК-полимеразы, считывание последовательности нуклеотидов гена и транскрипцию РНК.

Помимо энхансеров инициация транскрипции регулируется специальными регуляторными белками, известными как активаторы и репрессоры. **Белки-активаторы** способны взаимодействовать с промотором гена в ДНК и обеспечивать воздействие факторов транскрипции, необходимых

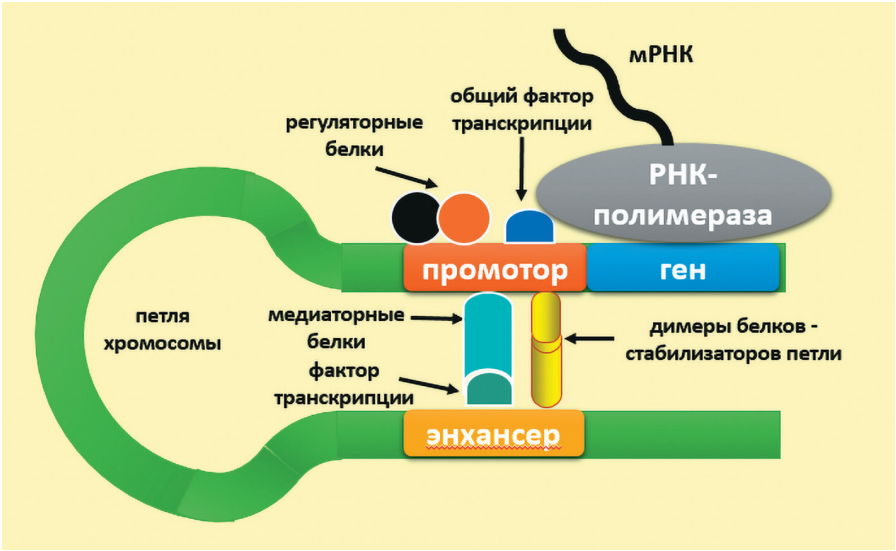

Рисунок 21 Инициация транскрипции

для активации РНК-полимеразы. **Белки-репрессоры** наоборот, взаимодействуя с промотором препятствуют воздействию на него факторов транскрипции и угнетают активацию РНК-полимеразы.

Поскольку в ДНК большинство промоторов генов содержат островок **CpG** (области ДНК, в которых непосредственно за цитозином следует гуанин по направлению 5'→3') с многочисленными сайтами (участками) CpG. Когда многие CpG-сайты промотора гена метилированы, считывание не происходит и ген становится ингибированным (молчащим). Регуляция метилирования ДНК, изменяющая в итоге транскрипцию генов, происходит посредством взаимодействия промотра с факторами транскрипциии.

В клинической практике эффект ингибиции транскрипции некоторых веществ используется в антибактериальной терапии. Так, антибиотик рифампицин ингибирует активность бактериальной РНК-полимеразы, подавляя транскрипцию, а 8-гидроксихинолин представляет из себя грибковый ингибитор транскрипции.

Образовавшаяся в процессе транскрипции молекула РНК подвергается в ядре сплайсингу, то есть из нее удаляются участки, где не закодирован белок (интроны) и сохраняются участки, кодирующие белок (экзоны), после этого РНК становится матричной (мРНК) и транспортируется в цитоплазму клетки через поры в ядерной мембране по направлению к

рибосомам то есть становятся основой для последующего синтеза белка (**трансляции**).

Трансляция происходит на рибосомах с участием тРНК. Считывание информации с мРНК происходит с участием тРНК, каждая из которых имеет антикодон (триплет нуклеотидов), комплементарный тому или иному кодону нуклеотидов на мРНК. Каждая тРНК способна присоединять определенную аминокислоту, соответствующую антикодону. На рибосоме аминокислоты отсоединяются от тРНК и последовательно сшиваются между собой. Так образуется молекула белка в которой последовательность аминокислот строго соответствует последовательности триплетов нуклеотидов на мРНК. На одной мРНК может происходить трансляция с участием одновременно нескольких рибосом, что ускоряет синтез белка.

Повреждение ДНК и защита от мутаций.

Повреждения ДНК бывают эндогенными и экзогенными.

Эндогенные повреждения ДНК развиваются в результате ошибок в процессе репликации или разрывов ДНК при окислительном дезаминировании или действии кислородных радикалов.

Экзогенные повреждения ДНК возникают в результате действия излучения (ультрафиолетовое, ионизирующее), термического фактора (потеря пуриновых оснований), химических мутагенов (ароматические соединения и др.), вирусов.

В том случае, если происходит возникновение ошибок в молекуле ДНК в силу действия вышеназванных причин и эти ошибки закрепляются – возникает **мутация**.

МУТАЦИЯ – устойчивое изменение последовательности нуклеотидов в ДНК в результате нарушения процессов репликации, рекомбинации генов, транскрипции и репарации ДНК

Сами по себе мутации в ДНК достаточно редки по сравнению с количеством повреждений и происходит это потому, что в клетке имеются механизмы защиты от мутаций в том числе **механизмы репарации** (восстановления) ДНК. Для эффективного функционирования таких механизмов ДНК должна быть двухцепочечной, тогда поврежденный участок одной цепи восстанавливается комплементарно соответствующему участку второй цепи (выступает шаблоном) с участием ферментов. В процессе этого происходит изъятие эндонуклеазой поврежденного нуклеотида, после чего ДНК-полимераза вставляет в поврежденную

нить новый нуклеотид, комплементарный нуклеотиду второй цепи. И, наконец, происходит сшивание поврежденной нити ДНК ферментом лигазой. Однако в случае повреждения обеих цепей или в случаях, когда количество разрывов очень велико повреждения ДНК не репарируются и возникает мутация.

Помимо репарации ДНК существуют и иные механизмы защиты от мутаций. Одним из таких механизмов является активация при повреждении ДНК **белка p53** («хранитель генома»), который экспрессируется во всех клетках организма.

Мутации чаще всего приводят к нарушению функционирования, повреждению и гибели **соматических** клеток. Такие мутации принято называть соматическими. Примером подобных событий может служить повреждение клеток костного мозга при острой лучевой болезни в результате возникновения множественных повреждений ДНК при облучении. Иногда мутации, произошедшие в группе генов, контролирующих клеточное деление, вызывают опухолевую трансформацию клетки. Мутации ДНК родителей могут закрепляться в потомстве и приводить к развитию наследственных болезней. Генетические нарушения, наследуемые от родителей обычно проявляются при рождении. Иногда патология возникает как следствие мутаций при формировании гамет или во время развития плода при беременности. Подобные мутации называют **гаметическими**.

Мутация гена может привести к изменению кода, необходимого для образования ферментов, структурных белков и т.д. и, соответственно к манифестации патологических признаков заболевания. Однако у человека в геноме имеется две копии аллели каждого гена и поэтому наследование генетических дефектов может проявляться как рецессивное, когда для фенотипического проявления необходимо наличие мутации обеих аллелей гена, или как доминантное, когда даже одна мутировавшая аллель проявляется фенотипическим изменением признака. Также для наследования важна локализация мутированного гена – аутосомная или на половых хромосомах.

Мутации одного или нескольких нуклеотидов в рамках одного гена называют **генными** или **моногенными**. Если генная мутация происходит за счет замены (выпадения, добавления) одного нуклеотида – такие мутации называют **точечными**. При этом мутация может в одном случае приводить к изменению одного нуклеотида и в итоге в кодируемом белке заменяется одна аминокислота (мутация без изменения рамки считывания) или в другом случае при выпадении нуклеотида или напротив добав-

лении лишнего нуклеотида, поскольку считываются при транскрипции триплеты нуклеотидов – кодоны, происходит сдвиг рамки считывания (считываются другие триплеты, не исходные) и аминокислотный состав кодируемого белка полностью изменяется.

Одним из наиболее частых заболеваний, связанных с моногенной мутацией является муковисцидоз (кистозный фиброз). Считается, что носительство дефектного гена может достигать 1 на 20, а заболеваемость 1 на 2500 новорожденных. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно и проявляется образованием аномально густого секрета в железах внешней секреции, прежде всего в слизистых бронхов, кишечника и протоках поджелудочной железы, что приводит к затруднению оттока секрета и его застою, сопровождающимся расширением выводных протоков, атрофией желез и развитием фиброза. Сгущение секрета связано с аутосомно-рецессивно наследуемой аномалией гена CFTR, локализованного на 7 хромосоме, и связанного с этим с дефектом мембранного переносчика ионов хлора в эпителиальных клетках. Нарушение выведения ионов хлора приводит к повышению поступления ионов натрия и воды из секрета в клетку и обезвоживанию секрета.

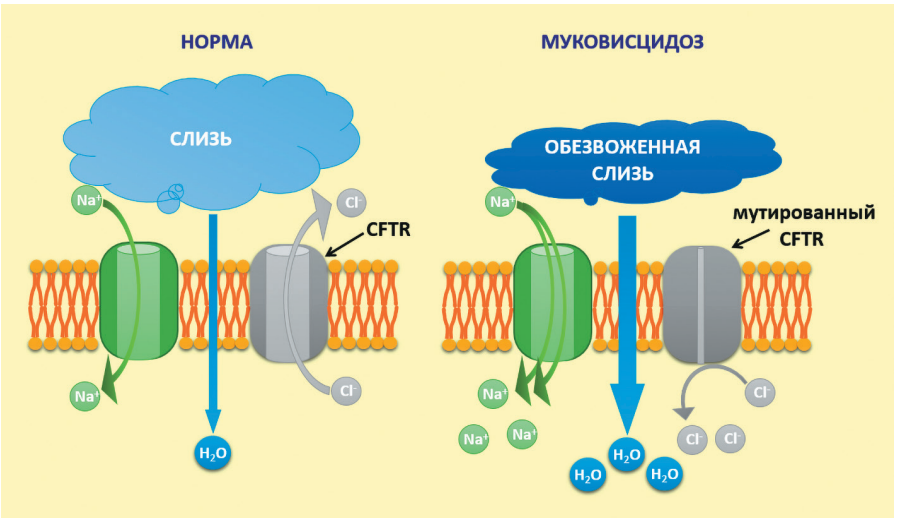

Рисунок 22 Патогенез нарушения образования слизи в стенке бронха при муковисцидозе

Еще одним примером наследственных заболеваний, в основе которых лежат мутации генов может служить наследственный гликогеноз I типа (*болезнь Гирке*) наследуемый по аутосомно-рецессивному типу. При этом

заболевании в результате генной мутации нарушается активность глюкозо-6-фосфатазы, ключевого фермента гликогенолиза и глюконеогенеза, что приводит у новорожденных к гипогликемии и задержке развития, а также к избыточному накоплению гликогена в печени (следствие – увеличение печени – гепатомегалия), мышцах, сердце, почках и нарушению функционирования этих органов.

Другой пример заболевания, развивающегося в результате генной мутации *фенилкетонурия*. В патогенезе этой болезни ключевым является аутосомно-рецессивно наследуемая недостаточность фермента фенилаланингидроксилазы, необходимого для превращения фенилаланина в тирозин. В результате такого нарушения аминокислотного обмена уже в первые месяцы после рождения происходит накопление фенилаланина и окисление фенилаланина с образованием фенилпирувата и фениллактата, что приводит к повреждению тканей и прежде всего к тяжелому поражению ЦНС с развитием повышенной возбудимости, гиперрефлексии и прогрессирующего слабоумия. Также недостаточный синтез тирозина снижает образование меланина, для которого тирозин является субстратом, в результате чего у новорожденных снижается интенсивность окраски кожи и волос.

Помимо точечных, существуют более сложные мутации, при которых происходит изменение структуры хромосом – **хромосомные мутации** (инсерции, транслокации, инверсии, амплификации) или мутации, при которых происходит изменение числа хромосом – **геномные мутации** (в некоторых классификациях рассматриваются также в качестве хромосомных).

Хромосомные мутации. К хромосомным мутациям приводит изменение структуры хромосом, возникающее при митозе или мейозе (нарушение кроссинговера – обмена генетическими аллелями), при котором происходит перестройка участка хромосомы, включающего несколько генов. При этом возможно развитие следующих хромосомных мутаций, изменяющих структуру:

- Делеции –утрата части генетического материала хромосомы;
- Дупликации – удваивание участка хромосомы;
- Амплификации – кратное умножение участка хромосомы;
- Инсерции – вставка дополнительного участка хромосомы;
- Транслокации – перемещение участка хромосомы:
- Инверсии – вставка перевернутого участка хромосомы

Пример заболевания в основе которого лежит хромосомная мутация – *синдром Ди Джорджe*. Данное заболевание развивается в результате

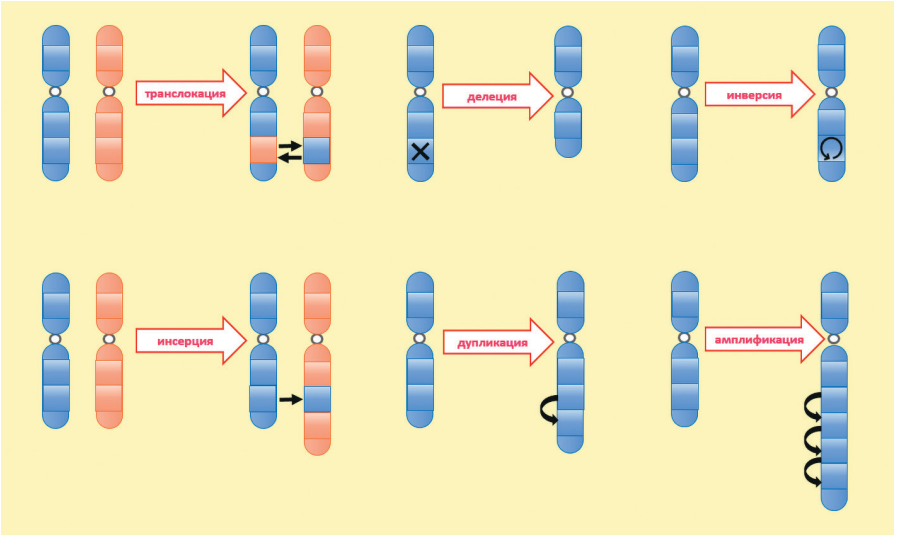

Рисунок 23 Виды хромосомных мутаций

делеции в 22 хромосоме, следствием чего является нарушение эмбриогенеза 3 и 4 жаберной дуги, проявляющееся в частности недоразвитием тимуса и паращитовидных желез. Синдром клинически проявляется тяжелым врожденным иммунодефицитом и нарушением обмена кальция.

Геномные мутации. Возможно также возникновение мутаций, свя-

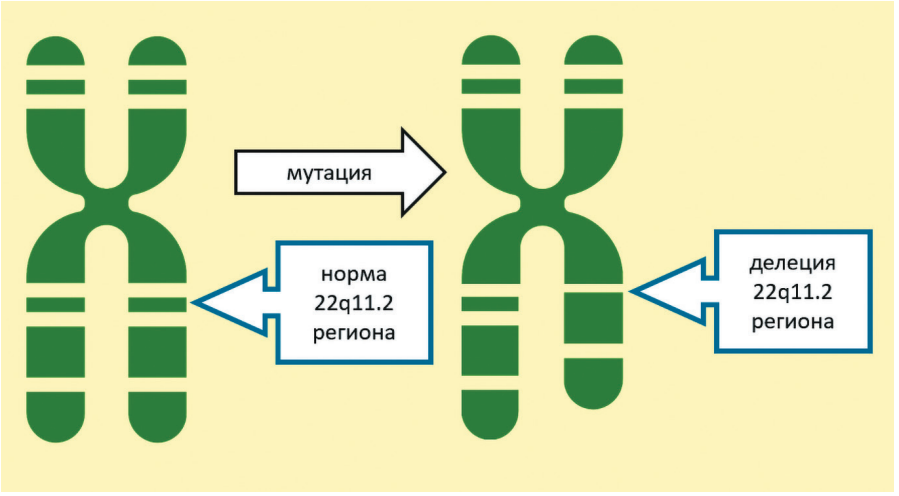

Рисунок 24 Делеция 22 хромосомы при синдроме Ди Джордже

занное с изменением числа хромосом, их иногда называют геномными.

Во время мейоза при образовании половых клеток (гамет) могут возникать ошибки в разделении хромосом, что в свою очередь приводит к аномальному числу хромосом (**анеуплодии**) в половых клетках. При этом образуются дополнительные или отсутствующие хромосомы и значительные структурные дефекты, приводящие к летальному исходу. Так при нарушении расхождения хромосом в мейозе вместо 23 пар хромосом (46 хромосом) в дочерних клетках возникают 22 или 24 пары. При последующем объединении анеуплоидной половой клетки с нормальной образуется зигота с недостаточной (45) либо лишней (47) хромосомой.

Аутосомные анеуплоидии.

Наиболее частым клиническим примером геномной мутации является трисомия (три гомологичных хромосомы вместо двух) по 21 хромосоме или *синдром Дауна*. Частота встречаемости синдрома Дауна возрастает как результат нарушения процесса разделения хромосомы в яйцеклетке при увеличении возраста роженицы с 20 лет до 50 лет примерно в 30 раз). У новорожденных проявляются задержка роста и умственного развития, характерный габитус – плоское лицо с маленьким носом, открытый рот с увеличенным языком, эпикантус («монгольская» складка верхнего века у внутреннего угла глаза).

Анеуплоидии половых хромосом.

Примером изменения количества половых хромосом является *синдром Клайнфельтера*. При данном заболевании у мужчины определяются одна (генотип ХХУ) или реже несколько (генотипы ХХХУ и ХХХХУ) дополнительных копий Х-хромосомы. Наличие У-хромосомы определяет мужской пол пациентов, в то же время присутствие дополнительной Х-хромосомы проявляется низким уровнем тестостерона, феминизацией и нарушениями полового развития.

Синдром Клайнфельтера проявляется бесплодием, гипогонадизмом, гинекомастией, оволосением по женскому типу, сочетается с высоким ростом увеличением длины рук и ног.

Напротив, при уменьшении количества половых хромосом, когда остается только одна Х-хромосома и отсутствует У-хромосома (моносомия Х) развивается другое наследственное заболевание – *синдром Шерешевского-Тернера*. Поскольку У-хромосома отсутствует у пациентов проявляется женский фенотип, однако с выраженными нарушениями в половой сфере.

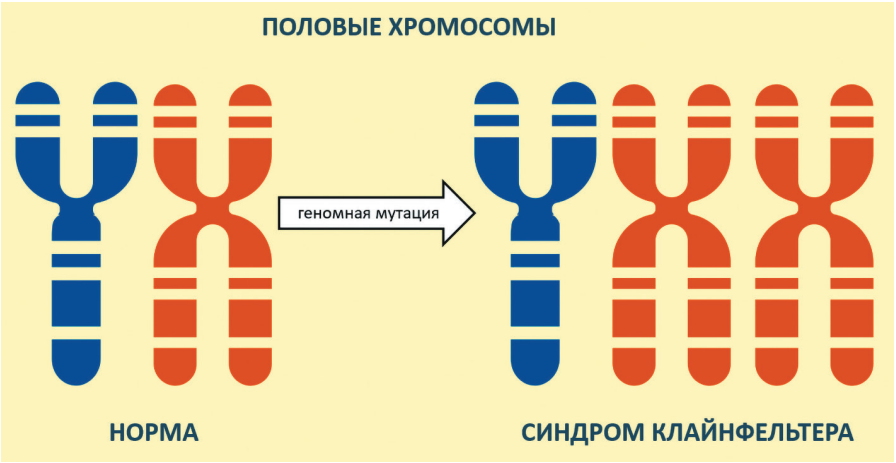

Рисунок 25 Анеуплоидия при синдроме Клайнфельтера

Для больных характерно недоразвитие яичников, вторичных половых признаков, первичная аменорея (отсутствие менструаций), короткий рост, кожные складки на боковых поверхностях шеи, укорочение пястных и плюсневых костей, аплазия фаланг пальцев, деформация кистей и стоп.

Полигенно наследуемые патологии.

Наследование многих признаков связано с активностью не одного, а нескольких генов и такие признаки принято считать **полигенными**. Такие признаки возникают в результате взаимодействия нескольких генов, каждый из которых вносит свой суммирующийся эффект и его проявление зависит также от влияния воздействия окружающей среды, характера питания, физической и умственной активности. Примерами полигенных признаков являются интеллект, рост, вес. Расстройства и

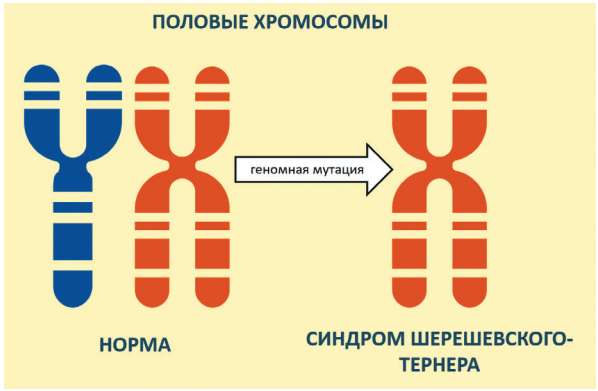

Рисунок 26 Анеуплоидия при синдроме Шершевского-Тернера

заболевания, возникновение и протекание которых связано с влиянием нескольких генов (полигенно наследуемые) называют **многофакторными**. Многофакторные расстройства встречаются гораздо более часто, чем моногенные и хромосомные наследственные аномалии. Примерами многофакторных заболеваний, в патогенезе которых играет роль наследование дефектов в различных группах генов, могут быть эссенциальная гипертензия (гипертоническая болезнь), сахарный диабет, атеросклероз, злокачественные новообразования, иммунодефициты, аутоиммунные расстройства, аллергии и др. При этом наследование определенных комбинаций генов может влиять как на возможность возникновения самого заболевания, так и на тяжесть его проявления.

Генетические исследования и терапия.

В настоящее время генетические исследования активно применяются в диагностике наследственных заболеваний. В частности, необходимость пренатального диагностического обследования и консультирования возникает у беременных преклонного возраста или в случае наличия генетических нарушений в семейном анамнезе. Для проведения диагностики в таких случаях используют ультразвуковое исследование, амниоцентез (исследование амниотической жидкости, содержащей клетки плода, вещества, секретируемые плодом) и биопсию ворсин хориона.

Терапия генетических нарушений является крайне сложной задачей и ориентиром в развитии этого направления медицины является нахождение пути замены дефектного гена нормальным здоровым геном с использованием методов генной инженерии.

Значительные успехи молекулярной генетики и генной инженерии связаны с развитием технологий секвенирования ДНК (определения нуклеотидной последовательности генов) и технологий получения рекомбинантной ДНК (рекомбинация – перераспределение генетического материала, приводящее к созданию новых комбинаций генов). Технология рекомбинации позволяет в биологии и медицине изучать механизмы регуляции экспрессии генов, определять функции белков.

Суть технологии рекомбинантной ДНК заключается в том, что можно соединить in vitro с помощью ферментов-**лигаз** (ферменты, сшивающие фрагменты ДНК) предварительно вырезанные с помощью ферментов-**рестриктаз** (ферменты, разрезающие ДНК в строго определённых участках) различные фрагменты ДНК.

В технологии рекомбинантной ДНК используют следующие методики:

- Длинные нити ДНК разрезают на фрагменты рестриктазами. Далее фрагменты ДНК разделяют с помощью электрофореза в зависимости от их размера. Участок ДНК можно собрать с применением лигаз и секвенировать (определить последовательность нуклеотидов). Таким образом можно получать новые варианты нуклеотидных последовательностей. На этом основана генная инженерия. Измененный с помощью генной инженерии ген можно повторно поместить в клетку, что позволяет исследовать изменение функции клетки и таким образом выяснить нормальную функцию исследуемого гена. Генная инженерия может использоваться для получения новых свойств живых организмов, полезных для человека. Так, использование генной инженерии для получения генетически модифицированных растений позволяет увеличивать урожайность и потребительскую ценность сельскохозяйственных культур. Весьма перспективным представляется использование генной инженерии в терапии наследственных заболеваний, для чего необходимо понимание функций генов, идентификация генетических мутаций, и разработка методов замены мутировавших генов.
- Методы **гибридизации** нуклеиновых кислот основаны на способности молекул ДНК или РНК находить комплементарную нуклеотидную последовательность и связываться с ней. Это свойство можно использовать для поиска комплементарной последовательности среди множества последовательностей ДНК при помощи меченого (например, флуоресцентной меткой) фрагмента (зонда). Эта технология позволяет осуществлять поиск нужного гена в геноме человека. Ее использование в проекте «Геном человека» позволило определить генетическую последовательность генома человека, а также локализацию и характер ряда мутаций.
- Методы **клонирования ДНК** — это методы, получения идентичных копий нуклеотидной последовательности ДНК, содержащей интересующий ген. Например, можно клонировать фрагменты ДНК, содержащие нужные гены, встраивая их в геном бактерий с использованием вирусного или плазмидного вектора вектора (способа доставки в геном). Затем бактерии, в которые нужный ген встроился, идентифицируют с помощью гибридизации. Последующее культивирование таких бактерий позволяет получать большие количества копий ДНК, содержащих нужный ген. Генетически

модифицированные бактерии используются в фармацевтических технологиях для получения гормонов (например, инсулина, соматотропина, эритропоэтина), интерферонов, ферментов, витаминов, антибиотиков.

Еще для клонирования ДНК используют метод ПЦР (полимеразной цепной реакции). Фрагмент ДНК, содержащий нужный ген, смешивается со специальными ферментами – ДНК-полимеразами, которые используя нуклеотидную последовательность ДНК в качестве матрицы образуют комплементарную нить ДНК. Каждая полученная таким образом ДНК в свою очередь, является матрицей для образования другой комплементарной ДНК. Таким образом, с помощью ПЦР очень быстро можно получать большие количества ДНК, содержащих необходимые гены. Этот метод используется в частности для диагностики в инфекционной патологии.

ПАТОЛОГИЯ ТКАНЕВОГО РОСТА. ОПУХОЛЕВЫЙ РОСТ

Так как человеческий организм является многоклеточным, чрезвычайно важными становятся процессы, связанные с формированием, развитием, приспособлением к изменяющимся внешним условиям, повреждением и восстановлением тканей. Ткани, в свою очередь состоят из дифференцированных клеток, находящихся во взаимодействии и скоординировано выполняющих свои функции в интересах всего организма.

ТКАНЬ – совокупность клеток и межклеточного вещества, объединённых происхождением, строением и выполняемыми функциями

Поскольку все клетки организма содержат одни и те же гены различия в структуре и функции тканевых клеток определяются экспрессией относительно небольшого набора тканеспецифичных генов под влиянием регуляторных белков и характера упаковки ДНК. На транскрипцию генов и созревание клеток также влияет их взаимодействие с окружением посредством трансмембранных белков (например, интегринов). По мере прохождения этапов созревания накапливается разница в экспрессии тканевых генов, что и определяет различия зрелых клеток. Влияет также на созревание клеток и воздействие цитокинов-регуляторов на соответствующие им рецепторы.

Пролиферация и созревание клеток тканей может меняться как в физиологии так и в патологии.

В физиологических условиях выраженное изменение тканей происходит во время эмбрионального развития, детского возраста, в процессе старения. Кроме того, в процессе функционирования организма могут возникать ситуации, когда требуется усилить выполняемую тканью функцию, что требует соответствующего изменения тканевой структуры за счет увеличения количества клеток. Развивается **гиперплазия** как один из механизмов **гипертрофии** ткани. Пример – гипертрофия кожи стоп людей, не пользующихся обувью.

Помимо гиперплазии гипертрофия ткани может развиваться за счет увеличения размера клеток, как это происходит, например, в миокарде.

ГИПЕРТРОФИЯ ТКАНИ – увеличение структуры (объема, размера) ткани за счет гиперплазии или гипертрофии клеток, сопровождающееся увеличением функции

Противоположно направленное изменение ткани, когда в результате ограничения питания или изменения функциональной регуляции проис-

ходит уменьшение структуры, сопровождающееся ограничением функции, называют **атрофия**.

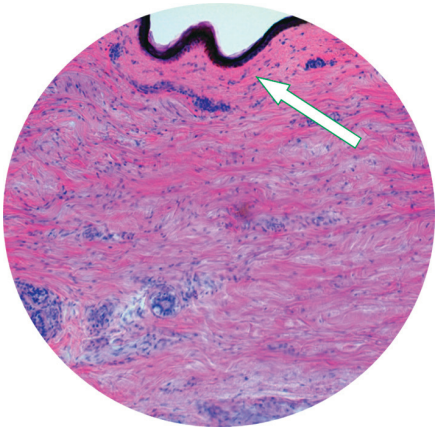

Рисунок 27 Атрофия кожи. На рисунке стрелкой указаны истончение кожи, сглаженность сосочков и коллагеноз

В многоклеточном организме при повреждении нередко происходит утрата части ткани, вызывающая нарушение ее функции, и поэтому возникает необходимость восстановления утраченной ткани или **регенерации**. Иллюстрируют регенерацию за счет восстановления клеточного состава ткани – регенерация эпителия при заживлении ран, регенерация гепатоцитов при повреждении печени и т.д.

Тем не менее возможны ситуации, когда происходит изменение экспрессии клеточных генов, регулирующих дифференцировку и пролиферацию клеток, что приводит к патологическому изменению клеточного состава ткани. Процесс начинается с мутации, которая изменяет способность клетки дифференцироваться и меняет скорость пролиферации. Затем в данном участке ткани образуется клон клеток (потомков мутировавшей), с измененным геномом. Здесь возможны три варианта: преимущественное нарушение процессов дифференцировки, преимущественное нарушение процессов пролиферации, одновременное нарушение процессов дифференцировки и пролиферации.

В первом случае происходит изменение процессов дифференцировки, приводящее к формированию морфологических отличий в данном участке ткани. При этом один тип клеток замещается другим – развивается **метаплазия**.

МЕТАПЛАЗИЯ – замещение одного типа клеток ткани другим в результате нарушения механизмов дифференцировки

Примером может служить метаплазия бронхиального эпителия с преобразованием мерцательного столбчатого эпителия в плоский, а также образование плоского ороговевающего эпителия участка слизистой полости рта, называемого **лейкоплакия**. Метаплазию обычно расценивают как предопухолевый процесс.

Во втором и третьем случае, когда нарушаются процессы, регулирующие клеточное деление, образуются **опухоли**.

ОПУХОЛЬ – патологический процесс формирования новообразованной быстро и неконтролируемо растущей ткани в результате генетически обусловленного нарушения регуляция роста и дифференцировки

Центральным событием в трансформации нормальной клетки в опухолевую является изменение активности генов, контролирующих клеточное деление, причиной которого может являться либо мутация, либо изменение эпигенетического регулирования их активности. Такие группы генов исторически принято называть **протоонкогенами**. Когда происходит их экспрессия и клетка трансформируется в опухолевую эти гены становятся **онкогенами**. Пути активации протоонкогенов могут быть следующими:

- онкогены могут быть привнесены в клетку-хозяина ретровирусом;
- протоонкоген внутри клетки может подвергнуться мутации с изменением его активности;
- функционирование нуклеотидных последовательностей ДНК, которые в норме регулирует экспрессию протоонкогена (взаимодействие промоторов и энхансеров, регуляция белками-активаторами и супрессорами) может быть нарушена, что позволяет протоонкогену стать аномально активным;
- ошибка репликации хромосом может приводить к включению в геном дополнительных копий протоонкогена (амплификация), что также увеличивает его активность

В ряде случаев развитие опухоли может быть связано и с нарушением эпигенетических механизмов регуляции активности генов, ответственных за клеточное деление. **Эпигенетические изменения** — это изменения функционирования генома, которые не связаны с изменением последовательности нуклеотидов ДНК. Такого рода изменения активности генов могут быть связаны с метилированием ДНК (гиперметилирование и гипометилирование), модификацией гистонов и изменениями в архитектуре хромосом (вызванные неадекватной экспрессией белков, таких как HMGA2 или HMGA1). Также важным механизмом возникновения опухолей являются эпигенетические изменения в генах репарации ДНК, вызывающие снижение экспрессии белков репарации ДНК. Когда репарация ДНК недостаточна, повреждение ДНК остается в клетках на более высоком, чем обычно, уровне и вызывает повышенную частоту мутаций. Такие изменения могут возникать уже на ранней стадии развития опухоли и являться

причиной генетической нестабильности, характерной для опухолей.

Опухоли принято разделять на три основные группы на основе прогноза – **доброкачественные**, **злокачественные** и **пограничные**. Злокачественные – это опухоли, которые угрожают жизни больного **в отсутствие адекватного лечения**. Для обозначения злокачественных опухолей в бытовой традиции нередко используют термин «рак». Однако в более точной интерпретации рак означает злокачественную опухоль покровного эпителия. Используют и другие термины для обозначения злокачественных опухолей в зависимости от их гистогенетического происхождения. Так злокачественную опухоль железистого эпителия принято называть аденокарциномой. Злокачественные опухоли мезенхимальных тканей называют саркомами, нервных тканей – бластомами, опухоли крови – лейкозами и т.д. Доброкачественные опухоли – это опухоли, не угрожающие жизни больного в отсутствие лечения. Однако, если доброкачественная опухоль в силу расположения и своего размера сдавливает жизненно-важные ткани – это может вызывать достаточно тяжелые осложнения. Пример – сдавление доброкачественной опухолью ткани мозга. И, наконец, пограничные – это опухоли с неопределенным прогнозом.

ДОБРОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ – прогноз позитивный; ЗЛОКАЧЕСТВЕННАЯ ОПУХОЛЬ – прогноз негативный; ПОГРАНИЧНАЯ ОПУХОЛЬ – прогноз неопределенный

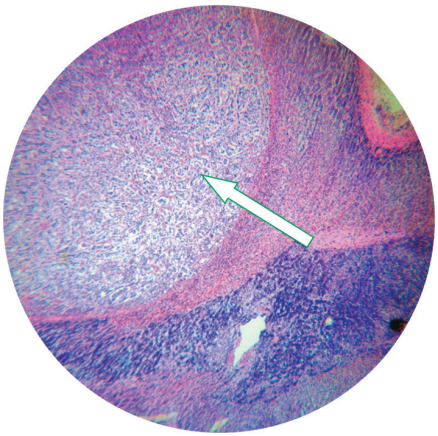

Рисунок 28 Аденома коры надпочечника. На рисунке стрелкой указана опухоль клубочковой зоны коры

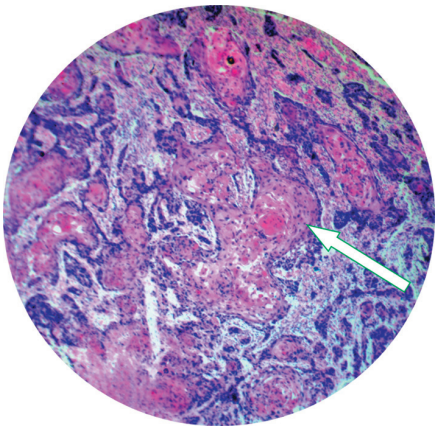

Рисунок 29 Плоскоклеточный ороговевающий рак. На рисунке стрелкой указана область ороговения в опухоли («раковая жемчужина»)

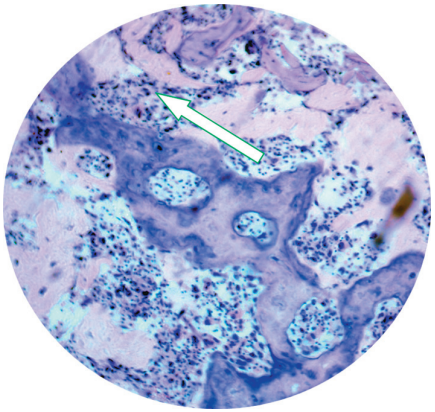

Рисунок 30 Остеосаркома. На рисунке стрелкой указаны опухолевые клетки

Причем когда нарушаются механизмы, регулирующие скорость роста и дифференцировку образуются злокачественные опухоли, а при преобладании нарушений механизмов, регулирующих скорость клеточного деления, но сохранении достаточно высокой способности к дифференцировке образуются доброкачественные опухоли или обладающие более благоприятными клиническими признаками варианты злокачественных опухолей.

В целом ряде случаев клиническому проявлению злокачественной опухоли предшествуют доклинические изменения, которые принято называть предраковым состоянием или **предраком**. Эти изменения в тканях могут представлять из себя пролиферацию клеток ткани на фоне хронического воспаления, полипы и др. Такие разрастания не характеризуются инвазивностью (прорастанием в окружающую ткань) и могут вообще не прогрессировать до злокачественной опухоли или, напротив, предшествовать развитию рака в течение месяцев или лет. Нередко доклиническая фаза злокачественной опухоли трудно диагностируется, пока не появится инвазивная злокачественная опухоль.

ОСНОВНЫЕ СВОЙСТВА ОПУХОЛИ – нерегулируемый быстрый рост, измененная форма роста ткани, атипизм, функциональная автономность, рецидивирование, прогрессия, метастазирование

Клинически опухоль характеризуется рядом свойств – это высокая скорость роста ткани, особая **форма роста** (**экспансивный** – с оттеснением окружающей ткани или **инвазивный** с прорастанием в окружающую ткань и ее разрушением), сопровождающаяся нарушением структурной организации ткани, **атипизм** (непохожесть) клеток и ткани, связанный с нарушением механизмов дифференцировки (атипизм, в зависимости от методов исследования, может быть морфологическим, функциональным, биохимическим, иммунологическим и т.д., а также проявляться на разных уровнях – молекулярном, клеточном, тканевом), **автономность** от регулирующих воздействий со стороны организма, **рецидивирование** опухоли после удаления.

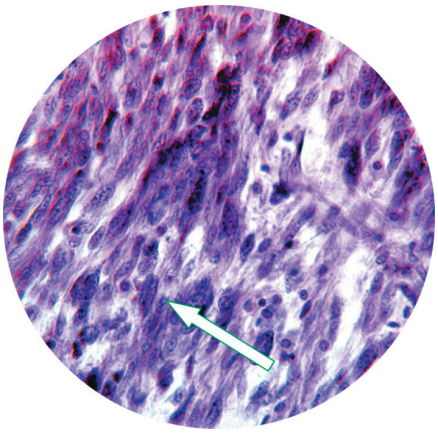

Рисунок 31 Фибросаркома. На рисунке стрелкой указан полиморфизм атипических опухолевых клеток

Свойством опухоли, приводящим к генерализации процесса, резко усиливающим негативное действие опухоли на организм и ограничивающем возможность хирургического лечения является **способность к метастазированию**, то есть к выселению части клеток из основного узла с образованием регионарных (местных) или отдаленных дочерних опухолевых узлов – метастазов. Важнейшим свойством злокачественных новообразований является **опухолевая прогрессия** (усиление злокачественных свойств, вследствие генетической эволюциии опухоли). Развитие ее механизмов связано с большим количеством мутаций, приводящим к нестабильности генома опухоли, порождающей генетическое разнообразие опухолевых клеток и появление дополнительных опухолевых клонов. Генетическое разнообразие является ключевой причиной развития опухолевой прогрессии. Пролиферирующие к летки генетически нестабильны и в большей степени подвержены мутациям. С каждым циклом размножения возникает возможность для новых случайных вариаций. Новые мутации позволяют опухолевым клонам приобретать широкое разнообразие фенотипа, в том числе дающее некоторым из них преимущество в росте и защите от негативного влияния организма. Такие клетки в составе опухоли размножаются быстрее и приобретают большую автономию и способность сохранять жизнеспособность при отселении от основной опухоли. В конце концов, образуются высокоразвитые опухолевые клетки, которые значительно отличаются от своих нормальных предков.

Комплекс свойств, присущих опухоли влияет на прогноз. Так злокачественные опухоли характеризуются быстрым, как правило инвазивным ростом, высокой степенью атипизма (морфологический атипизм проявляется не только на тканевом, но и на клеточном уровне), высокой автономностью, наклонностью к частым рецидивам, способностью метастазировать и опухолевой прогрессией. В противоположность этому, доброкачественные опухоли характеризуются более медленным экспан-

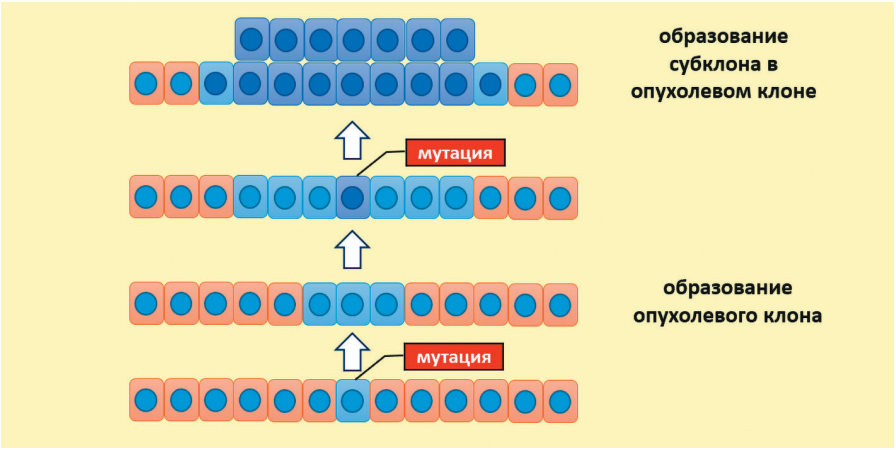

Рисунок 32 Механизм опухолевой прогрессии

сивным ростом, более редким рецидивированием, их клеточный состав стабилен, отсутствует образование метастазов.

Причины опухолей. Стадии канцерогенеза.

Принято выделять следующие стадии опухолевой трансформации:

- **Инициация**: внешний фактор, называемый **канцероген** вызывает нелетальную мутацию, изменяющую активность протоонкогена клетки с превращением его в онкоген. Клетка трансформируется в опухолевую. Инициаторами могут быть: ионизирующее или УФ-излучение, бензапирен, алкилирующие препараты
- **Промоция**: инициированная опухолевая клетка пролиферирует (экспансия клонов), что способствует в свою очередь накоплению дополнительных мутаций. Промоутер вызывает обратимое влияние на рост клеток (без изменений ДНК). Промоутерами могут быть: действие избытка гормонов (эстроген при раках эндометрия, тестостерон при раке простаты), алкоголь, хроническое воспаление или регенерация
- **Прогрессирование**: накопление множественных мутаций приводит к инвазивному фенотипу и метастазированию.

При этом ни инициации, ни промоции самих по себе в большинстве случаев недостаточно для канцерогенеза. Оба процесса должны действовать последовательно и временная задержка между инициацией и промоцией может быть длинной или короткой.

Все канцерогены по их участию в той или иной стадии канцерогенеза

можно разделить **частичные** и **полные**. Полный канцероген действует как на стадии инициации, так и промоции канцерогенеза (ультрафиолет вызывает образование меланомы). В противоположность этому частичный канцероген выполняет только функцию инициации или промоции (эстрогены – участвуют только в промоции рака груди, но не инициируют его). В редких случаях рак может быть наследственным, когда по доминантному типу наследуются дефектные аллели генов контролирующих клеточное деление (наследственный рак молочной железы и яичников – мутантные аллели генов BRCA1 и BRCA2; семейный аденоматозный полипоз – мутировавший ген APC).

По природе факторы внешней среды, вызывающие развитие опухоли могут быть химической, радиационной или микробной природы.

Химические канцерогены.

Химические канцерогены обладают электрофильными свойствами и реагируют с нуклеофильными участками в молекулах, особенно с ДНК, РНК и белками. Взаимодействие таких молекул с химическими канцерогенами может приводить к мутациям генов, кодирующих регуляцию клеточного деления или изменять функции регуляторных белков.

При этом химические канцерогены могут иметь свойства **прямого** и **косвенного** действия. Химические канцерогены прямого действия не требуют дальнейшей активации для приобретения канцерогенных свойств (алкилирующие химические соединения). В исходном состоянии (проканцерогены) молекулы химических канцерогенов непрямого действия не обладают канцерогенным действием и приобретают канцерогенность только при последующей метаболической активации. Большинство химических канцерогенов принадлежит к этой категории (активация нагреванием при курении, алкоголь – преобразование в ацетальдегид, который вызывает сестринские хроматидные обмены и хромосомные аберрации в клетках, образуя аддукты ДНК – молекулы взаимодействующие с ДНК и гистонами; полициклические ароматические углеводороды – продуктами их гидроксилирования являются эпоксиды – электрофильные соединения, алкилирующие нуклеофильные группы азотистых оснований ДНК, с образованием аддуктов).

Канцерогенное излучение

Канцерогенным действием обладает ионизирующее излучение и ультрафиолетовое излучение.

Ионизирующее излучение обладает инициирующими канцерогенными свойствами благодаря как непосредственному повреждению ДНК и

регулирующих функцию ДНК белков, разрывая связи в этих молекулах (одно- или двухцепочечные разрывы, дезаминирование или апуринирование), так и благодаря способности косвенно повреждать ДНК, вызывая образование активных форм кислорода (например, гидроксил радикал ОН.), которые в свою очередь разрывают водородные связи в ДНК и белках.

Излучение, вызывая мутации обладает не только непосредственным инициирующим канцерогенным действием, но также приводит к повреждениям ткани, активируя иммунные механизмы с развитием воспаления и репарации, что сопровождается высвобождением цитокинов и факторов роста. Пролиферация клеток при этих процессах в облученных тканях является фактором промоции канцерогенеза.

Ультрафиолетовое излучение также обладает непосредственным инициирующим эффектом в канцерогенезе, вызывая образование пиримидиновых димеров в ДНК, что приводит к переходным пиримидиновым мутациям Цитозин → Тимин. Помимо этого, ультрафиолетовое излучение, подобно ионизирующему излучению, вызывает повреждение тканей, пролиферацию клеток и промоцию канцерогенеза.

Канцерогены микробной природы

В настоящее время описано уже достаточно много микроорганизмов, воздействие которых на организм человека способно вызвать развитие опухолевого процесса.

Из наиболее актуальных примеров можно привести Т-лимфотропный вирус человека (англ. Human T-lymphotropic virus, HTLV), вирусы папилломы человека, вирус Эпштейна-Барра, бактерию Helicobacter pylori.

Т-лимфотропный вирус человека относится к группе РНК-вирусов. Вирусы как и клетки имеют два основных типа регуляторных последовательностей, запускающих транскрипцию ДНК: энхансеры и промоторы. Поскольку в целом вирусные промоторы и энхансеры значительно более эффективны, чем их клеточные аналоги, при встраивании в геном хозяина они могут значительно усиливать и, таким образом, нарушать регуляцию экспрессии клеточных генов. Когда ретровирус интегрируется в область геномной ДНК, граничащую с протоонкогеном, транскрипция протоонкогена может быть нарушена, что может привести к превращению протоонкогена в онкоген и развитию опухолевой к трансформации клеток.

Вирус папилломы человека (ВПЧ), относится к труппе ДНК-вирусов, способен вызывать рак шейки матки. Экспрессия вирусных ге-

нов Е7 и Е6 в процессе паразитирования приводит к синтезу белков, блокирующих клеточные белки p53 и pRB (белок ретинобластомы), которые в норме контролируют генетическую целостность ДНК и исключают клеточное деление при мутациях. Нарушение действия p53 и pRB приводит к неконтролируемому делению клеток и накапливанию мутаций клеточной ДНК. Помимо этого вирусные белки инактивируют и проапоптотические факторы (Bcl-2, Bax), что препятствует апоптозу мутировавших клеток. Кроме того само включение вирусной ДНК в ДНК хозяина дестабилизирует геном и способствует мутированию, в том числе и в протоонкогене.

Вирус Эпштейна-Барра, относится к группе ДНК-вирусов и способен вызывать лимфому Беркитта (один из видов В-клеточной лимфомы), рак носоглотки и ряд других опухолей. Экспрессия генов вируса Эпштейна-Барра в клетке хозяина само по себе не вызывает мутаций, однако предотвращают возникновение апоптоза при мутациях. что обеспечивает выживаемость и последующую пролиферацию опухолевой клетки после активации онкогена другим канцерогеном. Таким образом Вирус Эпштейна-Барра действует как промотор.

Helicobacter pylori может вызывать рак желудка. Helicobacter pylori инфицирует слизистую оболочку желудка, вызывая хронический гастрит типа В, в процессе которого иммунокомпетентные клетки, участвующие в воспалении секретируют значительное количество активных форм кислорода, повреждающего ДНК и вызывающего мутации. Кроме того пролиферацию эпителиальных клеток в процессе хронического воспаления способствует повышенной чувствительности к мутациям и увеличивает риск опухолевой трансформации. В итоге может возникать аденокарцинома желудка. Таким образом, H. pylori действует в качестве промоутера.

Патогенез опухолей

Ключевым в понимании патогенеза опухолей является объяснение механизмов приобретения опухолевыми клетками после их образования в результате мутаций свойств, позволяющих им автономно, неконтролируемо делиться, сохранять жизнеспособность, быстро наращивать клеточную массу в пределах исходного опухолевого узла, а также формировать дочерние узлы – метастазы.

Быстро и неконтролируемо делиться опухоль может благодаря:

- избыточной передаче сигналов пролиферации,

- уклонению опухолевых клеток от действия супрессоров роста,
- обеспечению репликативного бессмертия.

Сохранять жизнеспособность опухоли позволяет:

- сопротивление запрограммированной гибели клеток,
- уклонение от иммунного разрушения.

Быстро наращивать количество клеток и метастазировать:

- индукция ангиогенеза,
- перестройка энергетического метаболизма,
- активация инвазии и метастазирования.

Избыточная передача сигналов пролиферации.

В результате мутаций в опухолевых клетках возможны несколько механизмов реализации избыточного действия сигналов пролиферации, получаемых опухолевой клеткой посредством ростовых факторов:

1) Избыточный синтез факторов роста. При этом опухоли сами могут избыточно продуцировать факторы роста, или, в других случаях, клетки опухоли могут стимулировать нормальные клетки опухоль-ассоциированной стромы, которые избыточно синтезируют факторы роста для опухоли.
2) На поверхности клеток опухоли усиливается образование рецепторов к факторам роста.
3) Структурные изменения в молекулах рецепторов к ростовым факторам, которые способствуют их лиганд-независимой активации в опухолевых клетках.
4) Постоянная активация сигнальных путей рецепторов ростовых факторов, независимая от активации самих рецепторов. Так, например, нарушение деактивации Ras (белок семейства ГТФ-аз, передающий сигнал от рецептора роста к белкам-активаторам генов, регулирующих клеточное деление) в ряде случаев вызывает опухолевую трансформацию. Когда фактор роста связывается со своим трансмембранным рецептором, рецептор активируется. Связывание с рецептором запускает активацию RAS через связующий мостиковый белок. Неактивный RAS, связанный с гуанозиндифосфатом (ГДФ), активируется посредством обмена на гуанозинтрифосфат (ГТФ). Активированный RAS через промежуточные белки активирует митоген-активируемые протеинкиназы (MAP kinases), которые необходимы для передачи ядерного сигнала и митоза клетки. В нормальных клетках белок, активирующий ГТ-

Фазу (GAP), стимулирует дефосфорилирование активированной RAS в неактивную форму, которая подавляет передачу сигналов. Мутантный RAS обычно не может взаимодействовать с GAP и, следовательно, бесконтрольно обеспечивает непреднамеренную и сверхактивную передачу сигналов внутри клетки даже при отсутствии стимуляции ростовыми факторами, что приводит к нерегулируемому делению клетки.

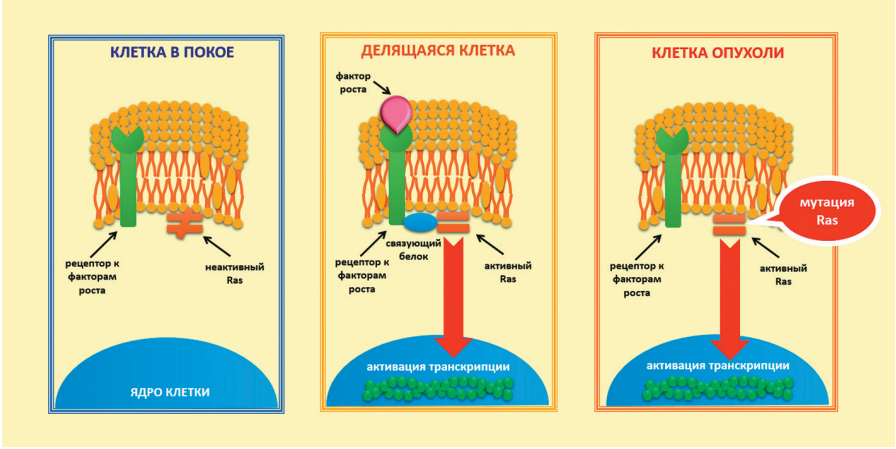

Рисунок 33 Постоянная активация сигнальных путей ростовых факторов в клетках опухоли

Уклонение опухолевых клеток от действия супрессоров роста.

Клетки опухоли могут приобретать способность постоянно делиться в силу того, что в результате мутаций нарушаются механизмы, регулирующие их вступление в клеточный цикл. В качестве нарушения супрессивных механизмов в опухолевых клетках можно рассматривать:

1) Нарушение Rb-зависимой регуляции вступления клетки в митотический цикл. Rb – это белок, блокирующий репликацию ДНК в клетке, предотвращая переход цикла клеточного деления от фазы G1 к фазе S. Это происходит благодаря связыванию Rb в покоящейся клетке с E2F-белками (активаторы промоторов ДНК). При активации деления клетки после контакта с ростовыми факторами на комплекс Rb- E2F действуют циклины в комплексе с циклин-зависимыми киназами. При этом комплекс Rb- E2F фосфорилируется и E2F диссоциирует из состава комплекса. Активация транскрипции,

опосредуемой E2F, в свою очередь, приводит к переходу клетки в фазу S клеточного цикла. Мутация белка Rb в некоторых опухолях приводит к неконтролируемому переходу цикла клеточного деления от фазы G1 к фазе S и, следовательно, к неконтролируемому клеточному делению.

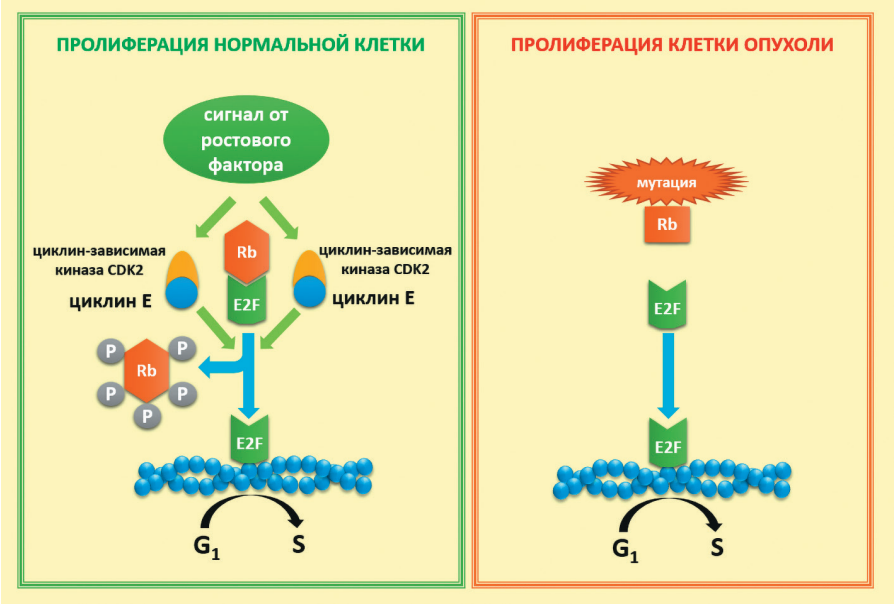

Рисунок 34. Нарушение Rb-зависимой регуляции деления клеток опухоли

2) Нарушение p53-зависимой регуляции вступления клетки в митотический цикл. Белок p53 называют «датчик клеточного стресса», поскольку он при повреждении ДНК тормозит клеточную пролиферацию (посредством активации ингибитора циклинзависимой киназы 1 (CDKN1 или p21), который ингибирует фосфорилирование киназ, связанных с клеточным циклом и тормозит переход клеточного цикла от фазы G1 к фазе S), активирует репарацию ДНК (посредством активации индуцируемого повреждением ДНК белка – GADD45), активирует апоптоз в случае непоправимого повреждения ДНК (посредством активации гена, стимулирующего апоптоз, BAX). Если ген TP53, кодирующий белок p53 изменен мутагенами (химическими веществами, радиацией или вирусами), может возникать опухоль. Описан и наследственный дефект этого

гена. У людей, с аутосомно-доминантным наследованием мутации в гене TP53 нередко в молодом возрасте развиваются опухоли (преимущественно саркомы) – заболевание, известное как *синдром Ли-Фраумени.*

3) Нарушение механизмов контактного торможения пролиферации. Уже давно было замечено, что в культурах нормальные клетки образуют при пролиферации двухмерный монослой, что ограничивает дальнейший культуральный рост. Этот эффект получил название «контактное торможение» роста культуры клеток. в то время как в культуре опухолевых клеток контактное торможение нарушается. В основе одного из механизмов контактного торможения лежит способность клеток синтезировать белок-регулятор Merlin (продукт гена NF2), который управляет связыванием молекул адгезии (E-cadherin) с рецепторами (EGF), что усиливает адгезию клеток в клеточном слое. Одновременно Merlin угнетает активность рецепторов ростовых факторов, ограничивая клеточную пролиферацию. Нарушение этого эффекта в опухолевых клетках приводит к растормаживанию деления клеток и одновременно к приобретению ими способности выселяться за пределы клеточного слоя. Другой белок - LKB1 в норме организует структуру эпителиального слоя и подавляет митогенное действие Myc (фактор, включающий транскрипцию, посредством взаимодействия с энхансерами, и регулирующий ацетилирование гистонов) и при нарушении экспрессии LKB1 в эпителиальных опухолях целостность эпителиального слоя дестабилизируется и растормаживается клеточное деление. В ряде опухолей описаны как утрата регуляции контактного торможения посредством Merlin, так и угнетение действия LKB1 на этот механизм.

Обеспечение репликативного бессмертия.

В норме клетки способны проходить только через ограниченное число последовательных циклов клеточного деления. Теломеры – группы нуклеотидов, находящиеся на концах хромосом и защищающие концы хромосомных ДНК от сквозных слияний и, следовательно, клетку от гибели, укорачиваются в размножающихся клетках при каждом клеточном делении. В конечном итоге укоротившаяся теломера не может защитить концы ДНК и клетка перестает делиться и погибает.

Для формирования опухоли и ее неконтролируемого роста требуется

неограниченное число клеточных делений. Опухолевые клетки приобретают способность активировать **теломеразу** – специализированную ДНК-полимеразу, способную добавлять нуклеотидные повторы к концам теломерной ДНК. В норме активность теломеразы практически отсутствует в соматических клетках так как еще в раннем эмбриогенезе выключается ее каталитический (активирующий) компонент. Теломераза бывает активна только в стволовых, половых и некоторых других клетках. В 85% случаев опухолей теломераза активируется. Удлиняя ДНК теломер, активная теломераза препятствует прогрессирующему укорочению теломер, благодаря чему опухолевая клетка приобретает способность делиться неограниченное число раз. Таким образом, активность теломеразы в опухолях позволяет обеспечить неограниченное число делений опухолевых клеток – **репликативное бессмертие**, что помимо иных механизмов обеспечивает опухолевый рост.

Сопротивление запрограммированной гибели клеток и уклонение от иммунного надзора.

Механизм запрограммированной гибели клеток или **апоптоз** является одним из защитных механизмов, препятствующим выживанию мутированных клеток, в том числе и опухолевых. В процессе мутаций опухолевые клетки приобретают способность уклоняться от апоптоза. Механизмы этого могут быть различными:

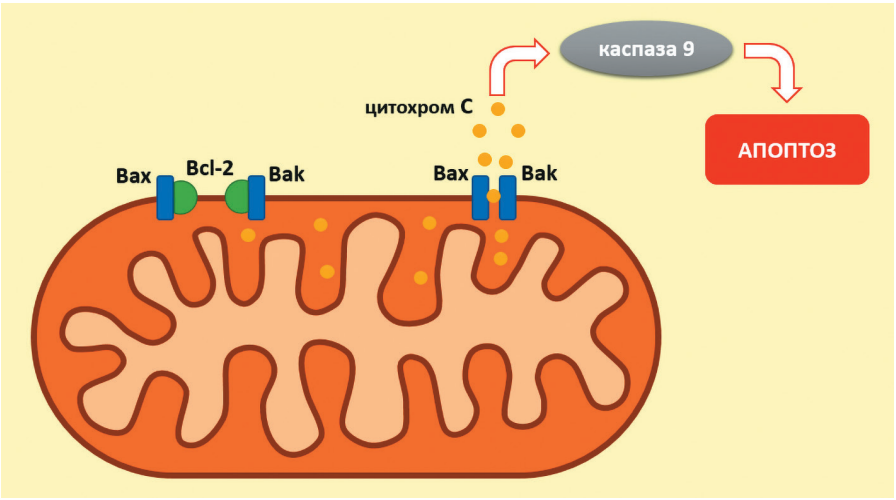

Рисунок 35 Регуляция апоптоза Bcl-2

- увеличения экспрессии в опухолевых клетках антиапоптотических регуляторов, например Bcl-2. В норме Bcl-2 связывает и, таким образом, подавляет действие двух проапоптотических триггерных белков (Bax и Bak), встроенных в наружную мембрану митохондрий и способных увеличивать ее проницаемость с последующим высвобождением в цитоплазму цитохрома С. Цитохром С в свою очередь способен активировать каспазы и инициировать апоптоз.
- Подавление синтеза проапоптотических белков (Bax, Bim и др.)
- Подавление синтеза белка p53 (продукт гена TP53), являющегося фактором, инициирующим апоптоз, при накоплении разрывов ДНК при мутациях.

В случае, если опухолевая мутация в клетке состоялась и клетка уклонилась от механизмов контактного торможения и избежала апоптоза возможен еще один важнейший механизм защиты организма от опухоли – иммунный ответ, направленный на уничтожение мутировавшей клетки или **иммунный надзор**.

В защите от опухоли важную роль играет прежде всего адаптивный клеточный иммунитет, в частности адекватная функция цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8+), Т- хелперов первого типа (Th1/CD4+) а также участие в защите естественных киллеров (ЕК/NK). Функциональная недостаточность этих иммунокомпетентных клеток приводили к заметному увеличению частоты возникновения опухолей.

Индукция ангиогенеза.

Подобно любой нормальной ткани опухоль для поддержания своей жизнедеятельности нуждается в поддержке стромы для поступления питательных веществ и кислорода, а также в адекватного выведения углекислого газа и продуктов метаболизма. Поэтому в опухоли формируется строма и важнейшей частью этого процесса является новообразование сосудов (ангиогенез). По степени развития стромы все опухоли обычно подразделяют на **органоидные**, то есть содержащие развитую строму, богатую сосудами, и **гистиоидные** – бедные стромой опухоли. В нормальной сформировавшейся ткани ангиогенез активируется обычно при репаративных процессах, в опухоли он в той или иной степени активен всегда. Гипоксия, возникающая в быстрорастущей ткани опухоли, является ключевым фактором, запускающим ангиогенез опухоли. Опухолевые клетки и ассоциированные с опухолью стромальные клетки в условиях гипоксии секретируют проангиогенные факторы, например, фактор роста

эндотелия сосудов (VEGF). Эндотелиальные клетки в микроокружении опухоли экспрессируют рецептор VEGF (VEGFR). Взаимодействие этого рецептора с лигандом VEGF-VEGFR приводит к образованию нового эндотелиального выроста, врастающего в ткань опухоли. Помимо VEGF, проангиогенные факторы включают в себя семейства факторов роста фибробластов (FGF), фактор роста тромбоцитов (PDGF), трансформирующие факторы роста-альфа/бета (TGF-α/β) и ангиопоэтин, а также связанные с ними рецепторы. Рост сосудов регулируется также и супрессивными факторами, такими как тромбоспондин-1 (TSP-1). Взаимодействуя с рецептором на поверхности эндотелия, он тормозит рост сосудов, таким образом являясь противовесом активирующему действию VEGF. В нормальных тканях такая сбалансированная регуляция

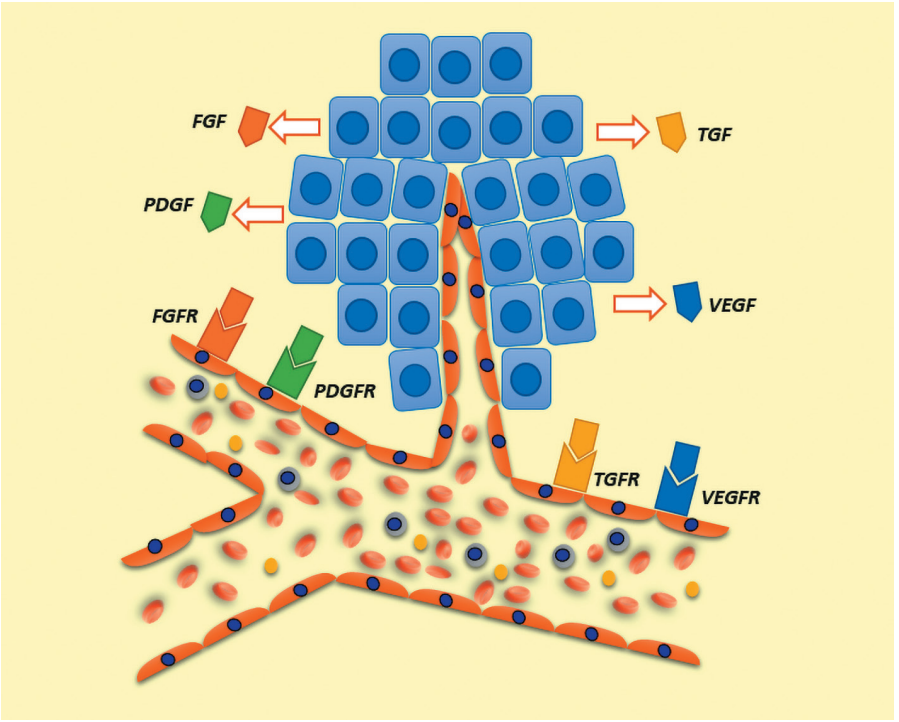

Рисунок 36 Регуляция ангиогенеза опухоли проангиогенными факторами. На рисунке: FGF – фактор роста фибробластов; FGFR – рецептор фактора роста фибробластов; PDGF – фактор роста тромбоцитов; PDGFR – рецептор фактора роста тромбоцитов; TGF – трансформирующий фактор роста α/β; TGFR – рецептор трансформирующего фактора роста; VEGF - фактор роста эндотелия; VEGFR – рецептор фактор роста эндотелия

важна при репаративных процессах и структурных перестройках. Однако опухоли в процессе мутаций приобретают способность воздействовать на активность факторов, регулирующих ангиогенез. Так, в частности, в ряде опухолей активация Ras и Myc повышает экспрессию ангиогенных факторов. Ангиогенные регуляторы могут экспрессироваться также и под действием некоторых медиаторов иммунокомпетентных клеток (макрофагов, нейтрофилов, тучных клеток и др.), которые участвуют в иммунных процессах и воспалении развивающихся в ответ на опухоль. В опухолях возможно усиление ангиогенеза, связанное также с угнетением активности генов, кодирующих эндогенные ингибиторы ангиогенеза, таких, как TSP-1.

Перестройка энергетического метаболизма.

Перестройка энергетического метаболизма в опухоли является важнейшим проявлением биохимического атипизма. Поскольку в активно растущей опухоли, особенно в условиях ограниченного развития стромы проявляется недостаточность поступления кислорода и питательных веществ для выживания и пролиферации опухолевых клеток возникает необходимость приспособления к данному дефициту. Следствием этого является перестройка метаболизма опухолевой клетки, прежде всего энергетического (**биохимический атипизм**). Впервые изменение энергетического метаболизма опухолевых клеток обнаружил Отто Варбург, который отметил значительное усиление гликолиза даже в присутствии достаточной оксигенации. При этом опухоли весьма активно поглощают глюкозу, необходимую для осуществления процессов гликолиза (в связи с чем возникло даже образное выражение: «опухоль – ловушка глюкозы») и образуют молочную кислоту. Этот эффект реализуется в опухолевых клетках в частности за счет усиления действия мембранных переносчиков глюкозы, особенно GLUT1, развивающейся в результате или активации Ras и Myc, или мутации опухолевых супрессоров – таких как TP53. Помимо уклонения от гипоксии усиление процессов гликолиза позволяет направлять промежуточные продукты на биосинтез нуклеозидов, аминокислот и жирных кислот, что ускоряет синтез макромолекул и образование органелл в пролиферирующих клетках.

Активация инвазии и метастазирования.

Инвазия и метастазирование связаны со способностью опухолевых клеток выселяться из исходного узла и распространяться в окружающей

МЕТАСТАЗЫ ОПУХОЛЕЙ —вторичные очаги опухолевого роста, образовавшиеся в результате распространения клеток опухоли из первичного очага в другие ткани

ткани через внеклеточный матрикс с последующим проникновением (преодолев базальную мембрану) в лимфатические (большинство раков) или кровеносные сосуды (большинство сарком), где эти клетки по одиночке или в составе опухолевых конгломератов – эмболов перемещаются в другие участки ткани и другие органы, где способны стать источником формирования дочерних опухолевых узлов. Такие метастазы называют соответственно **лимфогенными** и **гематогенными**.

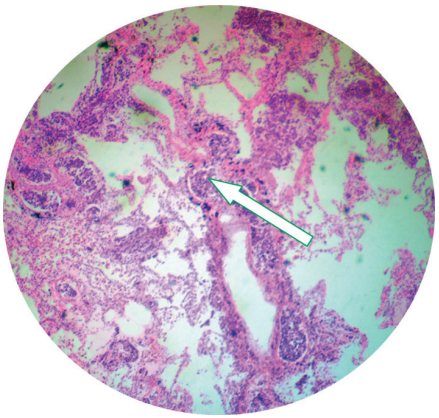

Рисунок 37 Карциноматоз лимфатических сосудов легкого. На рисунке стрелкой указаны раковые клетки в лимфатических сосудах

Возможны и **метастазы прямого распространения**. Опухолевые клетки, отделившиеся от первичной опухоли, могут выживать и распространяться при имплантации на серозные поверхности полостей или органов тела. Прорастание опухолей в серозные полости часто сопровождается скоплением жидкости, например, карцинома яичников может вызывать развитие асцита брюшной полости.

Механизм метастазирования тесно связан с механизмами инвазии, поскольку прежде чем отселиться от основного узла для дальнейшей инвазии и метастазирования, и проходит стадийно по мере приобретения все более злокачественного фенотипа. В эпителиальных опухолях первоначально опухолевая клетка должна утратить способность к межклеточной адгезии в связи с утратой активности эпителиальных белков межклеточной адгезии Е-кадгеринов (E-cadherin). Одновременно опухолевые клетки приобретают способность к миграции, благодаря экспрессии мезенхимальных белков межклеточной адгезии N–кадгеринов (N-cadherin). Этот процесс еще получил название «**эпителиально-мезенхимальный переход**», при котором эпителиальные клетки теряют свою межклеточную адгезию и приобретают миграционные и инвазивные свойства, подобно мезенхимальным стволо-

вым клеткам. Далее опухолевые клетки эпителиального происхождения должны преодолеть базальную мембрану для чего сначала посредством рецепторов ламинина и фибронектина прикрепиться к базальной мембране, после чего с помощью протеаз разрушить ее. После этого опухолевые клетки мигрируют в межклеточном матриксе, благодаря способности секретировать ферменты, разрушающие матрикс. Этому процессу способствует синтез ферментов воспалительными клетками (макрофагами и нейтрофилами), присутствующими в ткани при развитии реактивного воспаления на опухоль. Кроме того активируется секреция ряда факторов мезенхимальными стволовыми клетками в ответ на сигналы, высвобождаемые опухолевыми клетками, которые усиливают инвазию опухолевых клеток. Далее опухолевые клетки прикрепляются к базальной мембране сосудов и разрушают ее, после чего через межэндотелиальные щели попадают в циркуляцию (интравазация опухоли). При этом опухолевым клеткам легче проникать в лимфатические сосуды, лишенные базальной мембраны, а также в новообразованные в самой опухоли сосуды, поскольку их проницаемость повышена. Большинство опухолевых клеток в циркуляции погибает, благодаря активности противоопухолевого иммунного ответа, однако благодаря механизмам уклонения опухолей от иммунного повреждения (одним из них является адгезия опухолевых клеток с тромбоцитами и фибрином внутри сосудов, что затрудняет их иммунное распознавание) часть из них выживает. Далее происходит преодоление опухолевыми клетками сосудистой стенки и выход в отдаленную ткань (экстравазация). Для

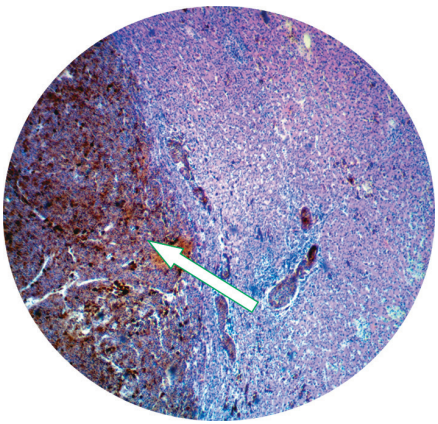

Рисунок 38 Метастаз меланомы в печень. На рисунке стрелкой указан метастаз меланомы

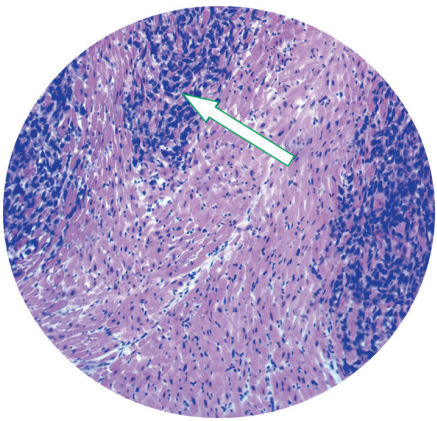

Рисунок 39 Метастаз рака в сердце. На рисунке стрелкой указан метастаз рака

этого сначала происходит адгезия опухолевой клетки к эндотелиальным клеткам или лежащей под ними базальной мембране (к белкам ламинин и коллаген типов IV и V), затем адгезия метастатической опухолевой клетки к элементам соединительной ткани, таким как фибронектин, коллаген I типа и гиалуронан, что необходимо для перемещения опухолевой клетки в субэндотелиальной строме и последующего роста во вторичном месте колонизации. При этом тканеспецифичность метастазов некоторых опухолей связана с их способностью взаимодействовать с тканеспецифичными маркерами на поверхности эндотелиальных клеток или приобретением рецепторов к хемокинам, секретируемым клетками тех или иных тканей. После экстравазации формируется новый опухолевый клон и активируется ангиогенез. В результате образуется дочерний метастатический узел.

Влияние опухолей на организм. Паранеопластические синдромы. Опухолевое истощение.

Опухоль может оказывать как местное влияние на ткани и органы, где она образовалась, так и системное действие. Клиническое проявление опухоли, связанное с иммунным ответом организма на опухоль с постепенным развитием аутоиммунных реакций, а также с продукцией опухолью биологически активных веществ (гормоны, цитокины), называется **паранеопластическим синдромом**.

ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ – комплекс симптомов, патогенетически обусловленный секрецией опухолью биологически активных веществ и иммунной реакцией на опухоль

Местное влияние опухолей на ткани в первую очередь с вязано с характером их роста.

Большинство доброкачественных опухолей растет экспансивно, то есть компактным узлом, оттесняя окружающую ткань по мере роста узла. При этом происходит механическое сдавление окружающей ткани, сопровождающееся нарушением циркуляции тканевой жидкости и сосудистой циркуляции, что вызывает гипоксическое повреждение на границе опухоль –ткань. Сдавление окружающей ткани приводит к ее уплотнению (так называемая псевдокапсула), что облегчает хирургическое удаление такой опухоли. В некоторых тканях, таких, как ткани головного мозга экспансивный рост опухоли может быть опасным, в связи с пространственным ограничением ткани черепной коробкой, что усиливает эффект сдавления. Может при росте опухоли также нарушаться проходимость

полых органов, что приводит к нарушению их функции (желудочная и кишечная непроходимость, желтуха при обструкции желчевыводящих путей, гидроцефалия при нарушении циркуляции ликвора и др.).

Злокачественные опухоли растут инвазивно, то есть сам характер роста опухоли уже подразумевает нарушение целостности окружающей ее ткани, что в свою очередь приводит к кровотечениям и кровоизлияниям, к развитию воспаления, к изъязвлению и перфорации стенок полых органов.

Паранеопластические синдромы в зависимости от преобладания нарушения функций той или иной системы разделяют на неврологические, эндокринные, гематологические, кожно-слизистые и прочие.

Некоторые опухоли могут обладать способностью секретировать те или иные активные вещества (гормоны, цитокины, гаммаглобулины и их фрагменты). Так способность доброкачественной опухоли клубочковой зоны коры надпочечников секретировать избыток альдостерона приводит к увеличению активности этого гормона, что проявится клиническими признаками первичного альдостеронизма (синдром Конна). Избыток инсулина, секретируемый опухолью островковых клеток поджелудочной железы (инсулинома) приводит к развитию гипогликемического синдрома. Возможен эктопический синтез, например синтез АКТГ-подобных пептидов при некоторых случаях бронхогенного рака легких или синтез инсулиноподобных белков некоторыми мезенхимальными опухолями. Активная секреция опухолевыми клетками легких цепей иммуноглобулинов при плазмоцитоме Бенс-Джонса приводит к протеинемии и вторичному повреждению почек.

Опухоли могут также избыточно синтезировать цитокины, например, аденокарцинома желудка может синтезировать эпидермальный фактор роста, вызывая развитие одного из вариантов кожно-слизистого паранеопластического синдрома.

Иммунная реакция в ответ на тканеспецифичные антигены, ассоциированные с опухолью, может тормозить рост опухоли, но, поскольку как правило не приводит к ее уничтожению, продолжается и постепенно усиливается, что создает условия для атаки иммунными механизмами уже нормальных клеток и тканей, несущих такие антигены. Возникает нарастающее аутоиммунное повреждение соответствующей ткани. Примером могут быть механизмы, приводящие к развитию тяжелых вариантов неврологического паранеопластического синдрома с повреждением центральной и периферической нервной системы, связанные с активностью

аутоантител к антигенам нервной ткани (энцефалит при повреждении мозга аутоантителами к рецептору γ-аминомасляной кислоты (ГАМК) или к никотиновому ацетилхолиновому рецептору, миелопатия при образовании антител к белку синаптических пузырьков – амфифизину).

Опухолевое истощение (кахексия) является одним из наиболее тяжелых паранеопластических синдромов, проявляющихся в терминальной стадии заболевания. У больных наблюдается слабость,, быстрая утомляемость, они теряют вес и имеют сниженную иммунную функцию.

Механизмы опухолевого истощения многообразны. Это повреждение и как следствие дисфункция органов и систем, вызванное иммунной реакцией на опухоль и воспалением, сопровождающимися системным действием медиаторов, например фактора некроза опухоли (TNF), который еще называют «кахексин» или «кахектин». Избыточная активность TNF оказывает прямое катаболическое действие на скелетные мышцы и жировую ткань через убиквитиновый протеасомный путь. Этот механизм включает образование активных форм кислорода , что приводит к усилению активности транскрипционного фактора NF-κB, регулирующего активность генов, кодирующих цитокины и цитокиновые рецепторы. Увеличение активности цитокинов, в свою очередь, способствуют протеолизу и распаду миофибриллярных белков. Медиаторы воспаления также вызывает снижение синтеза белка за счет ингибирования киназ, необходимых для пролиферации клеток и метаболизма глюкозы.

Развитие этого синдрома также связано с нарушением обмена веществ в организме, а именно с дефицитом углеводов, отрицательным обменом белков и липидов. **Рост опухоли происходит за счет хозяина**. Прежде всего страдает углеводный обмен. Повышенное потребление глюкозы опухолевыми клетками вследствие преобладания гликолиза с тенденцией к развитию гипогликемии приводит к конкуренции с нормальными клетками за глюкозу и нарушает их метаболизм, а также к вторичному синтезу контринсулярных гормонов и прежде всего глюкокортикоидов. Следствием этого является усиление гликогенолиза направленного на восстановление уровня глюкозы. Преобладание гликолиза в опухоли приводит к повышению уровня лактата. Активируется глюконеогенез, необходимый для восполнения глюкозы при ее повышенном потреблении опухолью. Глюконеогенез в качестве субстрата потребляет жирные кислоты и амнокислоты, что в свою очередь сопровождается ускорением процессов липолиза и распада белков. Повышенный липолиз приводит к утрате жировой клетчатки. В следствие повышенного распада белков наблюдается потеря мышечной массы и гипоальбуминемия,

поскольку катаболизм белка превышает анаболизм, у больных выражена атрофия мышц, проявляются костные выступы. Иммунитет и репаративные процессы тормозятся в условиях повышенного катаболизма белка. Происходит также конкуренция активно растущей опухоли в силу повышенного потребления с нормальной тканью и за витамины.

Вклад в развитие истощения вносит также нарушение работы желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), как вследствие нарушения регуляторных механизмов его функционирования при системном действии, так и при непосредственном воздействии опухоли при локализации в органах ЖКТ.

Голодание и конкуренция опухоли за глюкозу, аминокислоты и витамины в первую очередь истощают жировые запасы, тогда как потеря белка и мышечной массы развивается на более поздних стадиях заболевания.

ПАТОЛОГИЯ МЕСТНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

В рамках системы кровообращения сердце создает давление, необходимое для движения крови, то есть фактически выполняет роль насоса, крупные сосуды доставляют кровь к органам, а внутриорганные сосуды распределяют кровь между участками органа и адаптируют кровоток к потребностям метаболизма. При этом ключевую роль в местном кровообращении играют микрососуды, к которым относят мелкие артерии и вены, артериолы и венулы, капилляры, артериоло-венулярные анастомозы и мелкие лимфатические сосуды.

Интенсивность внутриорганного кровотока регулируется путем изменения диаметра артериол с помощью перестройки симпатической и парасимпатической импульсации на их стенку, а также работой артериолярных и анастомозных сфинктеров, которые лишены иннервации и их активность регулируется гуморально с помощью ряда веществ, освобождаемых клетками в процессе метаболизма (ионы калия, водорода, молочная кислота, аденозин и др.).

Нарушения местного (периферического) кровообращения представляют из себя группу типовых патологических процессов, характеризующихся нарушением кровообращения в пределах органов и участков тканей. К местным нарушениям кровообращения относят: артериальную гиперемию, венозную гиперемию, ишемию, тромбоз, эмболию, кровотечение и кровоизлияние.

Артериальная гиперемия (артериальное полнокровие)

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРЕМИЯ – типовой патологический процесс, характеризующийся повышенным кровенаполнением ткани или органа вследствие увеличения притока артериальной крови

Внешне артериальная гиперемия проявляется **покраснением** и **увеличением тургора** ткани, связанным с повышенным наполнением ткани артериальной кровью, а также **увеличением температуры** ткани вследствие притока в ткань теплой артериальной крови (что повышает теплопродукцию по сравнению с теплоотдачей поверхностных тканей) и активации в ткани обменных процессов.

Причины артериальной гиперемии.

Развитие артериальной гиперемии возможно и в здоровом организме (**физиологическая артериальная гиперемия**), и при повреждении (**пато-**

логическая артериальная гиперемия).

Физиологическая артериальная гиперемия бывает – **рабочая** или функциональная, например, при увеличении притока артериальной крови к активно функционирующим скелетным мышцам или к кишечнику во время пищеварения, и **рефлекторная**, которую можно наблюдать при сильных эмоциях или при действии на организм человека повышенной температуры внешней среды.

Рабочая гиперемия обусловлена повышенным синтезом и высвобождением сосудорасширяющих веществ во время увеличения метаболизма в клетках ткани, таких как: углекислый газ, H^+, K^+, аденозин, оксид азота (NO). Действие этих вазодилататоров на артериолы позволяет увеличить кровоток метаболически активной ткани и предотвращает несоответствие между потребностью и доставкой кислорода. Рефлекторная физиологическая артериальная гиперемия развивается в результате усиления сосудорасширяющей импульсации на артериальную стенку.

Патологическая артериальная гиперемия определяется действием причинного фактора, который и обуславливает механизмы ее развития – гуморальный или нервный. Выделяют следующие виды патологической артериальной гиперемии:

- **Воспалительная** гиперемия. Наиболее частый вид патологической артериальной гиперемии. Этот вид артериальной гиперемии развивается как одна из стадий сосудистой реакции при воспалении. Воспалительная гиперемия вызывается действием на стенку артериол и мелких артерий медиаторов, высвобождающихся или активирующихся в ходе воспалительной реакции, например гистамина, кининов, эйкозаноидов. Действие этих медиаторов воспаления приводит к расширению приносящих сосудов и увеличению притока артериальной крови, в результате чего и развивается артериальная гиперемия. Данная сосудистая реакция при воспалении необходима для увеличения перфузии кровью воспаленного участка ткани и концентрации в данном участке лейкоцитов и содержащихся в крови веществ, участвующих в развитии воспалительного ответа.
- **Ангионевротическая** артериальная является следствием нарушения иннервации кровеносных сосудов при ряде патологий нервной системы, например при невритах. В результате патологии может возникать угнетение сосудосуживающей симпатической импульсации (**нейропаралитическая** гиперемия) или увеличение

сосудорасширяющей парасимпатической импульсации (**нейротоническая** гиперемия) по нервам артериол и мелких артерий. Например, повреждение шейных симпатических ганглиев при сыпном тифе может проявиться устойчивым покраснением кожи лица и шеи как симптомом ангионевротической артериальной гиперемии.

- **Постишемическая** (реактивная) артериальная гиперемия, возникает при быстром прекращении действия фактора, вызвавшего перед этим снижение кровенаполнения ткани или ишемию. Например, при асците (отек брюшной полости) в брюшной полости накапливается отечная жидкость, которая сдавливает сосуды брюшной полости и приводит таким образом к недостаточному кровоснабжению (ишемии) тканей. При быстром удалении отечной жидкости из брюшной полости, развивается реактивная артериальная гиперемия брюшной полости, сопровождающаяся перераспределением крови в бассейн сосудов брюшной полости, острым нарушением кровообращения в головном мозге и угрозой обморока. Этот вид гиперемии связан с продолжением действия накопившихся во время предшествовавшей ишемии сосудорасширяющих веществ – углекислого газа, избытка H^+, а также усилением образования свободных радикалов и NO при постишемической реоксигенации ткани.

Иногда выделяют еще **вакатную** гиперемию, которая является следствием локального снижения барометрического давления, например, при постановке медицинских банок, **коллатеральную** гиперемию, когда усиливается сброс крови по коллатералям при блокаде магистральной артерии и **гиперемию на фоне артериовенозного шунта**, когда патологический процесс, например, травма, приводит к формированию патологического соустья между артерией и веной и непосредственному сбросу крови из одного сосуда в другой. Однако характер изменения микроциркуляции при этих патологических процессах не позволяет отнести их однозначно только к артериальной гиперемии. Например, при постановке медицинских банок гиперемию нельзя расценивать только как артериальную, поскольку локальное снижение барометрического давления приводит помимо этого еще и к нарушению оттока венозной крови, т.е. присоединяются признаки венозной гиперемии (сопровождающейся отеком кожи и кровоизлияниями).

К патологическим формам артериальной гиперемии помимо собственно

местных принято относить и общие (генерализованные), например, **плетору** (увеличение количества форменных элементов крови, приводящее к увеличению объёма крови) при истинной полицитемии (вариант опухоли крови с выраженным увеличением числа эритроцитов в циркуляции).

Патогенез артериальной гиперемии.

Вследствие увеличения притока артериальной крови увеличивается давление в приносящих сосудах (артериолах). Это приводит к увеличению гидростатического давления в артериальном конце капилляра и увеличению разницы гидростатического давления на концах капилляра, что **увеличивает линейную скорость кровотока**. С другой стороны увеличение давления в артериолах приводит к **увеличению количества функционирующих капилляров**. Все это увеличивает перфузию крови через ткань в единицу времени или **объемную скорость кровотока**. Следствием этого является увеличение поступления в ткань кислорода (**гипероксия**). Одновременно увеличение линейной скорости кровотока в капиллярах приводит к **понижению артерио-венозной разницы по кислороду и коэффициента утилизации кислорода**, поскольку сокращается время нахождения эритроцитов в капилляре и каждый эритроцит успевает отдать кислорода меньше, чем в норме. Увеличение давления в артериолах приводит также к увеличению гидростатического давления в капиллярах и росту фильтрации жидкости в ткань. Поскольку отсутствует препятствие для обратного возврата жидкости в сосуды, а также

Рисунок 40 Патогенез артериальной гиперемии

лимфооттток адекватен и даже усилен – жидкость в ткани не скапливается (отеков нет). Увеличивающаяся интенсивность образования и подвижность тканевой жидкости способствует ускоренной доставке кислорода в ткань и вносит свой вклад в гипероксию.

Венозная гиперемия (венозное полнокровие, венозный застой).

ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРЕМИЯ – типовой патологический процесс, характеризующийся повышенным кровенаполнением ткани или органа вследствие нарушения оттока венозной крови

Внешне венозная гиперемия проявляется **посинением (цианозом)** ткани, связанным с увеличением восстановления гемоглобина при застое крови в капиллярах, а также **уменьшением температуры** ткани из-за торможения в ткани обменных процессов вследствие гипоксии и охлаждения поверхностных тканей в следствие теплоотдачи во внешнюю среду при застое крови. **Объем ткани увеличен** в результате отека.

Причины венозной гиперемии.

Различают **общую** венозную гиперемию, возникающую при сердечной недостаточности и **местную** венозную гиперемию, являющуюся следствием действия местных причин, вызывающих затруднение венозного оттока.

Общая венозная гиперемия может развиваться разными темпами в зависимости от вида действующей причины, она может быть **острой** (на фоне острой сердечной недостаточности) или **хронической** (на фоне хронической сердечной недостаточности). При сердечной недостаточности повышается давление в крупных венах и во всех венах соответствующего круга кровообращения, что и препятствует венозному оттоку.

Местная венозная гиперемия является следствием нарушения оттока крови по венам и может быть обусловлена препятствием кровотоку в просвете вены — **обтурационная** венозная гиперемия или сдавлением стенки вены извне — **компрессионная** венозная гиперемия. Местная венозная гиперемия может быть **острой** и **хронической**, поскольку темпы ее развития также зависят от характера действующей причины. Так острая гиперемия возникает при действии таких причин, как образование тромба в просвете вены или сдавление стенки вены при отеке, в то время как хроническая местная венозная гиперемия может быть вызвана ростом опухоли из стенки вены в ее просвет или сдавлением

стенки вены разрастающейся соединительной тканью (спаечный процесс) или растущей внешней опухолью.

Патогенез венозной гиперемии.

В следствие нарушения оттока венозной крови увеличивается гидростатическое давление в венулах. Это приводит к увеличению гидростатического давления в венозном конце капилляра, а значит к уменьшению разницы давления на концах капилляра и, следовательно, к **снижению линейной скорости кровотока** в капиллярах, что в свою очередь снижает **объемную скорость кровотока в ткани**. Уменьшение объема крови, перфузирующей ткань, приводит к снижению поступления кислорода и вызывает кислородное голодание (**гипоксию**) такни. Гипоксия в свою очередь приводит к увеличению проницаемости сосудов и развитию множественных небольших кровоизлияний – диапедезов. Уменьшение линейной скорости кровотока в капиллярах **увеличивает артерио-венозную разницу по кислороду** и коэффициента утилизации кислорода поскольку увеличивается время нахождения эритроцитов в капилляре и каждый эритроцит успевает отдать кислорода больше, чем в норме. Увеличение давления в венулах приводит также к увеличению гидростатического давления венозном конце капилляра, что создает препятствие для обратной фильтрации жидкости в капилляр, вызывает скопление и застой жидкости в ткани, то есть приводит к развитию **отека**. Отек повышает внутритканевое гидростатическое

Рисунок 41 Патогенез венозной гиперемии

давление, что в свою очередь приводит к компрессии стенок вен и лимфатических сосудов. Сдавление отечной жидкостью вен приводит еще к большему нарушению венозного оттока (замыкается «порочный» круг патогенеза), а сдавление лимфатических сосудов приводит к нарушению оттока лимфы и прогрессированию отека – еще один «порочный круг». Также лимфоотток может нарушаться при общей венозной гиперемии, поскольку повышение давления в полых венах при сердечной недостаточности повышает давление и в лимфатических сосудах. Застой жидкости в ткани при отеке приводит к уменьшению ее подвижности и следовательно к снижению скорости доставки кислорода к клеткам ткани, что способствует развитию гипоксии.

Ишемия (малокровие).

ИШЕМИЯ – типовой патологический процесс, характеризующийся недостаточным кровенаполнением ткани или органа вследствие нарушения притока артериальной крови

Внешне ишемия проявляется **побледнением** и **уменьшением тургора** ткани, связанным с недостаточным кровенаполнением, а также **уменьшением температуры** ткани из-за охлаждения ткани вследствие замедления тока крови по микрососудам (следовательно, снижается теплопродукция по сравнению с теплоотдачей в поверхностных тканях) и торможения в ткани обменных процессов вследствие гипоксии. Объем не увеличен.

Причины ишемии.

В зависимости от действия причины выделяют четыре основных вида ишемии: **обтурационную, компрессионную, ангиоспастическую** и **ишемию вследствие перераспределения** крови. *Обтурационная* ишемия является следствием возникновения препятствия кровотоку в просвете артерии и может развиваться в качестве **острой**, например при образовании тромба или при закупорке просвета артерии эмболом. Обтурационная ишемия может быть и **хронической**, например в результат атеросклероза или артериита, когда происходит утолщение стенки артерии и, следовательно, сужение ее просвета. *Компрессионная* ишемия является результатом сдавления артерии извне, например опухолью, отёчной жидкостью, экссудатом (воспалительная жидкость) и т.д. **Ангиоспастическая** ишемия развивается вследствие сужения просвета в результате спазма стенки артерии, как правило стойкого и выраженного. **Перераспределительная** ишемия является следствием снижения посту-

пления крови в ткань при ее перераспределении в другой сосудистый бассейн (ишемия мозга при перераспределении крови в бассейн сосудов брюшной полости).

Патогенез ишемии.

Нарушение притока артериальной крови приводит к снижению гидростатического давления в артериолах. Это, в свою очередь, приводит к снижению давления в артериальном конце капилляра и, следовательно, уменьшению разницы гидростатического давления на концах капилляра и к уменьшению **линейной скорости кровотока в капиллярах**. С другой стороны снижение гидростатического давления в артериолах приводит к **снижению количества функционирующих капилляров**. Все это уменьшает **объемную скорость кровотока**. Следствием этого является уменьшение поступления в ткань кислорода и развитие **гипоксии**. Гипоксия при достаточно длительной и выраженной ишемии повреждает клетки, вызывая прежде всего дефицит АТФ и снижение всех АТФ-зависимых реакций. Например, возникает дисфункция натрий-калиевой АТФазы и кальциево-натриевого насоса, ведущая к грубому внутриклеточному перераспределению ионов и повреждению клетки. Снижение линейной скорости кровотока в капиллярах приводит к увеличению артерио-венозной разницы по кислороду и коэффициента утилизации кислорода. Уменьшение дав-

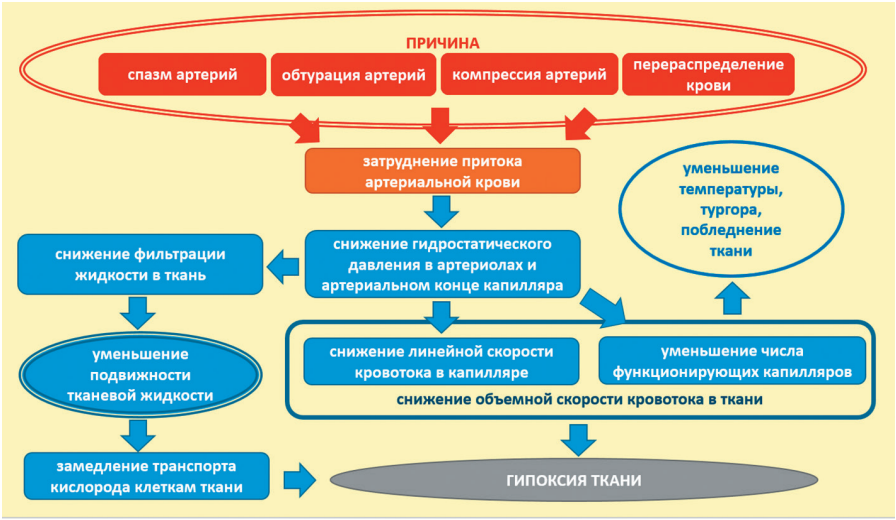

Рисунок 42 Патогенез ишемии

ления в артериолах приводит также к уменьшению гидростатического давления в капиллярах и снижению фильтрации жидкости в ткань. Следствием снижения фильтрации жидкости в ткань является снижение подвижности тканевой жидкости, что ухудшает доставку кислорода к клеткам ткани и способствует развитию гипоксии. Лимфоотток из ткани ослабляется.

Стаз.

СТАЗ –полная остановка кровотока в ткани или органе

Причины стаза.

В зависимости от причины стаз бывает **первичным** (истинным капиллярным) или **вторичным**.

Истинный капиллярный стаз является следствием первичной агрегации эритроцитов.

Вторичный стаз возникает при прогрессировании замедления кровотока в микрососудах вплоть до полной остановки. Поскольку линейная скорость кровотока снижается при ишемии и венозной гиперемии, то и вторичный стаз может быть по природе соответственно **ишемическим** или **застойным**. Остановка кровотока провоцирует агрегацию форменных элементов крови, что делает стаз необратимым.

Патогенез стаза.

Патогенез истинного капиллярного стаза.

При истинном стазе замедление и остановка кровотока являются последствиями повышения сопротивления току крови внутри сосуда. Сопротивление возрастает в результате локального повышения вязкости крови.

Механизмы повышения вязкости при истинном стазе:

- Увеличение концентрации эритроцитов в циркулирующей крови при повышении гематокрита.
- Сгущение крови при увеличении выхода жидкости из сосуда в ткань.
- Нарушение деформируемости эритроцитов, которая определяется изменениями взаимодействия мембраны эритроцита с мембранными белками цитоскелета (спектрин), как это бывает при эритроцитарных мембранопатиях. К нарушению деформируемости может также приводить действие дефицит АТФ, повышение осмотического давления и др.
- Образование внутри сосуда конгломератов из эритроцитов – так называемый сладж (в переводе с английского – «sludge» обозначает «ил»).

Эритроциты слипаясь, образуют «монетные столбики», которые в итоге закупоривают сосуд. Нередко в состав агрегатов входят лейкоциты и тромбоциты (особенно при экспрессии на их поверхности молекул адгезии).

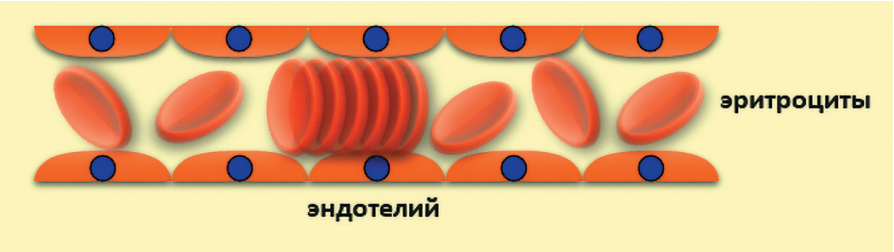

Рисунок 43 Сладж

Причины сладжа:

- При повреждении стенки капилляров происходит потеря жидкости и низкомолекулярных белков. Возрастает относительная концентрация высокомолекулярных белков (глобулины, фибриноген), которые оседают на мембране эритроцитов, что приводит к снижению потенциала на поверхности плазматической мембраны.
- Действие веществ, способствующих агрегации форменных элементов крови — тромбоксана А2, кининов, гистамина, простагландинов и др.;
- Уменьшение величины поверхностного заряда мембран эритроцитов в результате избытка катионов, освобождающихся при повреждении клеток.

Патогенез вторичного стаза.

При вторичном стазе происходит снижение скорости кровотока по микрососудам либо в результате затруднения оттока по венам (венозная гиперемия), либо в результате ограничения притока крови по артериям (ишемия). В обоих случаях снижается разница гидростатического давления на концах капилляров, что и замедляет кровоток. При этом, по мере прогрессирования снижения разницы гидростатического давления в капилляре происходит престатическое изменение движения крови. **Престаз** сначала проявится толчкообразным движением крови в микрососудах, когда наблюдаются периоды замедления и остановки кровотока в фазу диастолы сердца, затем маятникообразным, поскольку ток крови меняется с ортоградного на ретроградный в фазу диастолы

и с ретроградного на ортоградный в фазу систолы. Прогрессирование падения скорости кровотока сопровождается агрегацией эритроцитов и развитием вторичного стаза.

Значение стаза определяется его локализацией, выраженностью, скоростью развития и обратимостью. Необратимые нарушения микроциркуляции при длительном стазе становятся причиной развития местной гемодинамической гипоксии и связанными с ней дистрофии и некроза тканей. Особенно опасен стаз, развивающийся в ткани мозга, сердца, почек.

Тромбоз

ТРОМБОЗ – прижизненное свертывание крови в просвете сосуда или в полости сердца

Образование тромбов в местах повреждения сосудов является важнейшим механизмом, предотвращающим потерю крови. В то же время, тромбы, образовавшиеся в кровеносном сосуде при достаточно большом размере способны перекрывать его просвет и нарушать циркуляцию крови, а их фрагменты (**тромбоэмболы**), оторвавшись от тела тромба, перемещаться с током крови и также нарушать кровообращение в артериях. В процессе образования тромбов принимают участие механизмы, связанные со стенкой сосуда, тромбоцитами и системой свертывания.

Образовавшийся при свертывании крови тромб имеет шероховатую поверхность и прикреплён к стенке. В его структуре выделяют **головку** (участок прикрепления к стенке сосуда), тело и хвост. Как правило именно часть хвоста, оторвавшись, может перемещаться с током крови – то есть становится тромбоэмболом.

Причины тромбоза.

В качестве причин тромбоза могут выступать как общие, так и местные факторы.

К общим факторам можно отнести повышение вязкости крови и патологию тромбоцитов (увеличение их количества в крови – тромбоцитоз и нарушение их функции – повышение адгезивности и агрегации), а также нарушение баланса между свёртывающей и противосвёртывающей системами крови (гиперпродукция факторов свертывания, нарушение их чувствительности к антикоагулянтам, нарушение фибринолиза). Местными факторами могут являться повреждения сосудистой стенки (аутоиммунные, аллергические, инфекционные, атеросклероз и др.).

К местным факторам относятся: **повреждение интимы сосуда или эндокарда** (атеросклероз, васкулиты, эндокардит); **замедление кровотока** (например, при венозной гиперемии); **нарушение ламинарности** тока крови и возникновение турбулентности при расширении (аневризмах) сосудистой стенки, в местах образования тромбов и атеросклеротических бляшек.

Механизмы тромбоза

Тромбы образуются как при повреждении стенки сосуда в результате активации процессов свертывания крови по внешнему пути, так и без нарушения целостности сосудистой стенки в результате активации процессов свертывания крови по внутреннему пути.

Основу состава тромба составляют агрегированные тромбоциты и нити фибрина. Кроме этого в состав тромба входят лейкоциты и эритроциты. Цвет тромба зависит от его состава – в **красном** тромбе содержится большое количество эритроцитов, в **белом** тромбе, напротив преобладают тромбоциты и лейкоциты и содержится лишь небольшое количество эритроцитов. Нередко образуется **смешанный** или слоистый тромб, в котором чередуются белые и красные участки. Количество эритроцитов в тромбе в свою очередь зависит от скорости кровотока (в венах, где кровь течет медленнее, тромбы обычно красные, в артериях – чаще белые).

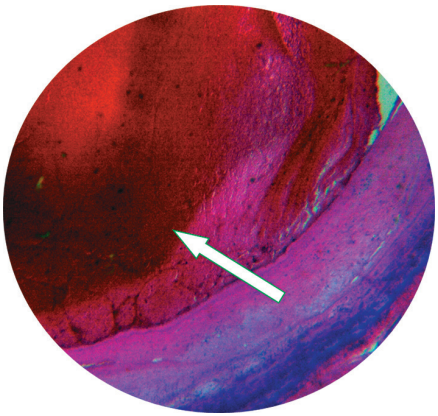

Рисунок 44 Красный тромб (указан стрелкой)

Поскольку образовавшийся в сосуде тромб препятствует движению крови, тромбоз артерий является одной из причин острой ишемии, а тромбоз вен – причиной венозной гиперемии. Выраженность гипоксического поражения ткани при тромбозе зависит от калибра сосуда, где образовался тромб, размера тромба и его отношения к просвету сосуда.

По величине тромба их принято разделять на **макротромбы** (тромбы, образующиеся обычно в крупных и средних сосудах) и **микротормбы** (тромбы в сосудах микроциркуляторного русла), например, образующиеся при ДВС-синдроме.

По отношению к просвету сосуда различают:

- **Пристеночный** тромб (существенно не перекрывает просвет сосуда)
- **Стенозирующий** тромб (частично перекрывает сосудистый просвет – на 75% и более)
- **Обтурирующий** тромб (полностью перекрывает просвет сосуда)
- **Аксиальный** (тромб с развитым хвостом)

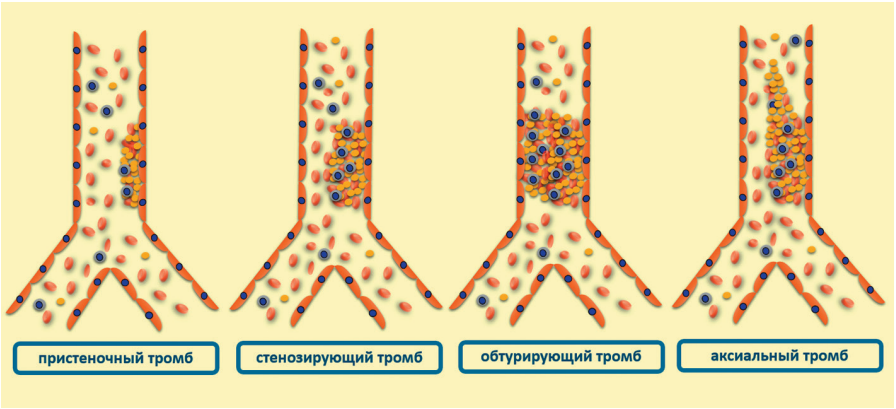

Рисунок 45 Виды тромбов по отношению к просвету сосуда

Исходы тромбоза

К благоприятным исходам тромбоза относят восстановление кровообращения в результате **асептического аутолиза** тромба (при активации противосвертывающей системы или терапии тромболитиками).

К неблагоприятным исходам тромбоза относя стойкое нарушение кровообращения в результате **организации** тромба (замещение тромба соединительной тканью – фиброз), отрыв участка тромба с образованием **тромбоэмбола** и последующего острого нарушения кровообращения и **септический лизис** тромба или расплавление тромба под действием ферментов размножающихся в нём микроорганизмов на фоне сепсиса.

Эмболия

ЭМБОЛИЯ – движение в кровотоке частиц, способных закупорить артерии

Эмболия приводит к развитию острой ишемии вследствие закупорки инородными частицами артериальных сосудов.

Причины эмболии.

По происхождению эмболии бывают:

- Тромбоэмболия, когда отрываются части тромбов и превращаются в эмболы.
- Жировая эмболия. Капли жира могут попадать в сосудистое русло при обширных травмах, когда происходит размозжение жировой клетчатки, или переломах трубчатых костей.
- Воздушная эмболия может быть следствием попадания воздуха в вены при травмах или в процессе инъекций.
- Газовая эмболия, например, эмболия пузырьками азота при декомпрессии, которая может сопровождать кессонную болезнь или высотную болезнь при разгерметизации летательных аппаратов на большой высоте.
- Тканевая эмболия при травмах.
- Опухолевая эмболия при активном метастазировании злокачественных опухолей.
- Эмболия инородными телами.
- Эмболия амниотической жидкостью.

Патогенез эмболии.

В патогенезе эмболии существенно важным является место образования или попадания в сосудистое русло эмбола и пути дальнейшего его распространения в кровотоке. Это определяет в каком органе или участке ткани произойдет закупорка артерии эмболом и возникнет острая ишемия. По направлению движения эмбола можно выделить следующие виды эмболии:

- **Ортоградная** эмболия характеризуется движением эмбола по току крови. Например, тромбоэмболы, образовавшиеся в венах голени с током крови перемещаются во крупным венам большого круга, минуют сердце и в итоге закупоривают артерии легких. При возникновении тромбоэмболов в венах легких или при отрыве от тромбов, образовавшихся на клапанах левого сердца (митральный, аортальный), они попадают в артерии большого круга кровообращения и закупоривают их. Ортоградная эмболия также подразделяется на **артериальную**, когда эмбол перемещается из левого сердца в артерии большого круга, **лёгочную**, когда из вен большого круга и правого сердца в эмбол движется в артерии лёгких, и **эмболию портальных сосудов** – при перемещении эмбола из ветвей воротной вены в печень.

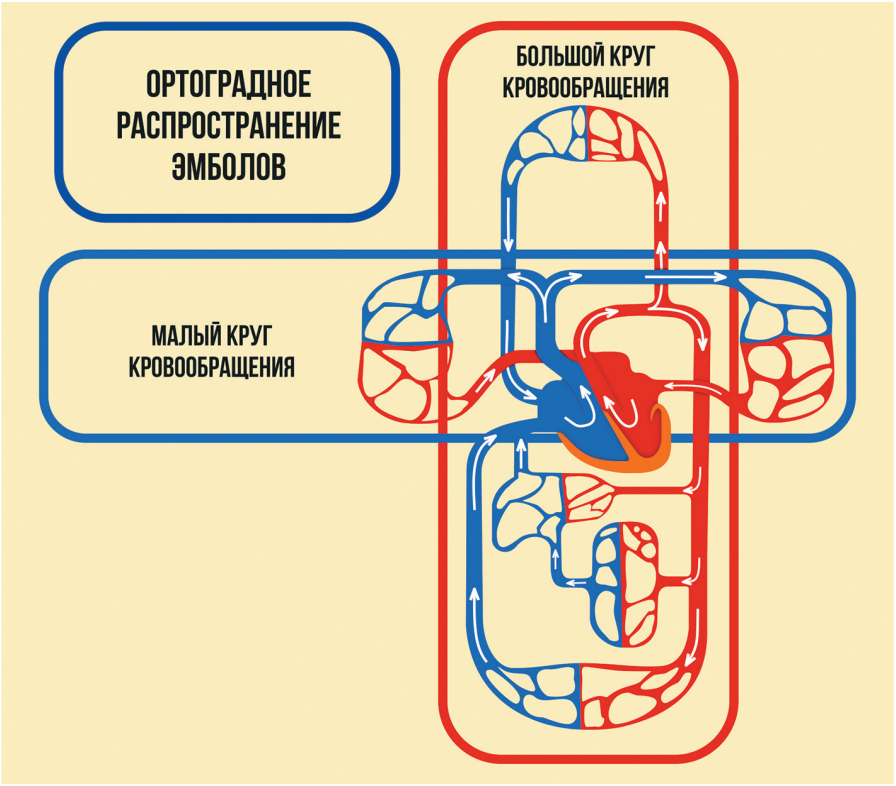

Рисунок 46 Ортоградная эмболия

- **Ретроградная** характеризуется движением эмбола против тока крови. Эта эмболия встречается очень редко. Например, в военно-полевой травме были описаны случаи движения осколка по полым венам против тока крови под действием собственной тяжести.
- **Парадоксальная** развивается при попадании эмбола из вен большого круга в артерии большого круга, минуя лёгкие. Это может происходить при врожденных пороках сердца, например, при нарушении зарастания овального окна перегородки сердца или открытом артериальном (боталловом) протоке – соустье между аортой и легочной артерией, которое существует во время внутриутробного периода развития плода и должно облитерироваться после рождения. Т.е. парадоксальная эмболия становится возможной при аномальном смешении крови двух кругов кровообращения.

Кровотечение (геморрагия)

КРОВОТЕЧЕНИЕ – процесс выхода крови за пределы сосудов

Этиология и патогенез

Кровотечение может возникать по одной из трех причин:

- Кровотечение **при разрыве стенки кровеносного сосуда** (Haemorrhagia per rexin). Примером такого рода кровотечения является разрыв поврежденного на фоне длительной гипертензии сосуда при резком скачке артериального давления (гипертоническом кризе).
- Кровотечение **при разъедании стенки кровеносного сосуда** (Haemorrhagia per diabrosin). Примером такого кровотечения является кровотечение из язвенной ниши при язвенной болезни желудка, когда разъедание ткани слизистой желудочным соком и в том числе разъедание стенок кровеносных сосудов, находящихся в этом участке ткани.
- Диапедезное кровотечение (Haemorrhagia per diapedesin) возникает в микрососудах **при резком повышении проницаемости сосудистой стенки**. Такие кровотечения еще называют мелкоточечными, они небольшие и обычно множественные.

В случае если кровотечение осуществляется во внешнюю среду оно называется **наружным**, а когда кровотечение осуществляется в замкнутые полости оно называется **внутренним**.

Значение кровотечения определяется объемом потерянной крови. В связи с эти выделяют четыре степени тяжести (класса) кровотечения: I степени – лёгкое (до 15% потери объема крови), II степени (среднее – 15-20% и тяжёлое – 20-30%), III степени (массивное – 30-40%), IV степени (угрожающее жизни – более 40%). Потеря 60% и более крови несовместима с жизнью. Объем кровепотери в свою очередь определяется источником кровотечения (из каких сосудов какого органа или ткани осуществляется кровотечение) и темпов его развития (**острое, хроническое**). По источнику кровотечение бывает **артериальное** (кровь алая, бьёт пульсирующей струёй) – наиболее опасно, **венозное** (кровь темного цвета течёт непрерывно), **капиллярное** (слабое, поверхностное), **паренхиматозное** (обильно кровоточит вся поверхность органа) и **смешанное**.

К случаям *наружного кровотечения* относятся: носовое кровотечение или **эпистаксис** (epistaxis); **лёгочное кровотечение** (haemoptoe); **рвота кровью** при желудочных и пищеводных кровотечениях (haematemesis);

кровь алого цвета в кале при кровотечениях из нижних отделов кишечника; «дёгтеобразный стул» или **мелена** (melena) при кровотечениях из желудка и верхних отделов кишечника; маточное кровотечение вне менструального цикла или **метроррагия** (metrorrhagia); кровь в моче или **гематурия** (haematuria).

К *внутреннему кровотечению* относятся полостные кровотечения: в полость перикарда (**гемоперикард**); в плевральную полость (**гемоторакс**); в желудочки мозга (**гемоцефалия**); в брюшинную полость (**гемоперитонеум**); в полость суставов (**гемартроз**). Полостное кровотечение приводит к накоплению крови в полости, то есть к соответствующему полостному кровоизлиянию.

Кровоизлияние

КРОВОИЗЛИЯНИЕ – скопление крови в ткани или полости

Скопление в ткани крови может проявляться по-разному, это может быть локальное скопление сопровождающееся нарушением целостности ткани образованием в ней полости, заполненной кровью или **гематома** или диффузное пропитывание кровью ткани с сохранением тканевой структуры – **геморрагическая инфильтрация**.

По выраженности в покровных тканях кровоизлияние может проявляться как **кровоподтёк** (суффузия) в виде значительного плоского кровоизлияния в коже или слизистых оболочках, а может проявляться как небольшое плоское кровоизлияние (до 2 см) – **экхимоз**. Также в коже, слизистых, серозных оболочках можно наблюдать точечные кровоизлияния или **петехии**. Множественные петехии, сливающиеся между собой принято называть геморрагической пурпурой (purpura haemorrhagica).

В очаге кровоизлияния нарушается подвижность тканевой жидкости, что приводит к гипоксическому повреждению тканевых клеток. Особенно чувствительны к повреждению при кровоизлияниях ткани мозга.

ПАТОЛОГИЯ ИММУНИТЕТА. ВОСПАЛЕНИЕ

Изучение воспаления имеет длинную историю. Очевидно, в силу выраженности симптомов воспаления, и прежде всего сопровождающей его боли, с момента появления целителей им приходилось иметь дело с воспалением в ходе своей практики. В европейской традиции принято приводить в качестве первых описаний воспаления высказывания, приписываемые Гиппократу (около 460 г. до н. э. – около 370 г. до н.э.) в сборнике медицинских трактатов, получивших название Гиппократов корпус.

Позднее Авл Корнелий Цельс (ок. 25 г. до н. э. – около 50 г. н.э.) впервые систематизировал внешние симптомы воспаления, а именно:

- повышение температуры (calor)
- покраснение (rubor)
- припухлость (tumor)
- боль (dolor)

Дополнил эти симптомы Клавдий Гален (130—200 гг. н. э.), добавив к четырем признакам Цельса пятый внешний признак воспаления:

- нарушение функции (functio laesa)

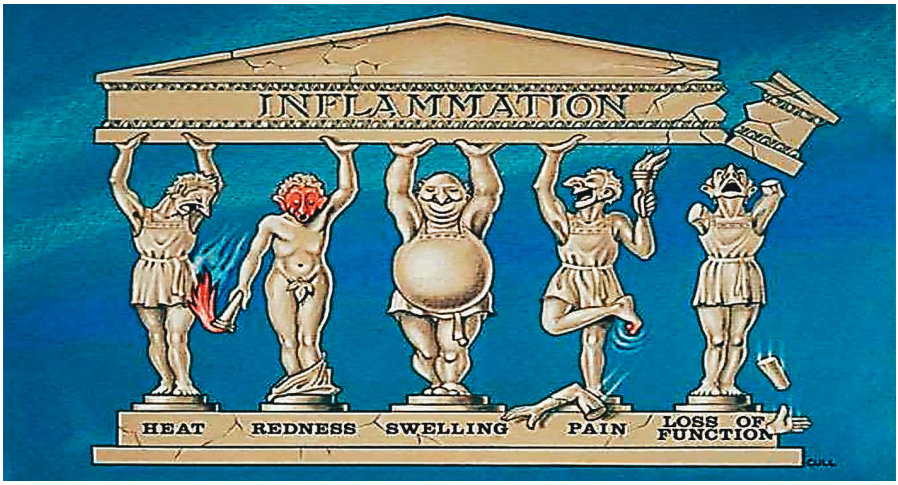

Рисунок 47 Карикатура P. Cull, иллюстрирующая внешние признаки воспаления

С современных позиций становится ясно происхождение этих признаков:

Жар (повышение температуры) – это следствие артериальной гипе-

ремии и отчасти интенсификации обмена веществ в очаге воспаления.

Покраснение является следствием гиперемии, необходимой для обеспечения проникновения в зону повреждения клеток и медиаторов.

Припухлость – следствие экссудации, то есть выпота жидкости из сосудов в ткань в очаге воспаления.

Боль – следствие раздражения болевых рецепторов при отеке и в результате действия образующихся при воспалении химически-активных веществ (например – кининов).

После изобретения микроскопа и открытия окружающего человека микромира в XVIII веке пришло понимание возможной связи проявлений воспаления с воздействием микроорганизмов.

И наконец, в XIX веке возникло предположение о приспособительном значении воспаления. Впервые мысль о том, что воспаление не является исключительно проявлением повреждения, а несет в себе черты приспособительного процесса высказал Рудольф Вирхов (1821 г.– 1902 г.) в своем труде «Целлюлярная патология» в 1858 г. Эта мысль была блестяще подкреплена описанием конкретных защитных механизмов фагоцитоза Ильей Ильичом Мечниковым (1845 г. – 1916 г.) в его фагоцитарной теории воспаления, основы которой он изложил в 1882 г. Примерно в те же годы появляется теория гуморального иммунитета Пауля Эрлиха (1854 г. – 1915 г.), казалось бы, противоречащая взглядам Мечникова. Однако позже стало ясно, что теории Мечникова и Эрлиха отражают всего лишь разные проявления иммунитета. Признанием вклада обоих исследователей в учение об иммунитете явилась Нобелевская премия 1908 г., присужденная И.И. Мечникову и П. Эрлиху совместно.

Начиная с этого времени учение о воспалении и учение об иммунитете развивались в тесной связи друг с другом, что отмечал еще в 1928 г. Ипполит Васильевич Давыдовский (1887 г. – 1968 г.).

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВОСПАЛЕНИЯ

ТРАДИЦИОННО ВОСПАЛЕНИЕ ОПРЕДЕЛЯЮТ КАК эволюционно выработанный сложный типовой патологический процесс, характеризующийся альтерацией (повреждением), сосудистой реакцией, экссудацией (воспалительным выпотом), эмиграцией и клеточной пролиферацией.

Фактически это определение отражает те внешние (морфологические и клинические) изменения, которые можно наблюдать в очаге воспаления в ткани.

Тем не менее, важно понять, каким образом этот защитный процесс соотносится с иммунитетом, который в свою очередь также является защитным механизмом.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ИММУНИТЕТА (по Р.В. Петрову)

ИММУНИТЕТ - это защитный механизм, основным назначением которого является сохранение постоянства внутренней среды организма, его защита от появления генетически чужеродной информации (антигена).

Организм человека по-разному защищается от болезнетворных агентов. Это может быть защита с помощью барьеров – механических (кожа, слизистые) или химических (лизоцим в слезной жидкости и слюне, кислое содержимое желудка). Но и во внутренней среде организма присутствуют клетки и молекулы, которые специализируются на выполнении защитной функции, т.е. являются эффекторами иммунитета.

Что делают эти эффекторы? Во-первых, в иммунном ответе необходимо распознать чужеродный агент, и, во-вторых, распознав его – уничтожить или хотя бы вывести за пределы организма или отграничиться от него, что и составляет суть эффекторных проявлений иммунных реакций. При этом, иммунные реакции могут протекать в физиологических условиях, незаметно, как это происходит, когда иммунные механизмы препятствуют размножению условно-патогенной флоры или уничтожают мутировавшие клетки. Никаких клинически видимых процессов при этом не развивается.

Но совершенно по-другому эффекторные реакции проявляются тогда, когда действие патогена сильно (например, обильное обсеменение раны инфекционным агентом) или он в той или иной мере устойчив к действию иммунных механизмов, то есть возникает ситуация относительной недостаточности резидентной иммунной защиты. В этом случае иммунитету требуется привлечение дополнительного количества иммунных клеток и активация ряда медиаторов, действие которых проявится в изменении морфологических проявлений тканей и клеток, физиологических реакций в очаге. Вот такие эффекторные иммунные реакции сопровождающиеся развитием повреждения в тканях, и составляют суть, того, что принято называть **воспалением**.

Представляется правомерным рассматривать тяжесть развития воспаления как показатель обратно-пропорциональный эффективности иммунного ответа. Эффективный иммунный ответ не требует привлече-

ния больших количеств дополнительных фагоцитов (как мы это видим при гнойном или фибринозном воспалении) и, следовательно, тяжелые формы воспаления является следствием ограниченной эффективности иммунной реакции, порожденной массивностью повреждения (обширные раны, инфицированные раны), устойчивостью патогена к повреждающему действию иммунных механизмов (хронические инфекции) или нарушениями в самих иммунных механизмах (иммунодефициты, аллергия, аутоиммунный процесс). Именно в этих случаях становится значимым проявление воспалительной альтерации (повреждения), связанной с действием самих иммунных механизмов.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ВОСПАЛЕНИЯ И ИММУНИТЕТА

ВОСПАЛЕНИЕ - это иммунная реакция, сопровождающаяся повреждением тканей, выраженность которой пропорциональна функциональной недостаточности иммунного ответа.

Таким образом, для того чтобы понять все многообразие клинических проявлений воспаления необходимо рассматривать развитие воспалительной реакции в связи с особенностями механизмов иммунного ответа.

В настоящее время принято выделять две принципиально отличающихся друг от друга и в то же время находящихся в тесной функциональной взаимосвязи группы иммунных механизмов.

Это - **врожденный иммунитет** (палеоиммунитет, неспецифическая защита) и **приобретенный иммунитет** (неоиммунитет, адаптивный иммунитет, специфическая защита).

В механизмах **врожденного иммунитета** основным является исходное присутствие во внутренней среде (еще до встречи с болезнетворными агентами) клеток и молекул, осуществляющих защиту. К таким клеткам можно отнести фагоцитирующие клетки крови и тканей – нейтрофилы, моноциты и тканевые макрофаги (Купферовские клетки печени, синовиальные А-клетки, клетки Лангерганса кожи и др.). В неспецифической защите принимает участие также и широкий спектр молекул или уже присутствующих в биологических жидкостях – их называют плазменные медиаторы (например, комплемент, кинины, белки острой фазы и др.) или выделяемых клетками в момент развития иммунного процесса (цитокины, хемокины и др.), их называют клеточными медиаторами.

Наряду с механизмами неспецифической защиты против любого патогена, внутренняя среда организма защищена и механизмами **приобре-**

тенного иммунитета. Эти механизмы приобретаются **после** контакта с конкретным патогеном, в составе которого имеются молекулы, способные вызвать инициацию иммунного ответа путем взаимодействия с антителами или антиген-распознающими рецепторами Т-лимфоцитов. Эти молекулы обозначают как носитель чужеродной генетической информации или – **антиген**. Действие механизмов приобретенного иммунитета строго избирательно и может распространяться только на тот патоген-носитель антигена, который вызвал иммунный ответ. Такая специфичность ответа обуславливает его гораздо более эффективный и экономный характер в сравнении с ответом в механизмах врожденного иммунитета. Однако, несмотря на то, что механизмы приобретенного иммунитета в эволюции возникают существенно позднее механизмов врожденного последние также сохранились у высших животных. Это обусловлено самим характером механизмов адаптивной защиты, поскольку для распознавания патогена в приобретенном иммунитете требуется предварительный контакт с ним, после которого происходит достаточно длительное формирование (как говорят: «созревание») специфических иммунных механизмов и в течение этого периода организм был бы беззащитен от воздействия патогена в отсутствии механизмов врожденного иммунитета.

ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ защищает при первом контакте с патогеном

ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ сменяет врожденный иммунный ответ и защищает при последующих контактах с этим же патогеном

ВОСПАЛЕНИЕ В РЕАКЦИЯХ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА.

Реакции врожденного иммунитета в клинике манифестируются так называемым **неспецифическим** («банальным»/«неиммунным») **воспалением**, сопровождающимся той или иной степенью повреждения тканей (**воспалительная альтерация**).

Основными эффекторными клетками врожденного иммунитета являются нейтрофилы и макрофаги (мобильные, тканевые, дендритные клетки). Однако роль этих клеток в иммунном ответе существенно различается. Время созревания нейтрофилов в костном мозге составляет 8-14 дней, после чего они в количестве 10^{11} зрелыми выходят в кровь (и в дальнейшем не делятся). При инфекциях количество образующихся нейтрофилов возрастает в 10-20 раз. В крови клетки циркулируют несколько часов, после чего выходят в ткани (в очаг воспаления) и там активируются (всего один раз) после чего погибают. Старые нейтрофилы подвергаются апоптозу в легких.

Совершенно другая судьба макрофагов моноцитарного происхождения. Из костного мозга моноциты поступают в кровь, где циркулируют около 3 суток и мигрируют в ткани, где и созревают либо в мобильные тканевые макрофаги, либо в тканеспецифичные макрофаги (альвеолярные, купферовские, лангерганса..). Макрофаги могут присутствовать в ткани длительное время и если нейтрофилы после активации и фагоцитоза вскоре погибают (это своеобразные одноразовые клетки), то макрофаги могут быть многократно активированы, что основано на их способности секретировать белок.

Такая очевидная разница обусловлена тем, что нейтрофилы – клетки, выполняющие по преимуществу эффекторную функцию, то есть они, попадая в очаг повреждения, осуществляют прежде всего киллинг и резорбцию патогена (фагоцитозом, секрецией во внеклеточную среду эффекторных молекул). А макрофаги, способные, как и нейтрофилы, выполнять эффекторную функцию, наряду с этим являются важнейшими регуляторными клетками, осуществляющими секрецию целого ряда цитокинов и хемокинов, определяющих развитие основных реакций в ответ на повреждение.

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИЙ ФАГОЦИТОВ В ВОСПАЛЕНИИ

Нейтрофилы – прежде всего эффекторные клетки,
Макрофаги – в значительной мере регуляторные клетки

Перечень реакций, регулируемых макрофагами обширен:

- **реакции врожденного иммунного ответа (неспецифическое воспаление),** в том числе:
  - развитие воспалительной сосудистой реакции опосредуется секретируемыми макрофагами регуляторами, например: IL-1, простагландинами, лейкотриенами, тромбоксаном
  - макрофаги секретируют факторы, регулирующие хемотаксис фагоцитов, например, хемокины CXCL7, CXCL8
  - макрофаги усиливают эффекторный потенциал фагоцитов в очаге воспаления способствуя активации секреции ряда эффекторных молекул (например, с помощью CXCL4), активации плазменных медиаторов (например, протеиназы фагоцитов активируют XII фактор свертывания и образование активных кининов)
  - макрофаги из очага воспаления регулируют усиление образования лейкоцитов в костном мозге, секретируя ряд колониестимулирующих факторов (например, GCSF – гранулоцитарный

колониестимулирующий фактор)

- **реакции приобретенного иммунного ответа** (опосредуются в том числе интерлейкинами, синтезируемыми макрофагами (например, IL-1, IL-6 и др.); участием специализированных макрофагов – дендритных клеток в процессах презентации антигена Т-лимфоцитам хелперам (CD4+клеткам)) и т.д.
- **лихорадка** (развивается в результате действия секретируемых макрофагами IL-1, IL-6, TNFα в качестве вторичных эндогенных пирогенов)
- **регенерация поврежденной ткани** (макрофаги секретирует участвующие в регуляции регенерации тканей ангиобластный фактор, фибробластный фактор, хемокины CXCL4, CXCL8, CXCL10)

Помимо регуляторной, макрофаги выполняют также важную для развития воспаления секреторную функцию, образуя плазменные медиаторы:

- факторы комплемента (C1-9, B, D, пропердин)
- лизоцим
- фибронектин
- способствуют (посредством действия IL-1) секреции гепатоцитами белков острой фазы

Макрофаги играют значительную роль в регуляции состава соединительной ткани и опорных волокон (коллагеназы, эластазы, гидролазы, гиалуронидазы, гликозидазы и их ингибиторы).

Распознавание патогена в реакциях врожденного иммунитета

Резидентные макрофаги, присутствующие в ткани – именно те клетки, с которыми сталкивается патоген (например, бактерии), попадая в ткань. Макрофаги взаимодействуют с патогеном и распознают его. Это распознавание происходит в частности с помощью рецепторов, которые были описаны сравнительно недавно. Дело в том, что в отличие от приобретенного иммунитета, механизмы которого распознают уникальный маркер патогена – антиген, система врожденного иммунитета распознает часто повторяющиеся и неизменные у разных патогенов высоко консервативные молекулярные структуры. Эти структуры приобрели название «патоген-ассоциированные молекулярные образы» (**PAMP**, patogen-associated molecular patterns). В ряду таких молекул можно отметить бактериальный липополисахарид (LPS), маркирующий грам-отрицательные бактерии, липотейхоевые кислоты, маркирующие грам-положительные бактерии, CpG мотивы бактериальной и вирусной ДНК, пептидогликаны

грам-отрицательных и грам-положительных бактерий, бактериальные липопротеины, маннаны, вирусные РНК и целый ряд других.

Рецепторы клеток, участвующих в патогенезе врожденного иммунитета, способные взаимодействовать с такими молекулярными структурами, получили название **«образраспознающих рецепторов»**. Среди этих рецепторов центральное место занимают Toll-like рецепторы (TLR). **TLR** представляют из себя трансмембранные гликопротеиды, обогащенные лейцином (LRR мотивы). Эти рецепторы в активной зоне образуют форму подковы, где и фиксируются определенные типы консервативных молекул патогена. Сегодня известно 13 типов таких рецепторов (10 у человека), часть из которых расположена на поверхности ряда клеток, в том числе макрофагов, В-лимфоцитов и дендритных клеток: TLR1,2,4,5,6, а часть – внутри клеток (на эндосомах и эндоплазматическом ретикулуме): TLR7,8,9. В результате узнавания патогена с участием этих рецепторов происходит активация макрофагов. Активированные макрофаги поглощают и переваривают патоген, очищая от него и от продуктов повреждения и распада ткань. Одновременно макрофаги секретируют целый ряд цитокинов.

Передача сигнала TLR может идти двумя путями. Первый путь (все TLR человека кроме 3) индуцирует рекрутирование адапторного белка MyD88

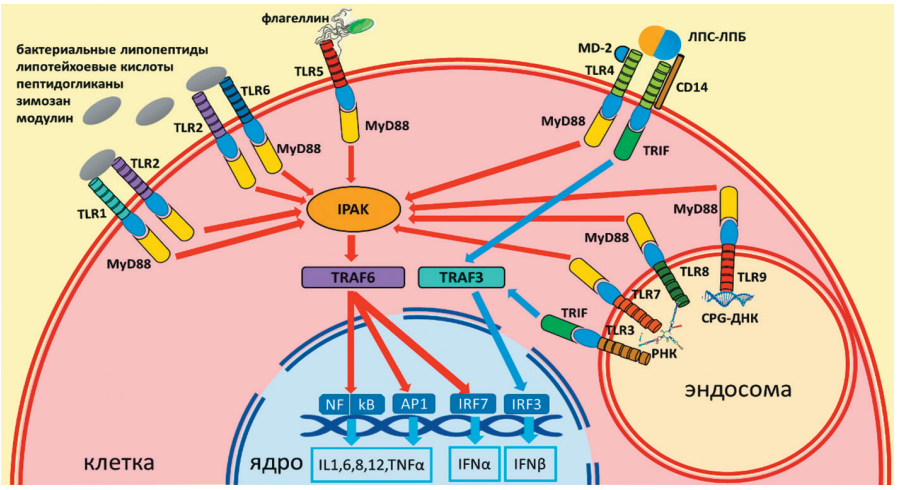

Рисунок 48 TLR-опосредованная активация клетки. На рисунке: AP-1 – активирующий белок-1; TRAF3/6 – фактор, ассоциированный с рецептором TNF 3/6; IRAK– киназа, связанная с рецептором IL-1; IRF3/7 – транскрипционный фактор 3/7; MD-2 – лимфоцитарный антиген 96; MyD8 – фактор дифференцировки миелоида 88; NF-кВ – ядерный фактор-кВ

(фактор дифференцировки миелоида 88) и последовательную активацию сигнальных молекул, таких как IRAK (киназа, связанная с рецептором IL-1) и TRAF6 (фактор, ассоциированный с рецептором TNF). Это приводит к активации и переносу в ядро, факторов транскрипции AP-1 (активирующий белок-1) и NF-κB (ядерный фактор-κB), где они индуцируют экспрессию генов цитокинов, таких как IL-1β, IL-6, IL-12, TNFα. А также активируется фактор транскрипции IRF7, который запускает экспрессию генов IFNα. Второй путь (TLR3, TLR4) опосредуется через адапторный белок TRIF с последующей активацией TRAF3. В результате фактор транскрипции IRF3 активируется и переносится в ядро, где индуцирует экспрессию генов IFNβ.

Помимо PAMP, лигандами для образ-распознающих рецепторов выступают также целый ряд молекул, образовавшихся в организме при повреждении тканей и не апоптотической гибели клеток. Это – так называемые молекулярные фрагменты, ассоциированные с повреждениями – **DAMP** (damage-associated molecular patterns). В качестве таких активаторов рецепторов врожденного иммунитета могут выступать: белки теплового шока, белок хроматина HMGB1, фрагменты ДНК погибших клеток, фрагменты гиалуроновой кислоты и др.

РАСПОЗНАВАНИЕ ПАТОГЕНА В РЕАКЦИЯХ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА

В основе распознавания лежит взаимодействие образ-распознающих рецепторов (TLR, NOD и др.) с патогенными молекулярными образами – консервативными молекулами экзогенного (ЛПС, маннаны, флагеллин, тейхоевые кислоты, ДНК, РНК и др.) и эндогенного (фрагменты гиалуроновой кислоты, фрагменты ДНК, белки теплового шока и др.) происхождения

В случае, когда нагрузка патогеном избыточна (например, при бактериальном обсеменении слишком много бактерий попало в ткань), начинает сказываться действие цитокинов, секретируемых клетками и прежде всего макрофагами, после активации с участием образ-распознающих рецепторов, накапливающихся в очаге повреждения. И тогда развиваются целый ряд реакций, направленных на уничтожение/выведение патогена, в ответ на повреждение, которые и представляют из себя воспаление.

Патогенез воспаления, сопровождающего реакции врожденного иммунитета

В случае массированного повреждения (например, при значительном обсеменении ткани возбудителем инфекционного процесса) активированные в очаге повреждения иммунокомпетентные клетки и прежде всего макрофаги

вырабатывают ряд цитокинов и хемокинов, регулирующих ход воспаления.

В механизмах неспецифического воспаления можно выделить несколько ключевых событий, каждое из которых регулируется макрофагами из очага повреждения:

- Увеличение содержания лейкоцитов в крови (лейкоцитоз) и активация плазменных медиаторов
- Усиление перфузии крови в участке ткани, где реализуется воспаление (сосудистая реакция)
- Выход плазменных медиаторов в ткань в очаге воспаления вместе с воспалительным выпотом (экссудация)
- Выход дополнительных лейкоцитов в ткань в очаге воспаления (эмиграция)
- Направленное продвижение лейкоцитов к центру участка ткани, где осуществляется воспаление (хемотаксис)
- Активация эффекторной функции лейкоцитов и плазменных медиаторов в очаге воспаления

Лейкоцитоз.

Под действием колониестимулирующих факторов и интерлейкинов, вырабатываемых макрофагами в очаге воспаления (например, GCSF; IL-20) в костном мозге усиливается образование дополнительных фа-

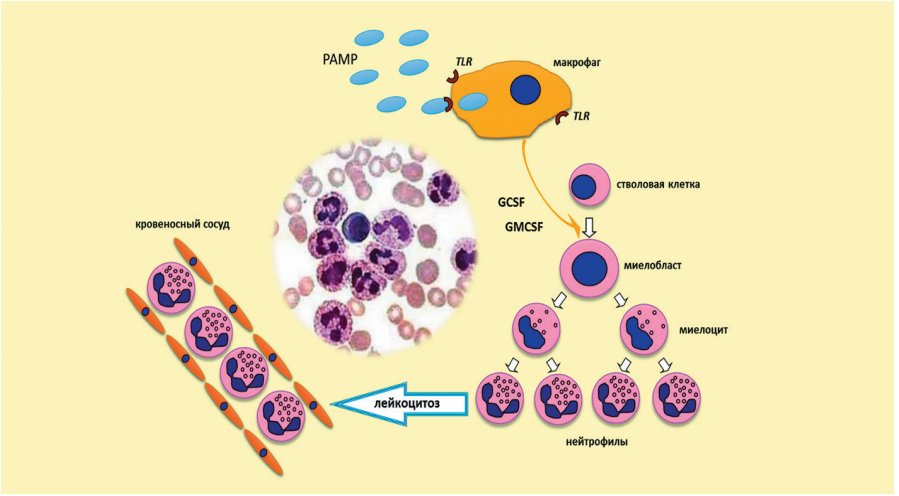

Рисунок 49 Лейкоцитоз при воспалении. На рисунке: GCSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GMCSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные образы (паттерны); TLR – toll-подобный рецептор

гоцитов, необходимых в очаге воспаления –прежде всего нейтрофилов.

Нейтрофилы покидают костный мозг и в значительных количествах попадают в циркуляцию. В результате наблюдается нейтрофильный лейкоцитоз, наличие которого является надежным скрининг-показателем активности воспалительного процесса в клинике. Лейкоцитоз, обычно определяют как повышенное количество лейкоцитов (WBC), превышающее 11 000 на мм^3 (11,0 × 10^9 на л) у небеременных взрослых. Патофизиологическое значение лейкоцитоза при воспалении – рекрутировать дополнительные количества фагоцитов, необходимых для элиминации патогена в очаге воспаления.

Сосудистая реакция при воспалении.

Выход из кровяного русла лейкоцитов и плазменных медиаторов, их скопление в очаге воспаления облегчается развитием воспалительной сосудистой реакции. Что это такое?

Еще в конце XIX века Юлиус Фридрих Конгейм (1839 г. – 1884 г.), ассистент и ученик Вирхова описал особое поведение сосудов в очаге воспаления, которое получило название воспалительной сосудистой реакции.

СОСУДИСТАЯ РЕАКЦИЯ ЗАКЛЮЧАЕТСЯ В ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОЙ СМЕНЕ СЛЕДУЮЩИХ ФАЗ:

- ***Кратковременный сосудистый спазм***
- ***Артериальная гиперемия***
- ***Венозная гиперемия***
- ***Стаз***

Кратковременный спазм, который традиционно расценивается как необязательная стадия сосудистой реакции, выражен не во всех тканях и наблюдается лишь в тканях паренхиматозных органов (обладающих богатым кровоснабжением). По механизму кратковременный спазм является результатом рефлекторного сужения сосудов. Он длится не более нескольких минут после начала повреждения. Патогенетически эти изменения сосудистой стенки не связаны собственно с развитием иммунного ответа, спазм предохраняет ткани с развитым кровоснабжением от чрезмерной потери крови при травме до момента полноценного включения системы свертывания.

Артериальная гиперемия обусловлена расширением стенки приносящих сосудов (артериол и мелких артерий) под действием ряда медиаторов (гистамин, кинины, ПГ, АХ и др.), воздействующих на гладкие

мышцы сосудистой стенки. Длительность этой фазы в эксперименте достигает 20 - 30 минут. При этом увеличивается перфузия кровью участка ткани, где развивается воспаление, вследствие роста гидростатического давления усиливается интенсивность фильтрации жидкости в ткань. Это является одним из патогенетических механизмов **экссудации**. Кроме того, действие тех же медиаторов на рецепторы эндотелиальных клеток приводит к увеличению межэндотелиальных щелей и росту сосудистой проницаемости прежде всего для белков (еще один механизм *экссудации*).

ЗНАЧЕНИЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРЕМИИ:

- ***Концентрация крови в очаге воспаления (увеличение перфузии кровью ткани)***
- ***Развитие экссудации (увеличение давления в капиллярах, увеличение проницаемости сосудистой стенки)***

Рост сосудистой проницаемости способствует попаданию в очаг воспаления ряда плазменных медиаторов (комплемент, кинины и др.), необходимых для реализации полноценного воспалительного ответа. В реакциях адаптивного иммунитета повышение проницаемости сосудистой стенки способствует также накоплению в очаге иммунной реакции иммуноглобулинов (гамма-глобулинов плазмы). В силу этого экссудат по составу отличается от отечной жидкости (транссудат), поскольку содержит большое количество белков.

ОСНОВНОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭКССУДАЦИИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ – накопление в очаге плазменных медиаторов и гамма-глобулинов

Кроме того, увеличение проницаемости сосудистой стенки облегчает выход лейкоцитов за пределы сосудистого русла (эмиграция), а в ряде случаев, когда проницаемость резко повышена, приводит и к выходу в ткань эритроцитов, тогда говорят о геморрагическом воспалении).

Венозная гиперемия в эксперименте сменяет стадию артериальной гиперемии уже через 20-30 минут. Венозная гиперемия сопровождает весь ход воспаления и через 3-4 часа может завершиться полной остановкой кровотока т.е. **стазом**. Венозная гиперемия сама по себе, имея ведущим звеном в патогенезе гипоксию, повреждает ткань в очаге воспаления, то есть вносит существенный вклад в **воспалительную альтерацию**. Почему в таком случае венозная гиперемия всегда сопровождает воспаление? В чем ее приспособительное значение? Дело в том, что основной причиной возникновения венозной гиперемии при воспалении

является так называемый «феномен краевого стояния» лейкоцитов, или адгезия нейтрофильных лейкоцитов к внутренней части стенки посткапилляров. Этот процесс обуславливает возникновение препятствия к оттоку крови из капилляров и возникновение венозной гиперемии. Способствует венозной гиперемии также возникновение микротромбов в сосудистом русле, повышение вязкости крови в результате экссудации (что снижает линейную скорость кровотока, а также сдавлением венул и мелких вен экссудатом при его накоплении в очаге воспаления.

В свою очередь краевое стояние лейкоцитов является необходимым условием **эмиграции** или выхода нейтрофильных лейкоцитов из сосудистого русла в ткань. Именно во время венозной гиперемии НФ осуществляют процесс выхода из кровеносного сосуда в ткань.

ВЕНОЗНАЯ ГИПЕРЕМИЯ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ – неизбежное побочное следствие эмиграции лейкоцитов

Эмиграция лейкоцитов является активным, регулируемым процессом. Этот процесс вызывается и действием на сами нейтрофилы и эндотелиоциты сосудистого русла в очаге воспаления ряда цитокинов, в том числе и прежде всего вырабатываемых макрофагами (например IL-1,

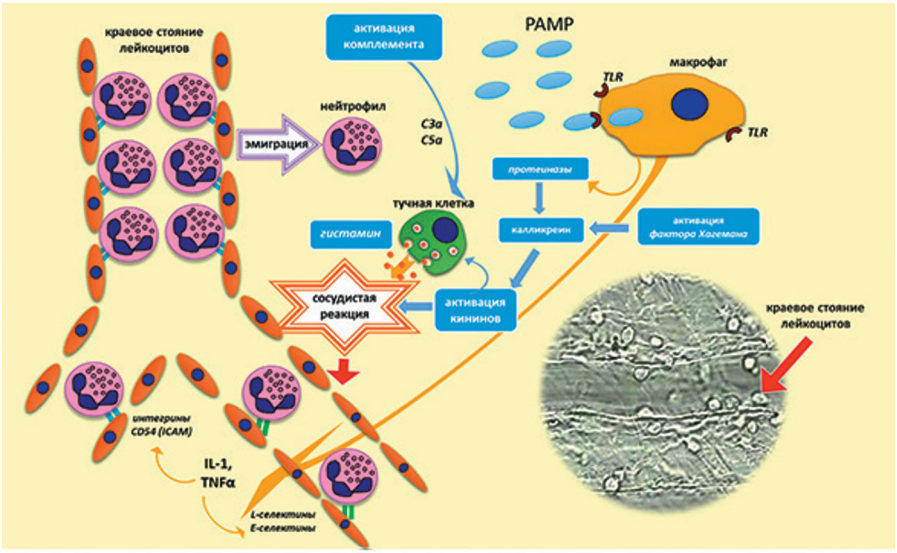

Рисунок 50 Механизмы эмиграции лейкоцитов при воспалении. На рисунке: IL-1 – интерлейкин 1; PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные образы (паттерны); TLR – toll-подобный рецептор; TNFα - фактор некроза опухоли а

TNFα), что приводит к экспрессии на их поверхности молекул адгезии. Молекулы адгезии (селектины, интегрины) опосредуют взаимодействие нейтрофилов и эндотелиоцитов, прилипание лейкоцитов к эндотелию, то есть собственно «краевое стояние».

В ОСНОВЕ МЕХАНИЗМА ЭМИГРАЦИИ ЛЕЙКОЦИТОВ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ – их взаимодействие с эндотелием с участием молекул адгезии

Выделяют несколько типов молекул адгезии. Наиболее значимыми являются селектины и интегрины. Взаимодействие, опосредуемое **селектинами** (L-селектины, экспрессирующиеся на поверхности лейкоцитов и E-селектины, экспрессирующиеся на поверхности эндотелия), формирует непрочные связи нейтрофилов с эндотелием, результатом чего является задержка и перекатывание нейтрофилов по поверхности эндотелия (rolling). Взаимодействие с участием **интегринов** (CD11/18, экспрессирующихся на поверхности лейкоцитов и CD54, экспрессирующихся на поверхности эндотелия) опосредует прочный контакт лейкоцита с эндотелием (прилипание к поверхности), его активацию и последующий выход клетки за пределы кровеносного русла.

Хемотаксис и активация лейкоцитов

Хемотаксис, или направленное активное движение клеток, является тем механизмом, благодаря которому нейтрофилы после выхода из сосуда попадают в центр очага повреждения. Для реализации этого механизма необходимо взаимодействие веществ, стимулирующих хемотаксис с поверхностными рецепторами, после чего на том участке мембраны, где произошло такое взаимодействие, начинается формирование псевдоподий. Эти вещества получили название хемотаксинов. В качестве хемотаксинов могут выступать целый ряд факторов, образующихся в очаге воспаления, например, компоненты комплемента - C5a, C3a, [C5b,6,7], хемотаксические пептиды гранул тучных клеток или синтезируемые фагоцитами хемокины: CXCL7, CXCL8.

Под действием хемотаксинов происходит накопление в зоне воспаления нейтрофильных лейкоцитов, последующая активация которых значительно усиливает эффекторную иммунную реакцию. Насколько много будет привлечено в очаг повреждения нейтрофилов, настолько сильно клинико-анатомически будет проявляться воспаление (хорошо известно нарастание количества нейтрофилов в составе экссудата в линейке – серозный, фибринозный, гнойный).

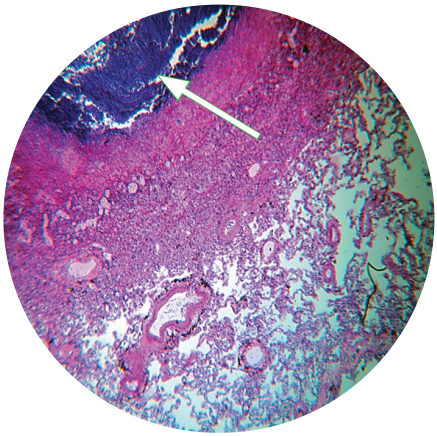

Рисунок 51 Абсцесс легкого. На рисунке стрелкой указана полость абсцесса, заполненная гноем

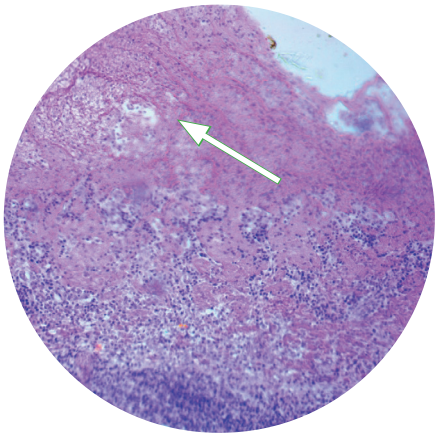

Рисунок 52 Фибринозный перикардит. На рисунке стрелкой указан фибринозный экссудат

Контактируя с патогеном, нейтрофилы активируются и уничтожают патоген, как путем фагоцитоза, так и с помощью экскреции эффекторных молекул во внешнюю среду. Активация фагоцитов также активно регулируется иммунокомпетентными клетками, и, прежде всего, макрофагами, в очаге воспаления. Так, воздействие на нейтрофилы таких регуляторов как IL1, IL8, TNFα, хемокин CXCL4 кратно увеличивает секрецию нейтрофилами эффекторных молекул.

Основой эффекторного потенциала любых фагоцитов являются так называемые активные формы кислорода (супероксидный анион-радикал, гидроксильный радикал, синглетный кислород, перекись водорода, гипогалиды). Именно эти высоко реактивные метаболиты и ответственны за полноценную бактерицидность и цитотоксичность фагоцитов (т.е. макрофагов, нейтрофилов и эозинофилов). На поверхности фагоцита имеется ферментный комплекс, получивший название НАДФН-зависимая оксидаза, который при активации клетки продуцирует супероксидный анион радикал. Этот радикал, дисмутируя в перекись водорода как спонтанно, так и ферментативно (с участием супероксиддисмутазы), в свою очередь, является предшественником всех остальных активных форм. Из них важнейшими эффекторными молекулами, ответственными за бактерицидность и цитотоксичность, являются гидроксильный радикал и гипогалиды. Гидроксильный радикал ($OH^{\cdot}$) образуется в присутствии двухвалентного железа из перекиси водорода в реакции Фентона и из

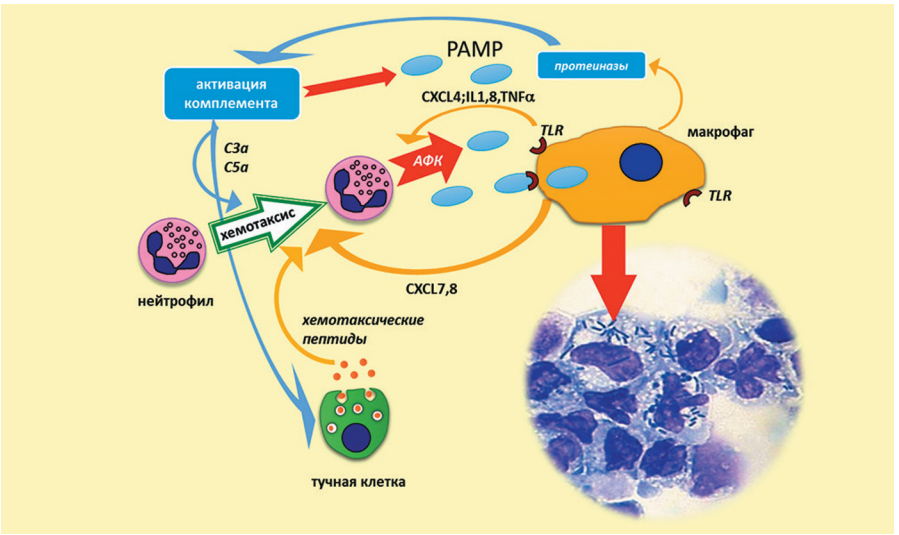

Рисунок 53 Хемотаксис и активация нейтрофилов в очаге воспаления. На рисунке: CXCL4 – хемокины группы CXCL4; CXCL7,8 – хемокины группы CXCL 7 и 8; IL-1,8 – интерлейкины 1 и 8; PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные образы (паттерны); TLR – toll-подобный рецептор; TNF a - фактор некроза опухоли a

гипогалидов в реакции Осипова. Накапливаясь в среде, он инициирует перекисное окисление липидов, разрушая липидный бислой в мембранах и увеличивая их проницаемость. Одновременно, подобно всем радикалам, он способен разрывать слабые связи в ДНК и белках, повреждая эти важнейшие молекулы. В свою очередь гипогалиды, образующиеся в миелопероксидазной реакции из перекиси водорода, галогенизируют тирозиновые остатки белков, чем нарушают их пространственную структуру.

Активация нейтрофилов и фагоцитоз сопровождается также выде-

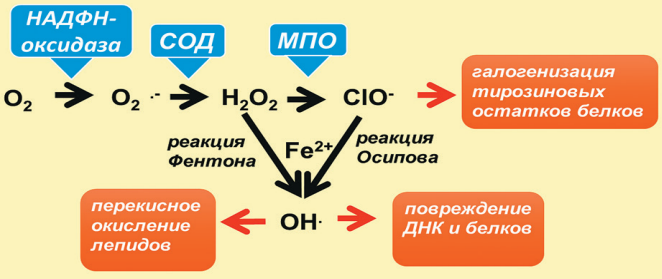

Рисунок 54 Схема синтеза активных форм кислорода. На рисунке: МПО – миелопероксидаза; СОД – супероксиддисмутаза

лением в полость фаголизосомы и во внешнюю среду ряда медиаторов (лизоцим, лактоферрин, лизосомальные ферменты, такие как: эластаза, протеиназа, N-ацетилглюкозаминидаза и др.). Эти медиаторы необходимы для дальнейшего разрушения структур патогена после воздействия на него активных форм кислорода.

АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА – основа цитотоксического и бактерицидного потенциала фагоцитов

Активация плазменных медиаторов воспаления

Медиаторы воспаления, содержащиеся в норме в плазме крови и других биологических жидкостях в неактивной форме либо в малых количествах, принято называть плазменными. Во время воспалительного процесса происходит их активация либо усиление секреции.

К плазменным медиаторам неспецифического воспаления относится:

- система комплемента
- система кининов
- белки острой фазы
- лизоцим
- фибронектин

Система комплемента

Это сложная система из 11 сывороточных белков, представляющих из себя каскадно действующие протеазы. В реакциях врожденного иммунитета комплемент активируется по альтернативному (чаще всего) и по лектиновому пути.

В альтернативном пути активация начинается под действием протеиназ в очаге воспаления с расщепления неактивного фрагмента комплемента С3 на активные фрагменты С3а (историческое название – анафилотоксин) и С3b.

Далее к активному фрагменту комплемента С3b присоединяется плазменный фактор В с образованием комплекса [C3bB]. Плазменный фактор В в составе комплекса активируется плазменным фактором В (от него отщепляется при активации фрагмент Ва). Образуется комплекс [C3bBb]. Далее этот комплекс стабилизируется с помощью плазменного фактора Р с образованием фермента – высокоактивной конвертазы 3 фрагмента – [C3bBb(P)]. Помимо высокоактивной может образовываться и малоактивная конвертаза 3 фрагмента – [C3Bb(P)].

Далее С3b присоединяется к комплексу [C3Bb(P)] с формированием конвертазы С5 фрагмента, которая расщепляет С5 на С5а (анафилотоксин) и

C5b. C5b, в свою очередь, связывается с C6 и C7 с образованием комплекса [C5b67]. Этот комплекс с одной стороны является фактором хемотаксиса для фагоцитов, с другой стороны он фиксируется на мембране атакуемой клетки и вызывает присоединение (и активацию) C8 и C9. В результате образуется мембраноатакующий комплекс [C5b6789], который, встраиваясь в мембрану, формирует гидрофильный нерегулируемый канал. Это приводит к неконтролируемому перераспределению ионов и повреждению клетки.

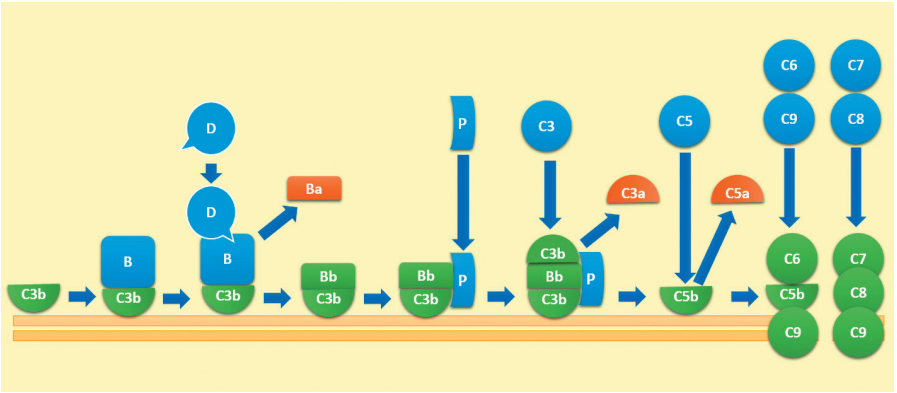

Рисунок 55 Схема альтернативной активации комплемента

Наряду с участием в образовании мембраноатакующего комплекса C3b вызывает активацию фагоцитоза, так как он вступает во взаимодействие с рецептором (C3bR) на поверхности фагоцита и активирует его. Поэтому иммунные комплексы, содержащие антитела, способные фиксировать комплемент, активно поглощаются фагоцитами.

Анафилотоксины (активные фрагменты C3a, C5a), не принимающие участия в образовании мембраноатакующего комплекса, тем не менее обладают целым рядом эффектов. Они:

- способствуют высвобождению содержимого гранул тучных клеток
- активируют фагоциты, их секреторную активность
- индуцируют хемотаксис фагоцитов (особенно нейтрофилов)

Таким образом, активный комплемент способен как непосредственно повреждать патоген (перфорация мембран клеток), так и усиливать воспалительный ответ.

Кинины

Активация системы кининов тесно связана со свертыванием и фибринолизом и, по-видимому, они эволюционно формировались как единое целое.

Как известно, при повреждении активируется XII фактор (фактор Хагемана), который, в свою очередь, образует активатор плазминогена из преактиватора. Активатор плазминогена действует на плазминоген с образованием активного плазмина (который, помимо прочего, участвует в процессах альтернативной активации комплемента и фибринолиза). В то же время XII фактор и плазмин способны преобразовывать прекалликреин плазмы в калликреин. В тканях калликреин секретируется под воздействием клеточных протеиназ. Калликреин отщепляет от кининогена (синтезируемого в печени и присутствующего в плазме в больших количествах) активные кинины – каллидин, брадикинин, кинин С.

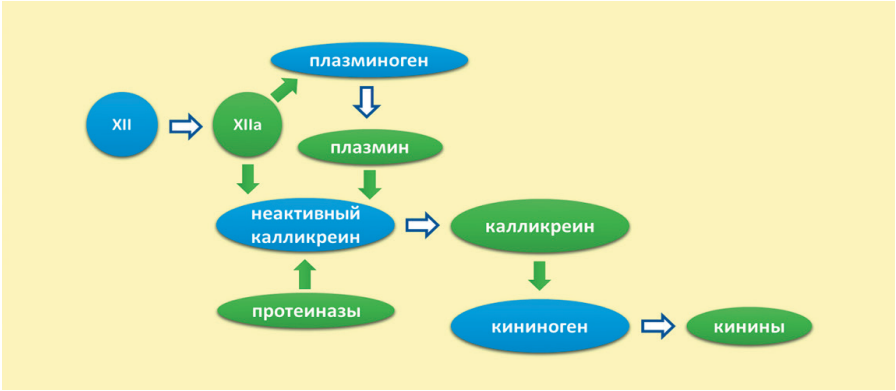

Рисунок 56 Схема активации кининов. На рисунке: XII – XII фактор свертывания крови

Кинины способны вызывать следующие эффекты:

- расширяют артериальные сосуды, вызывая сосудистую реакцию (эффект реализуется через B1 и B2 рецепторы)
- увеличивают проницаемость капилляров, способствуя выбросу гистамина тучными клетками (B2 рецептор)
- стимулируют миграцию макрофагов (B2 рецептор)
- воздействуя на волокна чувствительных нервов вызывают боль (B2 рецептор)
- способствуют освобождению цитокинов, таких как IL-1, фактор некроза опухоли (TNFα) иммунокомпетентными клетками (B1 и B2 рецепторы)
- активируя фосфолипазу A2, способствуют синтезу простагландинов и лейкотриенов (B1 и B2 рецепторы)

Кинины разрушаются ферментом кининазой, что препятствует избыточному накоплению кининов и повышению их активности.

Таким образом, кинины каскадно активируются в ходе воспаления и способствуют развитию сосудистой реакции и эмиграции лейкоцитов.

Белки острой фазы

Действие продуцируемого макрофагами IL-1 на печень, приводит к резкому (уже через 12 часов) увеличению содержания белков острой фазы при воспалении.

Среди белков острой фазы различают:

- **С реактивный белок (СРБ)** действует как опсонин (усиливая фагоцитоз объектов, на которых он адсорбируется (СРБ способен взаимодействовать с фосфорилхолином бактериальной стенки). Кроме того, СРБ может действовать как индуктор классического пути активации системы комплемента
- **Фибриноген** помимо участия в свертывании также действует как опсонин (например, связывает липополисахариды грамм-отрицательных бактерий)
- Плазминоген участвует в активации комплемента по альтернативному пути
- **С3** необходим для активации комплемента
- **Сывороточный амилоидный белок А (САА)** Секретируется гепатоцитами и адипоцитами жировой клетчатки. Индуктором синтеза САА является ИЛ–1. САА участвует в привлечении иммунных клеток в участок воспаления и индукции ферментов, которые разрушают внеклеточный матрикс. В то же время САА по-видимому, ингибирует тромбин-индуцированную активацию тромбоцитов и кислородного «взрыв» в нейтрофилах, что предотвращает повреждение тканей кислородными продуктами. Помимо воспаления САА участвует в транспорте холестерина в печень.

Лизоцим (мураминидаза)

Этот фермент катализирует гидролиз связей между остатками N-ацетилмурамовой кислоты и N-ацетил-D-глюкозамина в пептидогликане, являющимся основным компонентом клеточной стенки грамположительных бактерий. Это в свою очередь нарушает целостность клеточных стенок, вызывая лизис грамположительных бактерий. Присутствует в составе слезной жидкости, слюне, грудном молоке и слизи. Синтезируется нейтрофилами, макрофагами при воспалении.

Фибронектин (холодовой глобулин)

Фибронектин бывает плазменный (секретируется гепатоцитами) и клеточным (секретируется разными клетками, в частности фибробластами).

Участвует в образовании тромба и входит в состав тканевого матрикса. Он участвует в процессах дифференцировки клеток, их адгезии и миграции, в механизмах репарации ткани. Фибронектин способствует фиксации фагоцитов на нерастворимых субстратах. Он связывается с бактериями, коллагеном, фибрином, что способствует их фагоцитозу. Продукты распада фибронектина являются мощными хемотаксическими факторами для фагоцитов.

Таким образом, суть воспаления в реакциях врожденного иммунитета заключается в рекрутировании дополнительного количества фагоцитов (нейтрофильных лейкоцитов) в очаге повреждения и концентрации и активации в ткани целого набора медиаторов как клеточного, так и плазменного происхождения. Все это приводит в итоге к уничтожению и/или элиминации патогена. Одновременно активация иммунокомпетентных клеток в очаге повреждения и действие медиаторов приводит к развертыванию целого ряда типовых процессов, таких как лихорадка, регенерация, свертывание и противосвертывание. Очевидно, что эти взаимосвязанные процессы образуют сформированный в эволюции

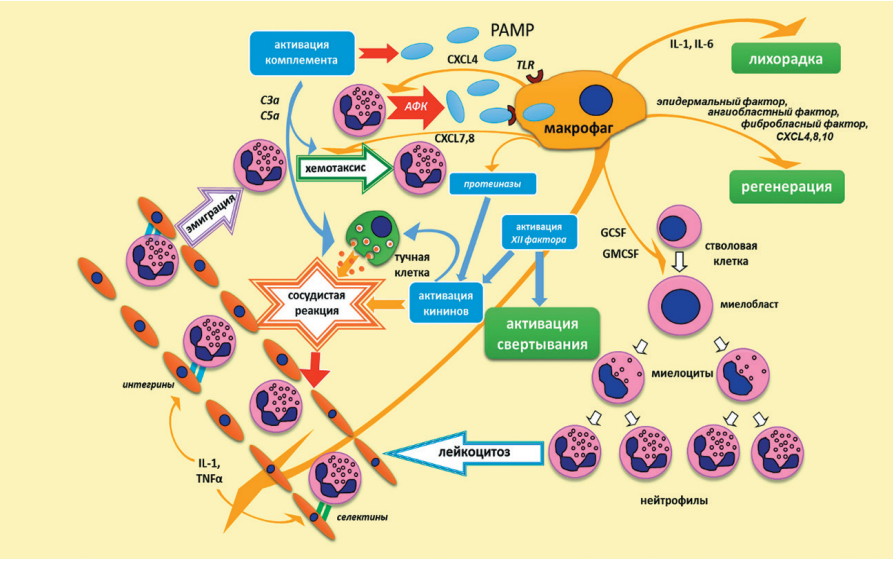

Рисунок 57 Защитно-репаративный комплекс. На рисунке: GCSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GMCSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные образы (паттерны); TLR – toll-подобный рецептор; IL-1 – интерлейкин 1; TNFα - фактор некроза опухоли α; CXCL4 – хемокины группы CXCL4; CXCL7,8 – хемокины группы CXCL 7 и 8; IL-6– интерлейкин 6

комплекс механизмов защитно-репаративного характера.

Клиническое значение нарушения механизмов врожденного иммунитета. Патология воспаления

Бывают ситуации, когда может возникать функциональная недостаточность механизмов врожденного иммунитета, что приводит к развитию патологии и определяет характер течения воспалительного процесса.

В случае достаточности эффективности механизмов врожденного иммунитета, способности уже при взаимодействии резидентных клеток подавлять патоген, клинически выраженных реакций не наблюдается. Воспаление не развивается. Например, так бывает при эффективном подавлении средового бактериального окружения в покровных тканях. Эта ситуация проявляется условной патогенностью.

Однако действие патогена очень часто вынуждает привлекать дополнительные ресурсы в механизмах врожденного иммунитета. И тогда развивается неспецифическое воспаление. Причем, воспаление тем более выражено, чем большее воздействие патогена реализуется и чем более он устойчив к защитному действию иммунных механизмов. Функция механизмов врожденной защиты относительно недостаточна для подавления и элиминации повреждающего фактора. При инфекционном процессе это бывает, например, при проникновении микроорганизмов либо с высокой патогенностью и вирулентностью, либо при сверхмассовом обсеменении ткани.

Выраженность и характер воспаления зависят также и от возможных нарушений работы самих иммунных механизмов, которые могут возникать как первично в результате наследственных дефектов генома, так и вторично при внешних воздействиях на иммунную защиту, в том числе и лекарственного характера. Такие случаи недостаточности врожденного иммунного ответа принято называть **неспецифическими иммунодефицитами** (первичными и вторичными). В зависимости от того, функция каких иммунокомпетентных клеток или медиаторов нарушается их разделяют на: иммунодефициты, связанные с патологией фагоцитов; иммунодефициты, связанные с недостаточностью естественных киллеров; иммунодефициты, связанные с дефектами системы комплемента и т.д.

Первичные неспецифические иммунодефициты.

Причинами таких нарушений могут являться генетические дефекты, обуславливающие врожденную лейкопению или нарушение активности

в фагоцитах НАДФН-оксидазы, миелопероксидазы, лизоцима, лактоферрина и т.д. С этими механизмами связано развитие таких наследственных болезней, как *агранулоцитоз Костмана, хронический (фатальный) гранулематоз, синдром Чедиака-Хигаси* и др.

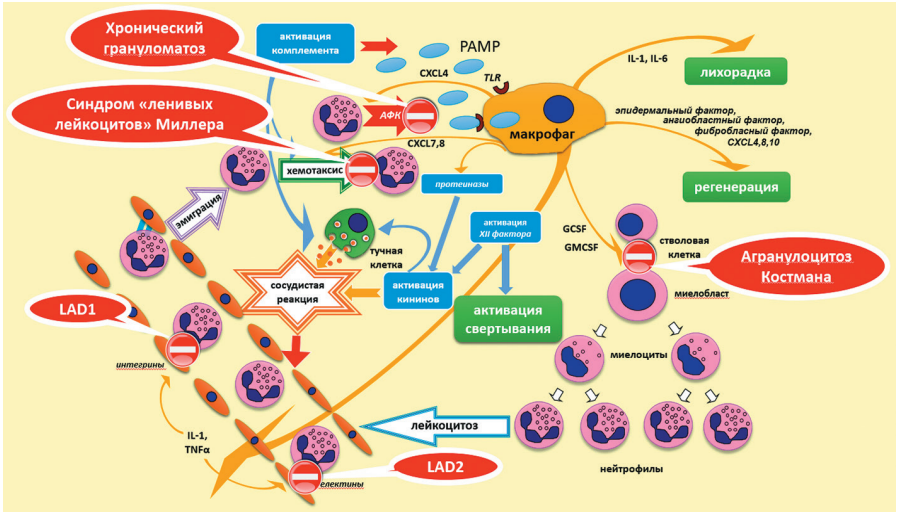

Рисунок 58 Механизмы первичных неспецифических иммунодефицитов. На рисунке: GCSF – гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; GMCSF – гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор; PAMP – патоген-ассоциированные молекулярные образы (паттерны); TLR – toll-подобный рецептор; IL-1 – интерлейкин 1; TNFα - фактор некроза опухоли α; CXCL4 – хемокины группы CXCL4; CXCL7,8 – хемокины группы CXCL 7 и 8; IL-6– интерлейкин 6

Агранулоцитоз Костмана. При этом заболевании нарушается образование нейтрофилов в костном мозге. Следствием этого является развитие выраженной нейтропении (уменьшения содержания нейтрофилов в крови). Нарушается способность врожденного иммунитета привлекать дополнительные фагоциты (нейтрофилы) в очаг повреждения. Это приводит к тяжелому течению инфекций с неблагоприятным исходом уже в первые месяцы жизни ребенка.

Синдром «ленивых лейкоцитов» Миллера. Это наследственное заболевание, которое проявляется угнетением фагоцитоза и нарушением хемотаксиса лейкоцитов, обусловленным дисфункцией цитоскелета.

Хронический (фатальный) гранулематоз. При этом аутосомно-рецессивном заболевании фагоцитах резко снижена активность НАДФН-зависимой оксидазы, что приводит к нарушению образования

всех активных форм кислорода. Клетки утрачивают способность к цитотоксичности и бактерицидности. В поверхностных тканях формируются скопления лейкоцитов, тем не менее не препятствующие развитию инфекционного процесса. Инфекция быстро генерализуется. Прогноз негативный.

Синдром Чедиака-Хигаси. В основе патогенеза заболевания – врожденный дефицит активности миелопероксидазы. Следствием является угнетение образования фагоцитами гипогалидов при сохранении способности образования гидроксильного радикала. Таким образом, цитотоксичность клеток частично сохранена.

Недостаточность адгезии лейкоцитов (LAD). Синдром обусловлен генетически детерминированным нарушением экспрессии в лейкоцитах интегринов (LAD1) или селектинов (LAD2). Результатом является нарушение адгезии лейкоцитов к эндотелию (краевое стояние), что затрудняет нормальное формирование воспалительного очага, и противодействие распространению возбудителя.

Встречаются и другие причины первичных иммунодефицитов, например, врожденные нарушения активности комплемента, чаще всего фрагмента С3.

Первичные неспецифические иммунодефициты проявляются тяжело текущими рецидивирующими инфекциями поверхностных тканей (кожа, лёгкие, слизистые оболочки полости рта и кишечника).

Вторичные неспецифические иммунодефициты.

Механизмы врожденного иммунитета могут вторично нарушаться при целом ряде воздействий – лучевая болезнь, лейкозы, рак, сахарный диабет, лекарственные осложнения, сопровождающие терапию цитостатиками, глюкокортикоидами, длительными курсами больших доз НПВС и т.д. Клинически это может проявляться тяжелым течением воспалительных процессов поверхностных тканей, в том числе в форме гнойного воспаления, а также повышенной вероятностью развития осложнений инфекционного процесса.

ВЫРАЖЕННОСТЬ И ТЯЖЕСТЬ ВОСПАЛЕНИЯ В МЕХАНИЗМАХ ВРОЖДЕННОГО ИММУНИТЕТА ЗАВИСИТ ОТ:

- ***интенсивности действия и свойств патогена***
- ***наличия и характера нарушений механизмов иммунного ответа***

ВОСПАЛЕНИЕ В РЕАКЦИЯХ ПРИОБРЕТЕННОГО (АДАПТИВНОГО) ИММУНИТЕТА.

Иммунокомпетентные клетки, принимающие участие в **механизмах адаптивного иммунитета** образуются и взаимодействуют в пределах центральных органов иммунной системы (тимус, костный мозг) и периферических органов иммунной системы (лимфатические узлы, селезенка, лимфоидная ткань в составе слизистых).

Наиболее важной клеткой, участвующей в реакциях приобретенного иммунитета является лимфоцит (ЛФ). Гистогенез лимфоидных клеток следующий. Из гемопоэтической стволовой клетки развитие лимфоцита идет в двух направлениях – одно приводит к образованию лимфоцитов, участвующих в механизмах адаптивного клеточного (не опосредованного антителами) иммунитета, другое лимфоцитов, участвующих в адаптивном гуморальном (опосредованном антителами) иммунитете. Лимфоциты первого направления созревают в тимусе под влиянием тимических гормонов – они называются Т-лимфоцитами. ЛФ второго направления созревают в костном мозге – они называются В-лимфоцитами. Посттимические лимфоциты образуют две популяции: Т-хелперы (помощники) и Т-киллеры (эффекторы). В процессе развития ЛФ меняются их свойства и функции. В зависимости от стадии развития на их поверхности экспрессируются или исчезают те или иные белковые молекулы, которые, в свою очередь, служат в иммунологии маркерами для выделения субпопуляций ЛФ. Все они пронумерованы и обозначаются аббревиатурой CD (от английских слов «Cluster Designation» – групповая метка). Эта номенклатура была предложена на 1-й Международной конференции по антигенам дифференцировки лейкоцитов человека (Париж, 1982). Например, согласно этой номенклатуре, CD19 и CD20 - маркеры В-ЛФ; CD3 и CD5 - маркеры Т-ЛФ; Т-хелперы это CD4+ клетки; Т-киллеры – CD8+; рецептор для ИЛ2 – CD-25 и т.д. Одним из ключевых маркеров лимфоцитов является экспрессия на них в процессе созревания специфических антиген-распознающих рецепторов (CD3 – маркер антиген-распознающего рецептора Т-лимфоцита; CD79 – маркер антиген-распознающего рецептора В-лимфоцита), причем эти рецепторы приобретают специфичность к произвольному антигену. Однако в случае, если антигенраспознающие рецепторы способны распознавать собственные антигены, которые представляются лимфоцитам в процессе созревания в костном мозге и тимусе, в таких аутореактивных лимфоцитах инициируются процессы апоптоза и они

уничтожается (негативная клональная селекция). Таким образом формируется **иммунологическая толерантность** (нечувствительность) к собственным антигенам, в результате чего иммунная система не может в норме атаковывать собственные ткани.

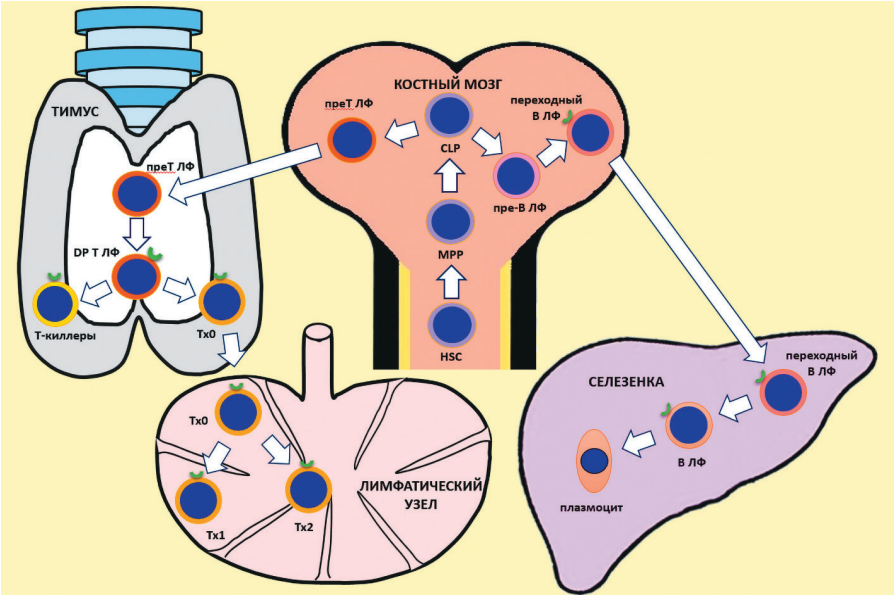

Рисунок 59 Лимфопоэз. На рисунке: Т ЛФ – Т лимфоцит; В ЛФ – В лимфоцит; Тх – Т лимфоцит хелпер; DP Т ЛФ – «дважды положительная» (DP) Т-клетка (CD4 + CD8 +); В ЛФ – В лимфоцит; HSC – гемопоэтическая стволовая клетка; MPP – мультипотентная стволовая клетка; CLP –– лимфоидный предшественник

Распознавание патогена в реакциях адаптивного иммунитета

В эволюции возникновение двух типов адаптивного иммунного ответа (клеточного и гуморального) связано с необходимостью борьбы с вторжением в внутреннюю среду микроорганизмов, использующих для вегетации в пределах организма-хозяина различные типы паразитизма – внеклеточный и внутриклеточный. В реакциях адаптивного иммунитета распознают антиген (а, следовательно, и чужеродный патоген) Т- и В-лимфоциты с помощью специфических антиген-распознающих рецепторов (у Т-лимфоцитов – TCR (CD3); у В-лимфоцитов – BCR соответственно), однако протекает этот процесс по-разному. На модели инфекционного процесса видно, что, когда возбудитель вегетирует внеклеточно, его антигены легко доступны для контакта с

антиген-распознающими рецепторами. Таким способом распознают антигены В-лимфоциты с помощью своего BCR. Другое дело, когда возбудитель вегетирует внутри клетки-мишени (внутриклеточный паразитизм) и его антигены недоступны для распознавания рецепторами лимфоцитов. В эволюции для осуществления возможности распознавать антигены внутриклеточных возбудителей выработался механизм образования в клетках молекул главного комплекса гистосовместимости (MHC – major histocompatibility complex). MHC-молекулы образуют комплекс с антигеном прямо внутри клетки и после этого вытаскивают антиген на клеточную поверхность, представляя его для взаимодействия с антиген-распознающим рецептором лимфоцита. Этот процесс получил название «презентация антигена» или процессинг. Таким образом, антиген-распознающие рецепторы Т-лимфоцитов (TCR) взаимодействуют с антигеном в комплексе с MHC-молекулами, которые в виде MHC-2 появляются (экспрессируются) в специализированных антиген-презентирующих клетках (клетки, основной функцией которых и является презентация антигена) и в виде MHC-1 в большинстве остальных клеток организма. Такое распознавание принято называть «двойным распознаванием».

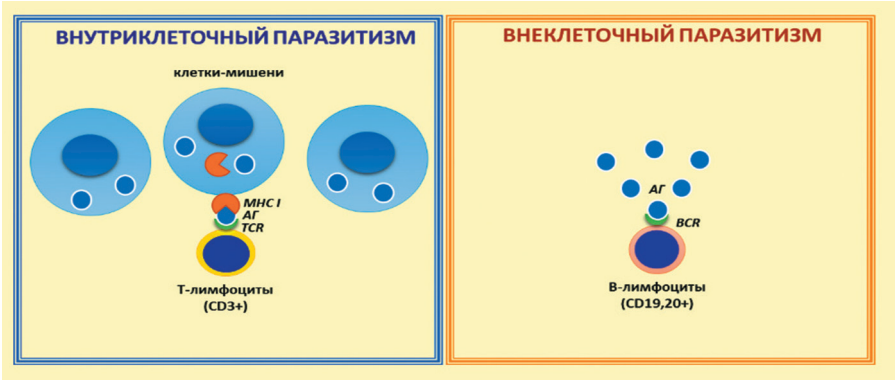

Рисунок 60 Особенности распознавания в механизмах адаптивного иммунитета. Связь с типом паразитизма.

Следовательно, при инфекционном процессе механизмы гуморального адаптивного иммунитета, опосредованного В-лимфоцитами и антителами преимущественно защищают организм от инфекции, паразитирующей внеклеточно (большинство бактериальных инфекций), а механизмы клеточного адаптивного иммунитета, опосредованного Т-лимфоцитами

киллерами защищают от инфекции, паразитирующей внутриклеточно (вирусные, грибковые, хронические бактериальные инфекции).

- ***КЛЕТОЧНЫЙ АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ защищает организм от внутриклеточно паразитирующей инфекции***
- ***ГУМОРАЛЬНЫЙ АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ защищает организм от внеклеточно паразитирующей инфекции***

Формирование механизмов клеточного и гуморального иммунитета

В основном, каждый отдельный лимфоцит генетически приобретает способность специфически распознавать только один антиген, тогда как в целом адаптивная иммунная система может специфически распознавать все многообразие антигенов. Таким образом, исходно количество лимфоцитов, способных распознать некий конкретный антиген невелико и недостаточно для полноценного иммунного ответа. Антиген, связавшись с немногими клетками, которые могут его распознать, вызывает их быструю пролиферацию, в результате которой появляется достаточно клеток, специфически узнающих этот антиген. Это явление получило название «феномена позитивной клональной селекции». Без адекватной позитивной клональной селекции адаптивный иммунный ответ невозможен. В том случае, если эти клетки относятся к В-лимфоцитам, они превращаются в плазматические клетки и начинают продуцировать антитела, специфичные к данному антигену. Т-лимфоциты, в свою очередь образовавшиеся в составе клона, также в процессе созревания несут на себе антиген-распознающие рецепторы, специфичные к этому конкретному антигену.

Для полноценного формирования специфичного к антигену клона Т-лимфоцитам киллерам и В-лимфоцитам требуется помощь Т-лимфоцитов хелперов (CD4+).

Взаимодействие между иммунокомпетентными клетками может осуществляться как контактным способом (например, Т-хелперы через белок CD154), так и через медиаторы, к которым имеются клеточные рецепторы.

К медиаторам иммунитета в настоящий момент относят следующие группы молекул – цитокины и хемокины.

Хемокины – мелкие провоспалительные молекулы, способствующие миграции и активации ряда клеток. Всего существует четыре семейства хемокинов, отличающихся по химическому строению и локусам генов, где они кодируются. Это CXCL (два цистеиновых остатка,

разделенные одной аминокислотой, кодируются локусами 4q12-21); CCL (два соседних цистеиновых остатка, кодируются 17q11-32); XCL (единственный дисульфидный мостик); CX_3CL (два остатка цистеина, разделенные тремя аминокислотами).

Цитокины, включают в себя: интерлейкины (ИЛ), колониестимулирующие факторы, факторы роста. Они ответственны главным образом за созревание, пролиферацию клеток. Цитокины синтезируются разными клетками и выполняют различные функции. Например, ИЛ1 секретируется макрофагами, В-лимфоцитами и эндотелиальными клетками. Он является активатором макрофагов, лимфоцитов и эндотелиальных клеток. ИЛ2 синтезируется Т-лимфоцитами и вызывает пролиферацию и дифференцировку Т-лимфоцитов; ИЛ3 вырабатывается Т-лимфоцитами, он действует на стволовые клетки как колониестимулирующий фактор; ИЛ4 вырабатывают Т-лимфоциты, он является фактором роста В-лимфоцитов, секреции ими IgE, IgG_1; ИЛ5 секретируется Т-лимфоцитами, является фактором роста В-лимфоцитов, стимулирует секрецию IgA; ИЛ6 секретируется Т-лимфоцитами и В-лимфоцитами, это фактор дифференцировки В-лимфоцитов, индуцирует синтез гепатоцитами белков острой фазы и т.д.

Набор лимфоцитарных цитокинов может зависеть от того, к какой субпопуляции относятся эти клетки. Так, выделяют несколько субпопуляций Т-хелперов (Тх), среди которых ключевыми считаются – Тх1, которые, и Тх2. Эти клетки образуются из так называемого нулевого или наивного Тх (Тх0). Первые, Тх1 - участвуют в механизмах клеточного адаптивного иммунитета, вторые Тх2 - в механизмах гуморального иммунитета.

Созревание Тх из нулевой клетки начинается после получения сигнала от антиген-презентирующей клетки, которой может являться макрофаг, дендритная клетка, В-лимфоцит. Сигнал передается при взаимодействии антиген-распознающего рецептора (TCR) Тх0 (наивного лимфоцита-хелпера) с антигеном в комплексе с МНС-2, представленном антиген-презентирующей клеткой. Предварительно антиген-презентирующая клетка поглощает и перерабатывает носитель антигена, а сам антиген представляет на своей поверхности в комплексе с молекулой МНС-2 для взаимодействия с комплементарным ему антиген-распознающим рецептором Т-лимфоцита.

Тх1 секретируют ИЛ2, γИФ, ФНО-β, GM-CSF, действие которых способствует формированию клона Т-киллеров, а также активации иных

клеток (макрофаги, естественные киллеры), участвующих в клеточном адаптивном иммунитете. **Тх2** вырабатывают ИЛ4, ИЛ4, ИЛ5, ИЛ6, ИЛ10 и др. цитокины, которые воздействуют на В-лимфоциты, вызывая их пролиферацию и созревание в плазматические клетки, способные синтезировать антитела к данному антигену. Так активируются механизмы гуморального иммунитета. Параллельно могут образовываться «дремлющие» специфические ЛФ – так называемые «клетки памяти». Существует представление о том, что чрезмерная активация механизмов клеточного иммунитета, защищающего организм от внутриклеточных паразитозов, приводит к торможению гуморального (защищающего от внеклеточных паразитозов) и наоборот, что связано с тем, в какую сторону происходит созревание Тх0 в сторону Тх1 или Тх2. В иммунологии это явление получило название «иммунологические весы» (модель Тх1/Тх2).

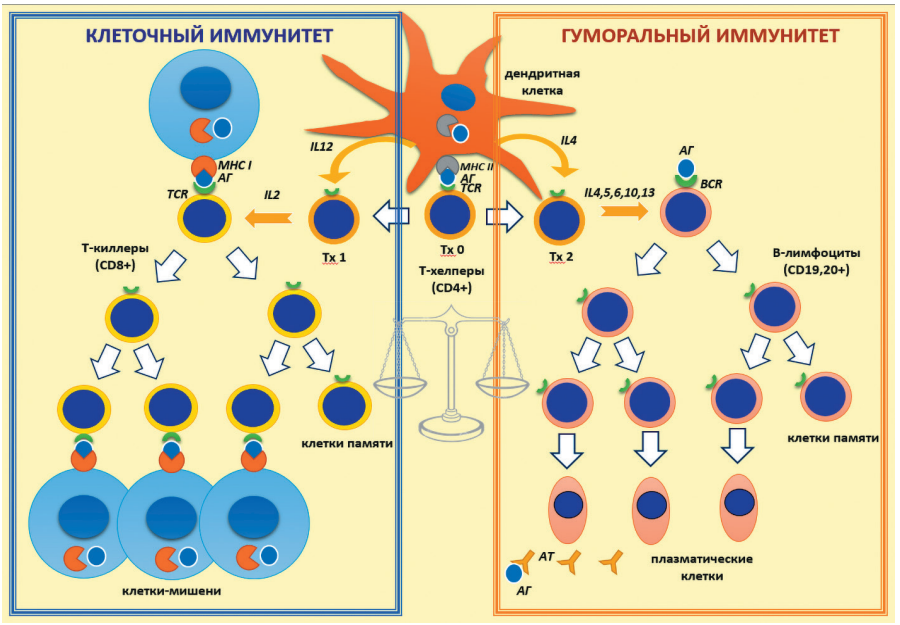

Рисунок 61 «Иммунологические весы»

Современное понимание иммунных механизмов уточнило роль Тх1 и Тх2 в активации типов адаптивного иммунного ответа. Тх1 - стимулируя клеточный иммунитет не стимулируют активацию В лимфоцитов в покое, в то же время в уже активированных В-лимфоцитах способствуют секреции IgG_2. Таким образом для усиления механизмов клеточного

иммунитета вторично подключаются механизмы гуморального иммунного ответа. Тх2 - стимулируют пролиферацию и дифференцировку В-лимфоцитов, переключение классов антител с IgM на IgE, IgG1, IgG3. В то же время необходимо отметить, что современные взгляды на роль Тх существенно расширились и усложнились с описанием других типов хелперов, таких как: Тх9, Тх17, Тх22, Treg.

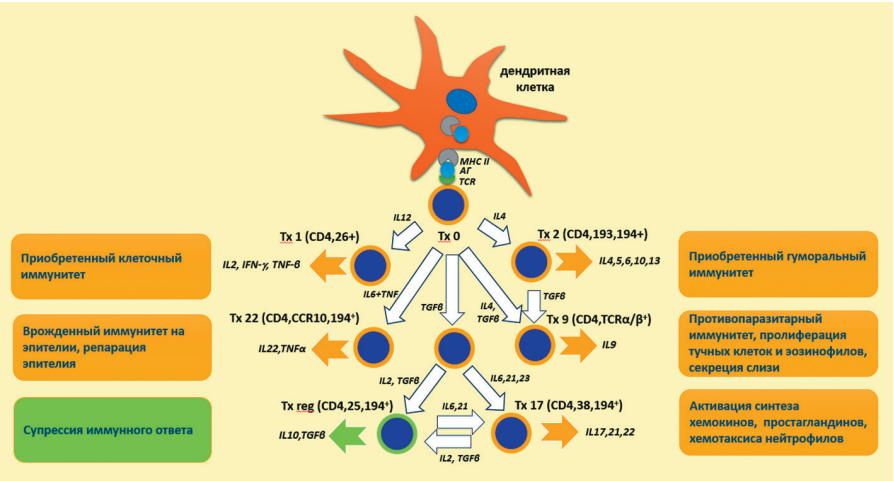

Рисунок 62 Пути дифференцировки Т-хелперов

Таким образом становится понятным, что взаимодействие патогенов с рядом иммунокомпетентных клеток приводит к последующей активации как механизмов врожденного иммунитета, так и механизмов приобретенного иммунитета и ключевыми клетками здесь являются макрофаги в том числе специализирующиеся в дендритные клетки. С участием этих клеток связана и активация механизмов приобретенного иммунного ответа, и возможность переключения механизмов врожденного и приобретенного иммунного ответа.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ДЕНДРИТНЫХ КЛЕТОК С Т-ХЕЛПЕРАМИ ОПРЕДЕЛЯЕТ ТИП АДАПТИВНОГО ИММУНИТЕТА (ГУМОРАЛЬНЫЙ ИЛИ КЛЕТОЧНЫЙ)

Патогенез воспаления, сопровождающего реакции адаптивного иммунитета

Адаптивный иммунный ответ уже в силу своей специфичности, то есть направленности на конкретный патоген, является значительно более

эффективным и экономным, чем реакции врожденного иммунитета. В силу этого адаптивные иммунные реакции значительно реже клинически проявляются воспалением. Однако в том случае, когда патоген обладает чрезмерной устойчивостью к воздействию иммунных механизмов (хронические инфекции) или, когда происходят нарушения самих иммунных механизмов (иммунодефициты, аллергия, аутоиммунный процесс), развиваются уже клинически выраженные проявления адаптивного иммунного ответа, то есть то, что принято называть специфическим воспалением. Зависимость механизма развития воспаления в реакциях адаптивного иммунитета от типа иммунного ответа (гуморальный, опосредованный антителами, или клеточный, не опосредованный антителами) на примере аллергических процессов была отражена еще в середине XX века британскими иммунологами Филиппом Джеллом (Philip George Houthem Gell) и Робином Кумбсом (Robin Coombs) в предложенной ими в 1963 году классификации типов аллергии. Эта **классификация Джелла-Кумбса** включала четыре типа аллергических реакций, три из которых (I, II и III) опосредовались антителами и один (IV) развивался без участия антител и был связан с действием клеток (Т-лимфоцитов киллеров, макрофагов и др.). Эта патогенетическая классификация аллергии оказалась настолько удачной, что не только закрепилась в аллергологии и по сей день, но и распространилась и на другие виды иммунопатологии и даже в инфекционистике, для описания механизмов заболеваний в основе которых лежит адаптивный иммунный ответ. В связи с использованием за пределами аллергологии классификацию Джелла-Кумбса нередко называют классификацией типов иммунного повреждения. Хотя есть все основания называть ее **патогенетической классификацией типов воспаления в реакциях адаптивного иммунитета (или для краткости – адаптивного иммунного воспаления).**

КЛАССИФИКАЦИЯ ДЖЕЛЛА-КУМБСА:

- ***I ТИП (АТОПИЧЕСКИЙ, АНАФИЛАКТИЧЕСКИЙ, РЕАГИНОВЫЙ)***
- ***II ТИП (ЦИТОТОКСИЧЕСКИЙ)***
- ***III ТИП (ИММУНОКОМПЛЕКСНЫЙ)***
- ***IV ТИП (ЗАМЕДЛЕННАЯ ГИПЕРЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ)***

Воспаление в реакциях гуморального адаптивного иммунитета

Поскольку в центре событий гуморального иммунного ответа лежит образование клона В-лимфоцитов, способных созревать в плазмати-

ческие клетки и секретировать специфичные к данному антигену антитела, дальнейшее развитие реакций, направленных на уничтожение антигена и, при необходимости, его клеток-носителей (в том числе проявляющиеся воспалением) ключевым образом зависит от характера секретированных антител и характеристик самого антигена. Воспаление, развивающееся в реакциях гуморального иммунитета, может опосредоваться по одному из трех механизмов (I, II и III), описываемых классификацией Джелла-Кумбса.

I тип адаптивного иммунного воспаления.

После взаимодействия с антигеном и получения сигнала от Т-лимфоцита хелпера происходит созревание В-лимфоцита в плазматическую клетку и начинается синтез специфических к данному антигену антител. Если эти антитела относятся к классам IgE и IgG_4, то воспаление развивается по механизму I типа. Во внутренней среде имеются клетки – тучные клетки и базофилы, обладающие высокоафинными рецепторами (Fcε-рецепторы) к Fc-концу IgE. Это позволяет образовавшимся после контакта с антигеном антителам, относящимся к классу IgE, взаимодействовать своим Fc-концом с Fcε-рецептором, расположенным на поверхности тучной клетки или базофила. При этом антиген-связывающие Fab-концы антител расположены наружу. Это дает возможность в последующем специфического взаимодействия антитела на поверхности тучной клетки с антигеном в случае попадания его во внутреннюю среду организма. Тучная клетка после образования на ее поверхности иммунного комплекса (комплекса антитела с антигеном) получает сигнал активации и дегранулирует. Как тучные клетки, так и эозинофилы могут получать активирующие сигналы, опосредованные интерлейкинами, и напрямую от Т-лимфоцитов хелперов. При дегрануляции из тучных клеток и/или базофилов освобождается целый ряд медиаторов, ключевыми из которых являются гистамин и комплекс хемотаксических пептидов. Воздействие этих медиаторов на клетки и тканевые структуры и определяет характер развивающегося воспаления. В частности, гистамин определяет гиперемию, развитие экссудативных процессов и отека ткани вследствие повышения сосудистой проницаемости, хемотаксические пептиды определяют развитие лейкоцитарной инфильтрации (эозинофильной, нейтрофильной). То есть развивается воспаление с сильным экссудативным компонентом. Воспаление развивается остро и может сопровождаться спазмами гладкой мускулатуры (в бронхах, кишечнике при аллергии), повышенной

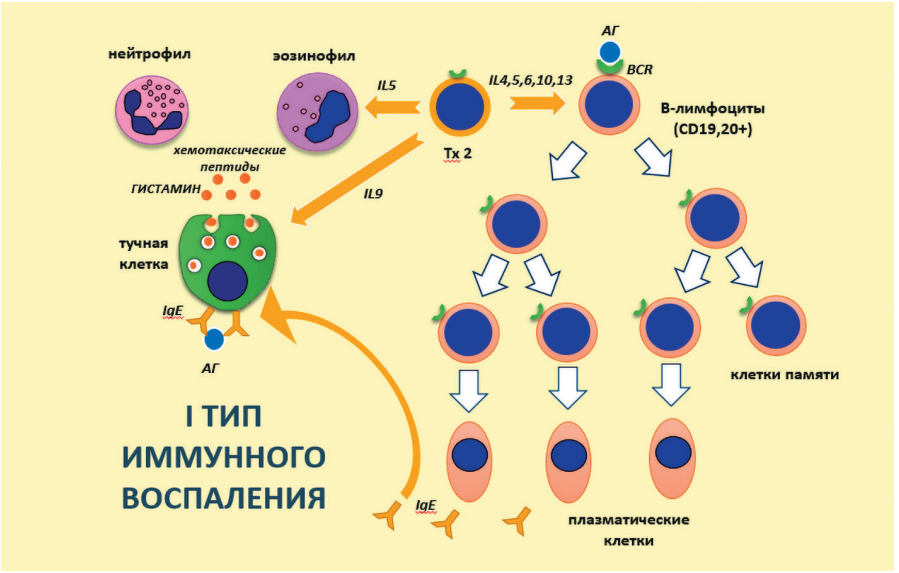

Рисунок 63 I тип адаптивного иммунного воспаления

секрецией слизи (дыхательные пути), что также связано с действием медиаторов (гистамин).

Такое развитие воспаления характерно для проявления многих аллергических реакций, например, обострения сезонного ринита при поллинозе, бронхиальной астмы, аллергической крапивницы и др. Этот же иммунный механизм лежит в основе противопаразитарной защиты. Поэтому эозинофильный лейкоцитоз (связанный с рекрутингом эозинофилов для участия в таком воспалении) является маркером аллергических реакций и паразитарных инвазий.

II тип адаптивного иммунного воспаления.

В случае, когда В-лимфоциты созревают в плазматические клетки, способные секретировать антитела, относящиеся к классам $IgG_{1\,3}$ и IgM, а чужеродный антиген ассоциирован с поверхностью клетки-мишени, создаются условия для развития во спаления по II типу (цитотоксический тип). В качестве клеток-мишеней, атакуемых иммунными механизмами могут выступать:

- чужеродные клетки, попавшие во внутреннюю среду (аллергия, инфекционный процесс)
- собственные клетки, содержащие видоизмененные в результате внешнего воздействия белки, которые стали распознаваться им-

мунными механизмами как чужеродные (аллергия)
- собственные клетки, содержащие чужеродные белки (инфекционный процесс)
- собственные клетки с нормальными белками, которые становятся антигенами вследствие дефектов иммунных механизмов и развития нарушения иммунологической толерантности (аутоиммунный процесс)

Образовавшиеся специфические антитела взаимодействуют с поверхностными антигенами клеток-мишеней с образованием на поверхности клеток иммунных комплексов, в которых антитела связываются Fab-концами с антигеном, а Fc-концы при этом ориентированы наружу. В дальнейшем такая клетка-мишень, имеющая образовавшиеся на поверхности иммунные комплексы с антигеном, атакуется одним из трех способов:
- с участием комплемента (комплемент-опосредованная цитотоксичность)
- с участием макрофагов в качестве эффекторных клеток
- с участием естественных киллеров (антитело-зависимая клеточная цитотоксичность

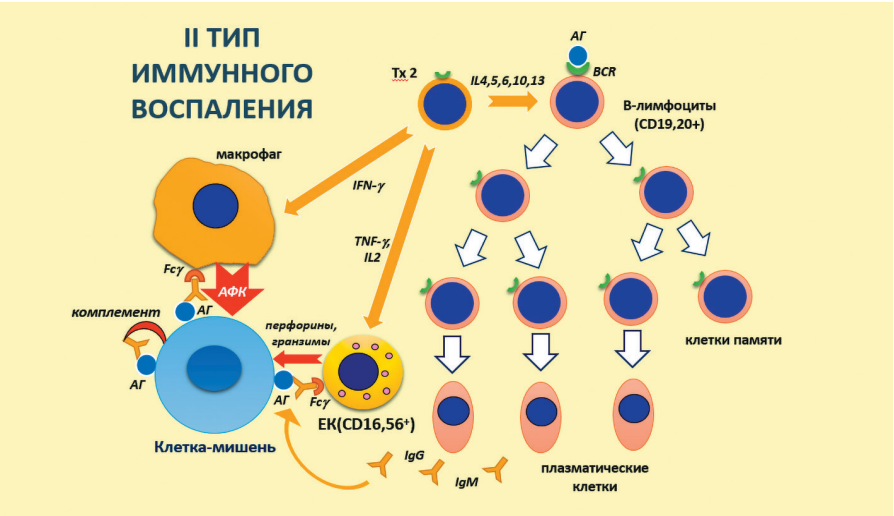

Рисунок 64 II тип адаптивного иммунного воспаления

Комплемент-опосредованная цитотоксичность.

В случае, если Fc-концы антител, входящих в иммунный комплекс, образованный на поверхности клетки-мишени, способны фиксировать

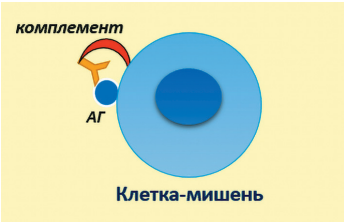

Рисунок 65 Комплемент-опосредованная цитотоксичность

комплемент (это IgM, IgG_3 и в меньшей степени – IgG_1), развивается комплемент-опосредованная цитотоксичность.

Комплемент при участии иммунного комплекса активируется по **классическому пути**. При этом активация начинается с первого фрагмента комплемента C1, который состоит из трех белков гексамера C1q и сериновых протеаз C1r и C1s. Фрагмент C1q взаимодействует с Fc-концами двух антител в составе иммунного комплекса, после чего происходит последовательная активация C1r и C1s. C1s разрезает C4 с образованием активных C4a и C4b. C4b прикрепляется к комплексу антиген-антитело и к нему присоединяется C2 с распадом на C2a, который образует комплекс с C4b – [C4b2a] и C2b, который остается несвязанным. Комплекс C4b2a является C3-конвертазой, которая связывает и расщепляет C3 на C3a и C3b. C3b в свою очередь связывается с комплексом [C4b2a] с образованием комплекса [C4b2a3b], который является C5-конвертазой. По действием C5-конвертазы C5 расщепляется на C5a и C5b, который связывается с белками комплемента на поверхности клетки-мишени. Далее к C5b присоединяются C6, C7, C8 и C9 с формированием мембраноатакующего комплекса и лизисом клетки-мишени.

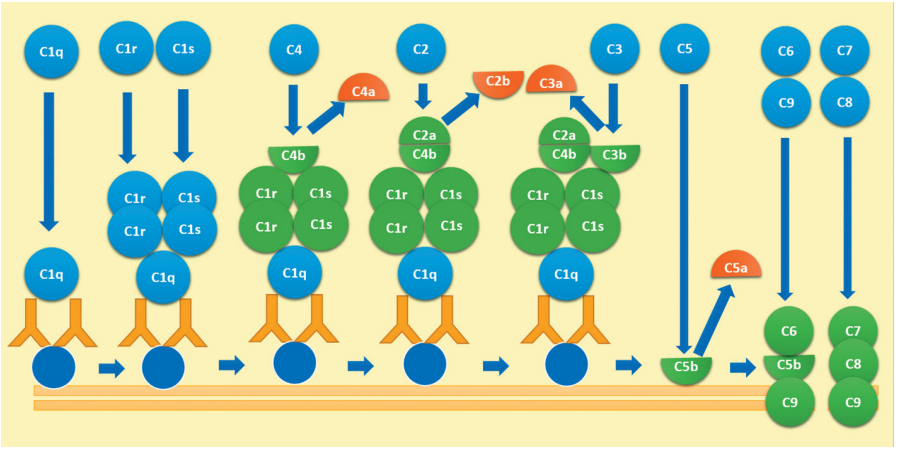

Рисунок 66 Схема активации комплемента по классическому пути

Цитотоксичность с участием макрофагов.

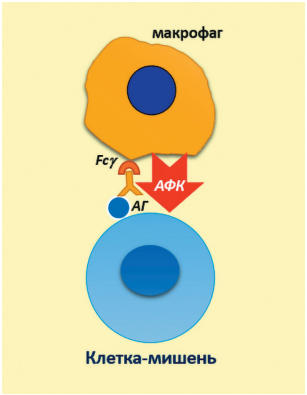

Рисунок 67 Макрофагальная цитотоксичность

Поскольку иммунный комплекс, образовавшийся на поверхности клеток-мишеней, имеет в своем составе IgG антитела со свободными для взаимодействия Fc-концами, он имеет возможность взаимодействовать с рецепторами для Fc-концов иммуноглобулина G (Fcγ-рецепторы), которые представлены на поверхности макрофагов.

Макрофаги получают в результате такого рецепторного взаимодействия сигнал к активации, после чего в этих клетках начинается «дыхательный взрыв» и массивный синтез активных форм кислорода, чрезвычайно токсичных для клетки-мишени.

Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность.

Высокоафинные Fcγ-рецепторы помимо макрофагов присутствуют также и на поверхности естественных киллеров (ЕК, NK, CD16,56+). Взаимодействие ЕК с помощью Fcγ-рецепторов с иммунными комплексами, образовавшимися на поверхности клетки-мишени, приводит к активации ЕК и секреции ими эффекторных медиаторов – перфоринов и гранзимов. Перфорины встраиваются в мембрану атакуемой клетки-мишени и создают гидрофильные отверстия в мембране, гранзимы, проникают чрез эти отверстия внутрь клетки и активируют клеточные каспазы. Таким образом включаются механизмы апоптоза и клетка-мишень уничтожается.

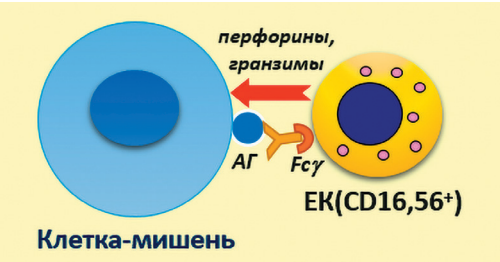

Рисунок 68 Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность

III тип адаптивного иммунного воспаления.

III тип адаптивного иммунного воспаления развивается, когда во время иммунной реакции плазматические клетки секретируют антитела, относящиеся к классам IgG_{1-3} и IgM, а антиген представляет из себя исходно не связанный с клетками чужеродный белок, попадающий в биологические жидкости внутренней среды организма.

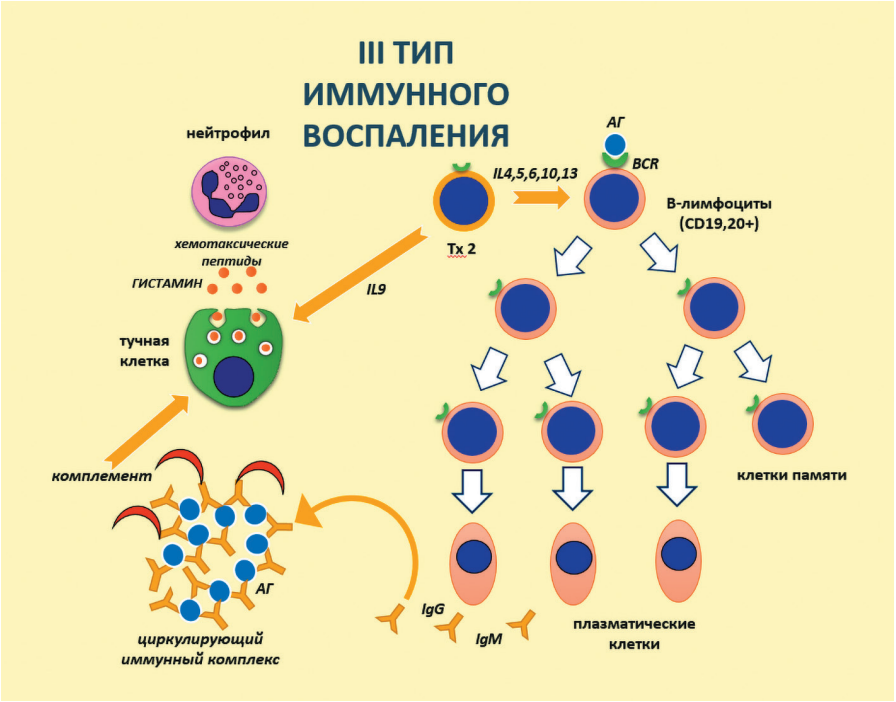

Рисунок 69 III тип адаптивного иммунного воспаления

При этом образуются так называемые «циркулирующие иммунные комплексы» (ЦИК), представляющие из себя своеобразную решетку, состоящую из молекул антител и антигена. Такая решетка может образовываться, поскольку каждое антитело имеет два места связывание антигена – Fab-концы (молекула IgM имеет десять мест связывания), а антиген, в свою очередь имеет несколько антигенных детерминант - эпитопов (мест связывания с антителами).

В механизмах III типа также участвует комплемент, активирующийся по классическому пути, причем в процессе его активации образуются фрагменты такие, как C3a, C5a, благодаря которым для усиления иммунного ответа рекрутируются и активируются дополнительные фагоциты (нейтрофильные лейкоциты). Также происходит активация базофилов и тучных клеток, участвующих в обеспечении экссудативных процессов в данном виде воспаления.

Воспаление в реакциях клеточного адаптивного иммунитета

Клеточные иммунные механизмы направлены прежде всего на рас-

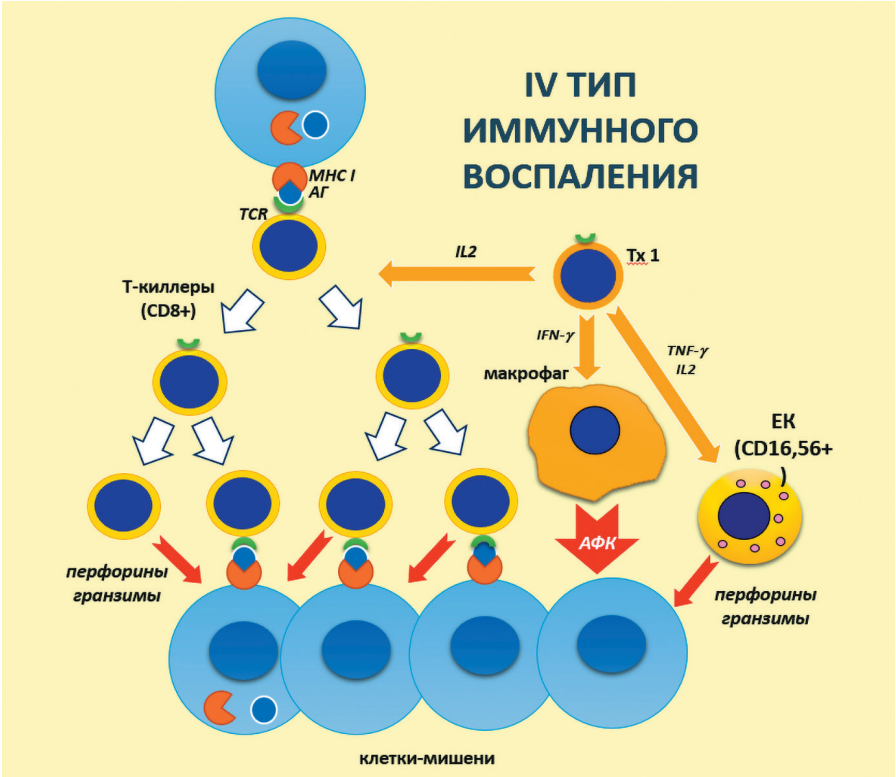

Рисунок 70 IV тип адаптивного иммунного воспаления

познавание чужеродного антигена, ассоциированного с собственными клетками и элиминацию (уничтожение) таких клеток (а это могут быть клетки, инфицированные внутриклеточными паразитами - вирусы, микобактерии; или мутированные клетки, например – опухолевые).

Механизмы клеточного адаптивного иммунитета развиваются без участия антител и опосредуются взаимодействием иммунокомпетентных клеток, среди которых центральную регулирующую роль играют Тх1. При их регулирующей активности формируется целый набор эффекторных механизмов, включающих в себя:

- формирование клона и активацию цитотоксического действия специфичных к данному антигену Т-эффекторов (CD8+)
- активацию цитотоксического действия Е киллеров (CD56+)
- активацию фагоцитов и прежде всего макрофагов

Благодаря реализации этих, а также ряда других механизмов и раз-

вивается воспаление, сопровождающее адаптивные иммунные реакции, которое относится к **IV типу адаптивного иммунного воспаления**.

Цитотоксические Т-эффекторы имеют специфический рецептор к антигену и распознают антиген в составе комплекса с молекулами МНС1, который экспрессируется на клетках-мишенях (инфицированные вирусами, опухолевые и др.). Цитотоксический эффект Т-эффекторы осуществляют путем секреции перфоринов, которые встраиваются в мембрану клетки-мишени и создают в ней отверстие, через которое в клетку мишень проникают гранзимы, также секретируемые лимфоцитами. Гранзимы способны активировать в цитоплазме атакуемой клетки каспазы, что включает механизмы апоптоза в клетке-мишени.

Естественные киллеры (ЕК) принимают участие в реализации иммунных механизмов как во врожденном иммунитете, поскольку, в отличие от Т-эффекторов, ЕК распознают клетки на которых понижена или отсутствует экспрессия молекул МНС1 (при этом для распознавания молекулы МНС естественному киллеру не нужен комплекс МНС-антиген). Естественные киллеры участвуют и в механизмах адаптивного иммунитета, когда их количество увеличивается под воздействием ИЛ2 и ИЛ15, секретируемого лимфоцитами. Через рецепторы (CD16) естественные киллеры способны распознавать АТ на поверхности клеток-мишеней. Цитотоксический эффект ЕК не отличается по механизму от Т-эффекторов: так же после активации секретируются перфорины и гранзимы.

Клинико-морфологически воспаление в реакциях клеточного адаптивного иммунитета реализуется постепенным накоплением в очаге лимфоцитов и макрофагов и их активацией с повреждением клеток и тканей вплоть до некроза. Воспаление может проявляться в качестве очагового (гранулемы) и диффузного.

ПАТОЛОГИЯ ИММУНИТЕТА.

Иммунная система имеет целый набор механизмов, позволяющих ей осуществлять как защиту от инфекций, так и надзорную функцию. Поэтому ослабление иммунного ответа может приводить прежде всего к реализации тяжело протекающего инфекционного процесса, так и к возникновению опухолевого роста. В то же время иммунные механизмы сами по себе могут реализовываться выраженным воспалением и повреждением тканей, что происходит в адаптивном иммунитете при нарушении иммунологической толерантности и при нарушении эффек-

торных механизмов на экзогенный антиген. Такие нарушения способны проявляться рядом патологий.

Это могут быть:

- неэффективный иммунный ответ на чужеродные антигены – иммунодефицит, который может быть наследственным (первичным) или приобретенным (вторичным);
- иммунный ответ чрезмерной интенсивности на чужеродный и в ряде случаев сам по себе совершенно безвредный антиген – аллергия (гиперчувствительность);
- парадоксальная реакция на собственные антигены при нарушении иммунологической толерантности – аутоиммунный процесс (РА, СКВ, ревматизм, гемолитическая анемия и др.)

Иммунодефициты.

В зависимости от того, являются ли иммунодефициты врожденными или приобретенными их принято разделять на первичные и вторичные.

Первичные иммунодефициты образуются в результате генетически обусловленных нарушений в развитии и созревании иммунокомпетентных клеток.

Основным клиническим проявлением иммунодефицитов является инфекционный процесс, характеризующегося несколькими ключевыми признаками: высокой тяжестью течения (быстрое развитие, генерализация); частым и упорным рецидивированием, нередко со сменой штаммов; в качестве инфекционного агента нередко выступает условно-патогенная флора, обычно не вызывающая инфекционный процесс у иммуносохранных людей. Вид возбудителя, вызывающего эпизоды инфекции при иммунодефиците зависит от того по каком механизму развивается иммунодефицит, к какому типу он относится. Это в значительной степени и определяет подходы к лечению таких больных. Признаки иммунодефицитов проявляются в семейном анамнезе.

В зависимости от звена иммунитета в котором локализуются дефект (определяется результатами иммунограммы), выделяют следующие группы первичных иммунодефицитов:

- специфические иммунодефициты (нарушения адаптивного/приобретенного иммунитета)
  - Иммунодефициты, связанные с В-клеточной недостаточностью и преимущественным дефектом в продукции антител,
  - Иммунодефициты, связанные с Т-клеточной недостаточностью,

- Иммунодефициты, связанные с комбинированной Т- и В-клеточной недостаточностью,

• Неспецифические иммунодефициты (нарушения врожденного иммунитета)[1]

- Иммунодефициты, связанные с недостаточностью естественных киллеров,
- Иммунодефициты, связанные с патологией фагоцитов,
- Иммунодефициты, связанные с дефектами комплемента.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ПЕРВИЧНЫХ ИММУНОДЕФИЦИТОВ:

- ***Частые, рецидивирующие, генерализующиеся инфекции***
- ***Условно-патогенная флора, как причина инфекций***
- ***Иммунодефициты в семейном анамнезе***
- ***Отклонения в иммунограмме***

В-клеточная недостаточность (преимущественный дефект продукции антител)

Эти виды иммунодефицитов клинически проявляются тяжело текущими, рецидивирующими бактериальными инфекциями (средний отит, пневмония, пиодермиты, конъюнктивиты, синуситы, патология ЖКТ). Поскольку при этих иммунодефицитах нарушено нормальное образование антител, это может приводить к сочетанию с иммунодефицитом и иных видов нарушения иммунитета: атопической аллергии или аутоиммунного процесса (СКВ, ревматоидный артрит, дерматомиозит, аутоиммунный тиреоидит)

Примеры причины и патогенеза врожденных иммунодефицитных нарушений гуморального иммунитета (в В-клеточном звене) приведены ниже:

- **Агаммоглобулинемия, сцепленная с Х-хромосомой (болезнь Брутона, XLA)**

Это заболевание связано с нарушением дифференцировки и созревания В-ЛФ вследствие дефекта Брутоновской тирозинкиназы (В-клеточная тирозинкиназа) специфичной для В-клеток. В результате на рушается созревание пре-В клеток в В-лимфоциты. У больных в иммунограмме снижено число зрелых В-ЛФ и плазмоцитов, а также снижена концентрация иммуноглобулинов.

---

[1] *Примеры неспецифических иммунодефицитов рассмотрены в параграфе «Клиническое значение нарушения механизмов врожденного иммунитета. Патология воспаления»*

◦ **Группа синдромов, характеризующаяся дисгаммаглобулинемией:**

• *Сцепленный с полом гипериммуноглобулин М синдром.*

Гипериммуноглобулин М синдром сцепленный с Х-хромосомой наследуется в 70% случаев, остальные 30% - варианты синдрома, наследуемые аутосомно-рецессивно. В иммунограмме больных при резком снижении IgG и IgA увеличивается уровень IgM.. Нарушается продукция CD40L (CD154). Экспрессия этого белка на Т-ЛФ способствует их взаимодействию с В-ЛФ (через рецептор CD40), что служит сигналом для дифференцировки последних. Отсутствие взаимодействия CD40L и CD40 у больных с иммунодефицитом приводит к нарушению дифференцировки и переключения В-клеток с синтеза IgM на синтез IgG, IgA, IgE. В результате на фоне падения концентрации всех остальных иммуноглобулинов увеличивается IgM. Клинически заболевание проявляется рецидивирующими пиогенными инфекциями.

• *Дефицит субклассов IgG.*

Основу патогенеза данных иммунодефицитов составляют генетические нарушения переключения изотипов иммуноглобулинов. Количество Т- и В-клеток при данной группе иммунодефицитов остаётся нормальным. В этой группе наиболее часто встречается дефицит IgG_4. При дефиците IgG_1 нарушается активация макрофагов и моноцитов с участием Fc-рецепторов I типа (FcγR I). От вида дефекта зависит тяжесть ИД и характер инфекции. Так при дефицит IgG_2 (они вырабатываются обычно на полисахаридные антигены) развивается пневмококковая и менингококковая инфекция. Эти иммунодефициты могут быть изолированными или сочетаться с синдромом Вискотта-Олдрича, атаксией-телеангиоэктазией или синдромом «голых лимфоцитов». Часто развивается на фоне атопии, ювенильного сахарного диабета, СКВ.

• *Селективный дефицит IgA.*

Это наиболее частый из всех первичных иммунодефицитов (у европейцев распространенность в популяции составляет от 1:400). Синдром характеризуется нарушением дифференцировки В-ЛФ, приводящей к нарушению синтеза IgA. Снижение резистентности к инфекциям, связанное с угнетением образования секреторных антител при селективной недостаточности IgA, обычно проявляется учащением эпизодов ОРЗ, осложняющихся развитием бронхитов, гайморитов.

◦ **Общий вариабельный иммунодефицит (ОВИ. SVID).**

Под ОВИ понимают полиморфную группу первичных иммунодефицитов

фицитов с различными дефектами функций ЛФ. Начинается в зрелом возрасте. Существует два варианта:

- с преобладанием дефектов клеточного звена (угнетение Т-хелперов)
- с преобладанием дефекта антителообразования

Наследуется синдром гетерогенно (аутосомно-доминантно или сцеплено с полом). У больных в клеточном звене увеличено количество Т-киллеров (CD8+) и, в то же время уменьшено количество Т-хелперов CD4+ (коэффициент T_4/T_8 снижен) , снижен уровень ИЛ4,5, вследствие чего снижено образование антител. В гуморальном звене снижено количество В-ЛФ и иммуноглобулинов.

Т-клеточная недостаточность

Эта группа иммунодефицитов проявляется тяжелым течением инфекций вызванных вирусами, грибами и простейшими. Инфекции рецидивируют и имеют наклонность к генерализации.

- **Синдром Ди Джордже (Di-George)**

Это заболевание представляет собой врожденное отсутствие (аплазия, гипоплазия) или недоразвитие тимуса и паращитовидных желез. Причина – грубое генетическое нарушение – делеция в 22 хромосоме, в результате чего нарушается эмбриональная дифференцировка эпителия в 3 и 4 глоточном карманах. Для больных характерна лимфопения (в иммунограмме резко снижено количество Т-лимфоцитов: CD3+, CD8+, CD4+ и В-лимфоцитов – CD19+). У этих больных отсутствует реакция гиперчувствительности замедленного типа, отсутствует отторжение трансплантата. Этот порок часто сочетается с другими дисгенезиями, такими как тетрада Фалло, аномалия дуги аорты и т.д. Для больных характерен следующий габитус: недоразвитая нижняя челюсть, низко посаженные уши, гипертелоризм (увеличение расстояния между парными органами, напр. глаза). Наиболее ранний симптом, связанный с сочетанным недоразвитием паращитовидных желез и дефицитом паратгормона – судороги, вплоть до тетании (уже на вторые сутки после рождения).

Комбинированная Т- и В- клеточная недостаточность

Клинически эта группа синдромов характеризуется инфекциями, вызванными всеми видами возбудителей: бактериями, вирусами, грибами простейшими

- **Тяжелая комбинированная иммунологическая недостаточность (ТКИН, SCID)**

ТКИН представляет из себя группу синдромов, характеризующаяся одновременными нарушениями клеточного и гуморального иммунитета, сопровождающимися аплазией лимфоидной ткани и дсплазией тимуса. Наследуются по-разному: аутосомно-рецессивно или сцеплено с Х-хромосомой (50-60%).

Причины и патогенез могут быть различны:

- нарушение образования рецепторов к IL2 вследствие наследственного дефекта синтеза гамма-цепи рецептора к IL2;
- нарушение образования TCR (CD3);
- нарушение деления Т-клеток вследствие генетического дефекта, приводящего к отсутствию аденозиндеаминазы, что приводит к ингибиции дезоксиаденозином тимидилатсинтетазы, необходимой для деления клетки;
- наследственный дефицит пуриннуклеозид-фосфорилазы, нарушающее превращение инозина в гипоксантин и приводящее к повреждению Т-клеток, в результате накопления токсических метаболитов инозина.

В результате нарушения созревания и дифференцировки ЛФ в иммунограмме уменьшены количества CD4+ и CD8+ лимфоцитов, а также содержание антител.

◦ **Синдром «голых лимфоцитов»**

Для больных с этим иммунодефицитом характерен дефект экспрессии молекул MHC2 в антиген-презентирующих клетках, что приводит к нарушению презентации антигена и нарушению дифференцировки $CD4^+$. Заболевание наследуется аутосомно-рецессивно. В иммунограмме проявляется нарушением созревания Т-хелперов, образования специфических антител, цитотоксичности Т-эффекторов.

◦ **Синдром Вискотта-Олдрича.**

Это заболевание представляет из себя сцепленный с Х-хромосомой первичный иммунодефицит, при котором в результате мутации в клетках синтезируется аномальный цитоплазматический протеин синдрома Вискотта-Олдрича (WASP). Этот белок способен связывать глютатион-S-трансферазу, которая необходима для пролиферации Т-ЛФ при их контакте с АПК. Кроме того, в Т-ЛФ возникает уникальная аномалия, связанная с нарушением цитоскелета (нарушение поляризации цитоскелета при кооперации с В-ЛФ). Эти нарушения приводит к отсутствию ответа на Т-зависимые антигены и нарушению секреции иммуноглобулинов.

При этом синдроме происходит также нарушение образования тромбоцитов, что реализуется тромбоцитопенией и тромбоцитопатией. Уменьшается размер тромбоцитов, нарушается их способность к адгезии и агрегации.

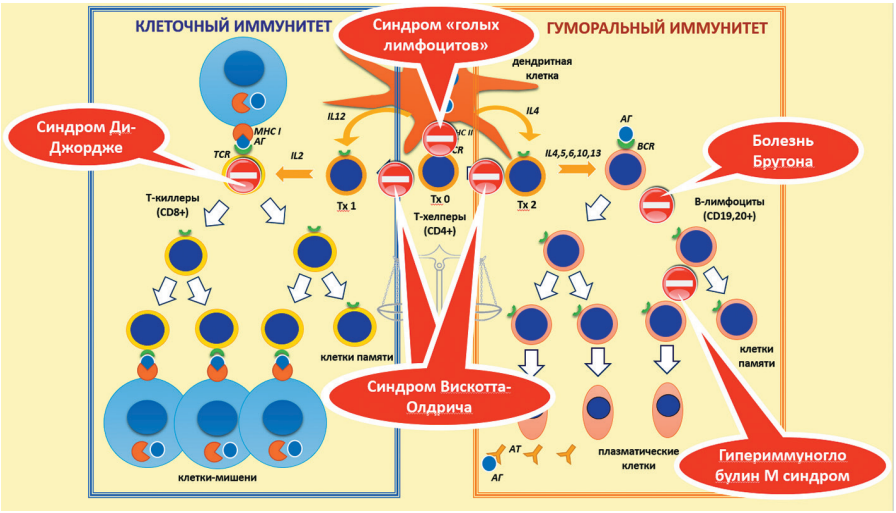

Рисунок 71 Механизмы врожденных специфических иммунодефицитов

Помимо первичных, в клинике очень распространены и вторичные иммунодефициты, которые могут возникать в результате воздействия на иммунную систему самых различных факторов, а именно:

- ионизирующего излучения
- химических ксенобиотиков (тяжелые металлы, токсические углеводородные соединения, пестициды, полициклические ароматические углеводороды, нитриты, нитраты)
- инфекционных процессов (ВИЧ-инфекция, грипп, сепсис…)
- эндокринной патологии (Болезнь Иценко-Кушинга)

Аллергия

Термин «Аллергия» ввел Перке после получения «иной реакции» на антитоксическую сыворотку у детей.

АЛЛЕРГИЯ – это адаптивная иммунная реакция организма, развивающаяся в ответ на внешний антиген и сопровождающаяся повреждением собственных тканей

В аллергологии существует также понятие **псевдоаллергия** – это патология, проявляющаяся клинически как аллергия, в ее патогенезе принимают участие те же медиаторы, но отсутствуют собственно иммунные механизмы.

Аллергические реакции чрезвычайно распространены. По некоторым оценкам считается, что около 10% населения Земли страдают проявлениями аллергии. Наиболее часто встречаются такие аллергические болезни, как поллиноз, бронхиальная астма, пищевая аллергия, отек Квинке. С каждым годом распространенность аллергии увеличивается, что связывают с появлением все новых веществ, вызывающих аллергию, - **аллергенов** в результате развития промышленности, загрязнения окружающей среды, роста потребления лекарств и синтетических добавок к продуктам питания. Таким образом, **аллергены – это антигены вызывающие аллергическую реакцию**. Аллергены обладают всеми свойствами антигенов и подобно им бывают полными и неполными (гаптены). Гаптены сами не обладают антигенными свойствами и приобретают их только в комплексе с носителем (обычно собственные белки организма). Гаптенами бывают низкомолекулярные соединения (например, лекарства).

Аллергены бывают инфекционные и неинфекционные.

Все неинфекционные аллергены по происхождению принято делить на группы:

- **Бытовые аллергены.** Домашняя пыль – один из основных бытовых аллергенов. Это многокомпонентный аллерген, состоящий из частичек одежды, белья, древесины, тканей домашних насекомых. Особенно сильными аллергенными свойствами обладают фрагменты покровов микроскопического клещика – Dermatophogoides pteronyssinys, который обитает в постельном белье, питаясь слущеными эпидермальными частичками.
- **Инсектные аллергены.** Это аллергены входящие в состав яда жалящих, слюны кусающих и пыль, образовавшаяся из фрагментов насекомых. Чаще всего встречается аллергия, вызванная белками, входящими в состав яда ос.
- **Эпидермальные аллергены.** Сюда относят аллергены, ассоциированные с перхотью или шерстью животных, перьями птиц, чешуей рыб.
- **Лекарственные аллергены.** Практически любой лекарственный препарат может вызвать развитие аллергической реакции. Наи-

более распространена аллергия к антибиотикам, в частности, к пенициллину.

- **Пыльцевые аллергены.** Аллергенными свойствами обладает пыльца растений размером менее 35 мкм, если она достаточно летуча. Наиболее значима в средней полосе России пыльца злаковых трав (тимофеевка, райграс, мятлик) и деревьев (ольха, береза, клен). На юге России наиболее сильный аллерген – пыльца кустарника амброзия.
- **Пищевые аллергены.** Наиболее часто аллергические реакции вызывают такие продукты, как рыба, пшеница, томаты, бобы.
- **Промышленные аллергены.** На производстве аллергия у работников может возникать к скипидару, дегтю, смолам, лакам, соединениям нафталина, бензола и т.д.

Аллергены инфекционного происхождения. Возбудители инфекционных заболеваний и выделяемые ими продукты в процессе жизнедеятельности могут вызывать развитие аллергических реакций. Те инфекции, в развитии которых ведущими являются аллергические механизмы называют инфекционно-аллергическими. К таким заболеваниям относят хронические инфекции (туберкулез, сифилис, лепра, бруцеллез и др.). Значительна роль аллергических механизмов в патогенезе грибковых заболеваний – аспергиллез, актиномикоз, гистоплазмоз и т.д.

Патогенез аллергических процессов.

Уже давно в аллергологии получила распространение классификация R.A.Cooke (1930), в которой все аллергические реакции разделялись на реакции немедленного (время развития – от нескольких минут) и замедленного (время развития – 2-3 суток) типа.

Однако наибольшее признание в аллергологии получила классификация, предложенная Джеллом и Кумбсом (P.Gell, R.Coombs) в 1963 году. Они выделили четыре основных типа аллергических реакций (см. выше: типы адаптивного иммунного воспаления):

I тип (анафилактический, реагиновый). Эти реакции характеризуются выработкой антител классов IgE, IgG_4, называемых реагинами, которые фиксируются на тучных клетках и базофилах. При повторном попадании аллергена происходит образование иммунного комплекса прямо на поверхности тучных клеток, результатом чего является их активация и дегрануляция. По этому механизму развиваются: атопическая бронхиальная астма, поллиноз, крапивница, отек Квинке, анафилактический шок.

II тип (цитотоксический). При этом типе реакции синтезируемые плазмоцитами антитела относятся к классу IgG и IgM/ Они образуют иммунный комплекс с клеточно –ассоциированными антигенами. А клетки–мишени, экспрессирующие эти антигены становятся объектом цитолиза с участием комплемента и клеток-эффекторов. По этому механизму развиваются лекарственная аллергия, аллергическая цитопения и т.д.

III тип (тип Артюса, иммуннокомплексный). В данном случае реакция образования иммунного комплекса протекает с участием тех же антител, но вне связи с клетками. Решающее значение имеет активация комплемента. Пример – сывороточная болезнь, феномен Артюса.

IV тип (замедленная гиперчувствительность). Эта реакция происходит между эффекторными Т-лимфоцитами и антигеном, при основными медиаторами являются лимфокины. К реакциям этого типа можно отнести многие инфекционно-аллергические и аутоиммунные болезни.

I тип аллергической реакции (анафилактический, реагиновый).

Термин «анафилаксия» был предложен Портером и Ричетом в 1902 году для описания причины смерти собак, которым в эксперименте вводился экстракт щупалец медузы. Начиная с этого времени анафилаксия понималась как искусственно-вызванная аллергическая реакция, к которой отсутствовала наследственная предрасположенность. У человека была описана аналогичная естественная аллергическая реакция, для которой Коке и Кока предложили термин «атопия». Эта реакция как правило сопровождалась наследственной предрасположенностью. Позднее было определена роль реагинов – специфических антител, образующихся в ответ на попадание аллергена и вызывающих атопическую реакцию. При атопии в ответ на попадание антигена плазматические клетки отвечают преимущественно образованием антител класса IgE. Образование IgE, в свою очередь, связано с преобладанием в иммунном статусе Тх2 над Тх1 и угнетением клеточных механизмов иммунитета. Такой иммунный статус, по-видимому, наследуется и сейчас уже известны около 20 генов на 4,5 8 и 13 хромосомах, независимое наследование которых ответственно за развитие атопии.

В патогенезе атопии значительную роль могут играть и целый ряд неиммунных механизмов, некоторые из которых имеют наследственную предрасположенность:

- Особенности иннервации сосудов и бронхов (увеличение холинореактивности, α_1-адренореактивности и снижение β_2-адренореактивности). Клинически это проявляется спастической готовностью

бронхов и белым дермографизмом. Так при бронхиальной астме спастический приступ может в ряде случаев провоцироваться не попаданием аллергена, а эмоциональным напряжением, испугом, вдыханием холодного воздуха и др.

- Нестабильность мембран тучных клеток, их готовность к дегранулляции в ответ на действие неспецифических раздражителей, даже физической природы, что может проявляться, например, такой псевдоаллергической реакцией, как холодовая крапивница.
- Повышение проницаемости слизистых и кожных барьеров.

В патогенезе аллергических реакций традиционно принято выделять три основные условные стадии:

- Иммунологическую, которая определяется взаимодействием аллергена с антителами или иммунокомпетентными клетками;
- Патохимическую, связана с выделением медиаторов аллергии и их действием на ткани;
- Патофизиологическую, которая определяется морфологическими и функциональными изменениями, развивающимися в тканях при аллергическом процессе

Иммунологическая стадия. Реагины чаще относятся к классу антител IgE, который термолабилен (денатурируется при 56^0C – 4 часа). Своим Fc – концом (constant fragment) IgE фиксируется на высокоафинном рецепторе Fcε на поверхности тучных клеток и базофилов. Другой конец молекулы Fab (antigen-binding fragment) связывается с антигенной детерминантой аллергена. Один аллерген (его несколько детерминант) может связываться с несколькими антителами на поверхности тучных клеток. В результате взаимодействия аллергена с антителами на поверхности тучной клетки, она активируется и дегранулирует.

Патохимическая стадия. Во время патохимической стадии клетки, участвующие в атопической реакции выделяют ряд медиаторов. Участвующие в этом типе аллергии активированные и дегранулирующие тучные клети и базофилы выделяют **первичные медиаторы**, а привлеченные в очаг аллергического воспаления эффекторные клетки (эозинофилы и нейтрофилы) – **вторичные медиаторы.**

Медиаторы, выделяемые тучными клетками:

- Гистамин. В реализации эффектов гистамина при аллергических реакциях участвуют рецепторы клеток-мишеней двух типов (Н1 и Н2). Стимуляция гистамином Н1-рецепторов гладких мышц вызывает их сокращение, что приводит к расширению артерий и

увеличению притока крови в участок аллергического воспаления. С участием этих же рецепторов гистамин действует на эндотелиальные клетки посткапиллярного отдела микроциркуляции, что приводит к увеличению проницаемости сосудистой стенки и формированию воспалительного выпота. Стимуляция гистамином Н2-рецепторов приводит к усилению образования слизи.

- Метаболиты арахидоновой кислоты образуются в мембранах тучных клеток, макрофагов, нейтрофилов, эозинофилов и др. Арахидоновая кислота, образующаяся из фосфолипидов клеточной мембраны в результате активации фосфолипазы А2, метаболизируется далее по двум основным путям: циклооксигеназному и липоксигеназному. При **циклооксигеназном** пути метаболизма, под действием фермента-циклооксигеназы образуются эндопероксиды, являющиеся в свою очередь источниками простагландинов (ПГ, Pg), тромбоксанов и простоциклина. Для развития атопической аллергии наиболее значимы простагландины. Так, простагландины Е2 и F2α вызывают сокращение гладкой мускулатуры бронхов (бронхоконстрикция), и вазодилятацию.

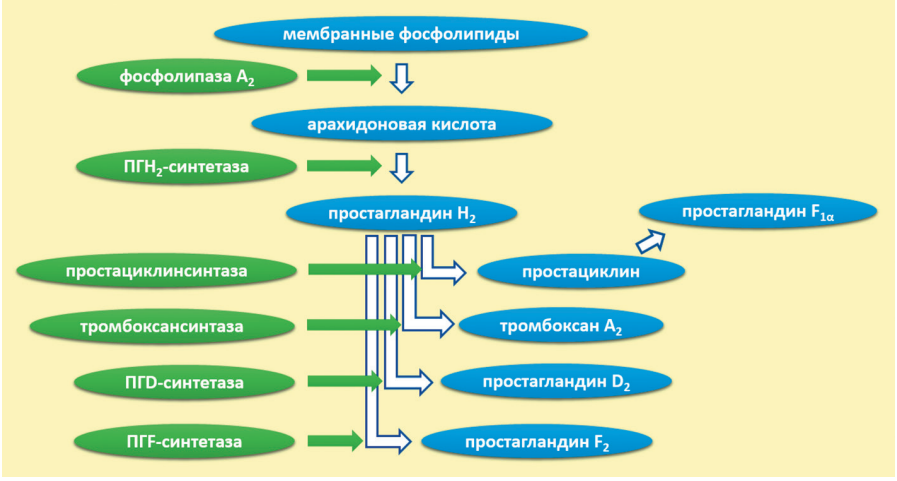

Рисунок 72 Схема метаболизма простагландинов

Второй путь метаболизма арахидоновой кислоты – липоксигеназный. Образуется комплекс лейкотриенов (ЛТ): ЛТС4, ЛТD4 и ЛТЕ4, ранее называвшиеся медленно действующим веществом анафилаксии (МДВА). Так вызывают сокращение гладкой мускула-

туры бронхов, увеличивают проницаемость сосудов, увеличивают секрецию слизи.

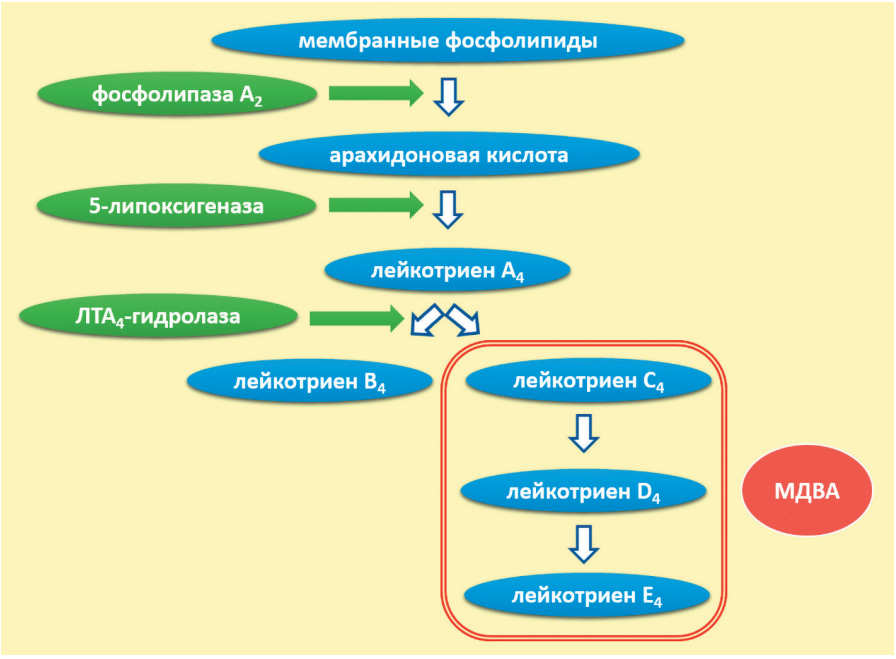

Рисунок 73 Схема метаболизма лейкотриенов

- Тромбоцитактивирующий фактор (ТАФ, ФАТ, англ. platelet-activating factor, PAF) – это медиатор воспаления фосфолипидной природы, секретируемый тучными клетками, базофилами, эозинофилами, нейтрофилами и макрофагами. ТАФ вызывает агрегацию тромбоцитов с освобождением гистамина и серотонина, вызывает спазм гладких мышц бронхов (очень выраженно!), повышает проницаемость сосудов, способствует хемотаксису и активации эозинофилов и нейтрофилов.
- Группа хемотаксических факторов, секретируемых тучными клетками. Включает низкомолекулярный эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии (ФХЭ-А) – группа тетрапептидов с молекулярной массой 360-390 Да, Эозинофильный хемотаксический фактор (ФХЭ-олигопептиды) с молекулярной массой около 2000 Да. Они вызывают хемотаксис эозинофилов и нейтрофилов.
- Высокомолекулярный хемотаксический фактор (нейтрофильный

хемотаксический фактор - ФХН) с молекулярной массой 750000 Да. Он вызывает хемотаксис нейтрофилов.
- Ферменты: триптаза (активация С3, разрушение кининогена), миелопероксидаза (синтез из Н2О2 гипогалидов), супероксид-дисмутаза (синтез Н2О2 из супероксида).

Медиаторы, выделяемые базофилами:
- Гистамин
- Лейкотриены
- Простагландины
- Калликреин (активирует образование кининов)
- Активатор фактора Хагемана
- Тромбоцитактивирующий фактор (ТАФ)

Медиаторы, выделяемые эозинофилами:
- Активные формы кислорода
- Тромбоцитактивирующий фактор (ТАФ)
- Лейкотриены
- Простагландины
- Катионные белки
- Лизосомальные ферменты
- Арилсульфатазы (инактивация ЛТ)
- Фосфолипаза D (инактивация ТАФ)
- Гистаминаза (инактивация гистамина)

Медиаторы, выделяемые нейтрофилами:
- Активные формы кислорода
- Лизосомальные ферменты
- ТАФ
- Лейкотриены
- Простагландины
- Гистаминаза
- Арилсульфатаза

Патофизиологическая стадия. Проявляется эта стадия аллергической реакции многообразно. Это и бронхоспазм, и воспаление стенки бронхов с гиперсекрецией слизи, и отеки (точнее воспалительная экссудация в ткани), и расширение артерий, приводящее к гиперемии участков ткани, а в том случае, когда оно происходит системно это проявляется падением артериального давления.

В клинике атопической реакции можно выделить две фазы ее развития:

В течение первых 10-20 минут проявляется **ранняя фаза**, которая

обуславливается действием первичных медиаторов. На коже она проявляется в виде пузырей в бронхах – вызывает бронхоспазм.

Поздняя фаза (развивается через 6-12 часов) при которой наблюдаются эффекты вторичных механизмов и клеточных реакций, связанных с инфильтрацией ткани НФ и ЭФ, выделяющими свои медиаторы. Эти инфильтраты образуются на коже и по ходу бронхов, вызывая затяжную обструкцию.

II тип аллергической реакции (цитотоксический).

Развитие этого типа аллергической реакции связано с антителами (IgG или IgM) образующими иммунный комплекс с поверхностными антигенами, ассоциированными с клетками-мишенями. При этом повреждение этих клеток-мишеней реализуется тремя путями:

- За счет активации комплемента (комплемент-опосредованная цитотоксичность)
- За счет повреждения клеток макрофагами (опсонированный фагоцитоз)
- За счет антитело-зависимой клеточной цитотоксичности, осуществляемой естественными киллерами (ЕК)

Комплемент-опосредованная цитотоксичность. Иммунный комплекс антиген на поверхности клетки-мишени и антитело является пусковым механизмом для активации комплемента по классическому пути (см. выше). В патохимической стадии в этих реакциях в качестве медиаторов ведущую роль играют активные фрагменты комплемента, как непосредственно повреждающие клетки-мишени (мембраноатакующий комплекс комплемента), так и выполняющие регуляторные функции (C4b, C3a, C5a, комплекс C567)

По этому механизму осуществляется повреждение эритроцитов при аутоиммунной гемолитической анемии, легких и почек при пневморенальном синдроме Гудпасчера, почек при экстракапиллярном гломерулонефрите и т.д.

Опсонированный фагоцитоз. Этот механизм связан с активацией фагоцитов (прежде всего – макрофаги) антителами, входящими в состав иммунного комплекса на поверхности клетки-мишени. Это взаимодействие опосредовано Fcγ рецепторами макрофагов. Медиаторами являются активные формы кислорода (супероксид, перекись водорода, гипогалиды, гидроксил-радикал и др.), лизосомальные ферменты (протеазы, липазы, коллагеназы, эластазы, кислые фосфатазы, рибонуклеазы), катионные белки.

Антитело-зависимая клеточная цитотоксичность связана с повреждением клеток-мишеней естественными киллерами. Распознавание кле-

ток-мишеней ЕК осуществляют через Fcγ рецепторы. Медиаторы этого типа повреждения – перфорины, встраивающиеся в мембрану клетки-мишени, и гранзимы, с помощью которых ЕК вызывают апоптоз клетки-мишени.

С механизмами опсонированного фагоцитоза и антитело-зависимой клеточной цитотоксичности связано развитие контактного аллергического дерматита, лекарственной аллергии, ряда аутоиммунных заболеваний, аллергокомпонента в ряде инфекционных заболеваний, например гепатит В.

III тип аллергической реакции (тип Артюса, иммуннокомплексный).

Этот тип аллергического повреждения связан с образованием специфических антител (классы IgG и IgM) к аллергену, исходно находящемуся в неассоциированном с клетками состоянии, с последующим формированием циркулирующего иммунного комплекса (ЦИК). Затем иммунный комплекс, образовавшийся в сосудистом русле, откладывается в тканях (прежде всего паравазально), вызывая их повреждение.

Способствовать формированию циркулирующего иммунного комплекса и реализации этого типа аллергической реакции может несколько условий:

- недостаточность удаления ЦИК макрофагами при снижении их функциональной активности или когда происходит постоянное избыточное образование ЦИК как это может происходить в очагах распада легких при туберкулезе
- качественные особенности самого иммунного комплекса, обусловленные его составом, величиной и структурой решетки, например в результате особого соотношения антигена и антител с составе иммунного комплекса (в небольшом избытке аллергена образуются высокоаллергенные ИК с массой 1 млн Да)
- повышенной проницаемостью сосудистой стенки (физиологической – гломерулы или патологической)

В патохимической стадии иммунокомплексной аллергической реакции ведущую роль выполняют: комплемент, активирующийся по классическому пути (очень важно образование в ходе его активации фрагментов С3b – вызывающих иммунное прилипание фагоцитов и С3а – ответственных за хемотаксис), активные формы кислорода, лизосомальные ферменты, кинины, биогенные амины.

Этот тип аллергической реакции лежит в основе патогенеза экзогенных аллергических альвеолитов, сывороточной болезни, некоторых случаев лекарственной аллергии и др.

IV тип аллергической реакции (замедленная гиперчувствительность).

В ответ на попадание аллергена в ткани организма аллергический

ответ формируется более медленно и проявляется в течение 1-2 суток. При этом образуются специфические Т-лимфоциты эффекторы, несущие на своей мембране рецепторы к аллергену. Этот процесс идет с участием механизмов антигенной презентации (АПК – Тх1) и секрецией ряда цитокинов (цитокины лимфоцитов принято называть лимфокинами), влияющих на количество и регулирующих функции различных эффекторных клеток (Т-эффекторы, макрофаги, ЕК, нейтрофилы). Из медиаторов особенно важны: ИЛ1, ИЛ2 и ИЛ3, TNF_{β} (старое название – лимфотоксин), хемотаксические факторы, интерфероны α и γ, перфорины и гранзимы фагоцитов. В очаге воспаления морфологически видно большое скопление эффекторных клеток, особенно макрофагов и лимфоцитов. Этот механизм лежит в основе продуктивного воспаления при контактном дерматите, некоторых инфекционно-аллергических процессов и т.д.

Аутоиммунный процесс

АУТОИММУННЫЙ ПРОЦЕСС – это иммунный ответ на собственные антигены, возникающий в результате нарушения иммунологической толерантности и сопровождающийся повреждением собственных тканей и органов

Аутоиммунный процесс может развиваться по отношению к самым различным аутоантигенам, что клинически проявляется той или иной аутоиммунной патологией. Примеры аутоантигенов, вызывающих аутоиммунные заболевания приведены в таблице 1.

Таблица 1 Аутоантигены

ЗАБОЛЕВАНИЕ	ВИД АНТИГЕНА
II тип иммунного воспаления	
Аутоиммунная гемолитическая анемия	Белки эритроцитов
Аутоиммунная тромбоцитопеническая пурпура	Рецептор тромбоцитов для фибриногена IIb/IIIa
Синдром Гудпасчера	Коллаген IV типа базальных мембран
Пернициозная анемия	Микросомы обкладочных клеток желудка, внутренний фактор Кастла
Аутоиммунный тиреоидит (болезнь Хашимото)	Тироидная пероксидаза (ТРО)
Сахарный диабет II типа	Рецепторы для инсулина

Миастения gravis	Рецепторы никотинового типа для ацетилхолина
III тип иммунного воспаления	
Идиопатическая криоглобулинемия	IgG (комплексы IgG с ревматоидным фактором)
Системная красная волчанка	ДНК, нуклеопротеины, рибосомы
Системная склеродермия	Аутоантигены клеточных ядер, IgG.
IV тип иммунного воспаления	
Сахарный диабет I типа	Антиген β-клеток островков Лангерганса
Рассеянный склероз	Основный белок миелина

Механизмы развития аутоиммунной патологии связаны с различными нарушениями иммунологической толерантности.

Существуют несколько механизмов поддержания иммунологической толерантности (нечувствительности иммунных механизмов к собственным антигенам), функционирование которых может нарушаться и быть причиной развития аутоиммунных реакций – центральные и периферические.

Центральные механизмы толерантности

Эти механизмы формируются при созревании Т-лимфоцитов в тимусе. Изначально в тимусе происходит формирование на Т-лимфоцитах антигенраспознающих рецепторов случайной специфичности, в том числе и способных распознавать собственные антигены (аутоантигены). Поэтому важным этапом, позволяющим избежать в дальнейшем агрессии иммунных механизмов по отношению к структурам собственного организма, являются процессы селекции, которым подвергаются Т-лимфоциты в процессе дальнейшего созревания в тимусе. Сначала двупозитивным Т-лимфоцитам (CD4+ и CD8+) клетки кортикального эпителия тимуса представляют молекулы МНС классов I и II. В случае, если Т-лимфоцит распознает эти молекулы он сохраняется и дифференцируется либо в CD4+ Т-лимфоцит, либо в CD8+ Т-лимфоцит, если нет – погибает посредством апоптоза. Это так называемая позитивная селекция. Затем дендритные клетки, макрофаги и клетки медуллярного эпителия представляют выжившим Т-лимфоцитам аутоантигены (собственные пептиды) в комплексе с молекулами МНС I и II классов. На этом этапе в случае если Т-лимфоцит не распознает комплекс МНС-аутоантиген он сохраняет жизнеспособность, а если распознает – подвергается апоптозу. Это – негативная селекция. Таким образом формируется пул лимфоцитов, кото-

рые в целом не способны распознавать и соответственно индуцировать иммунологические реакции по отношению к собственным антигенам.

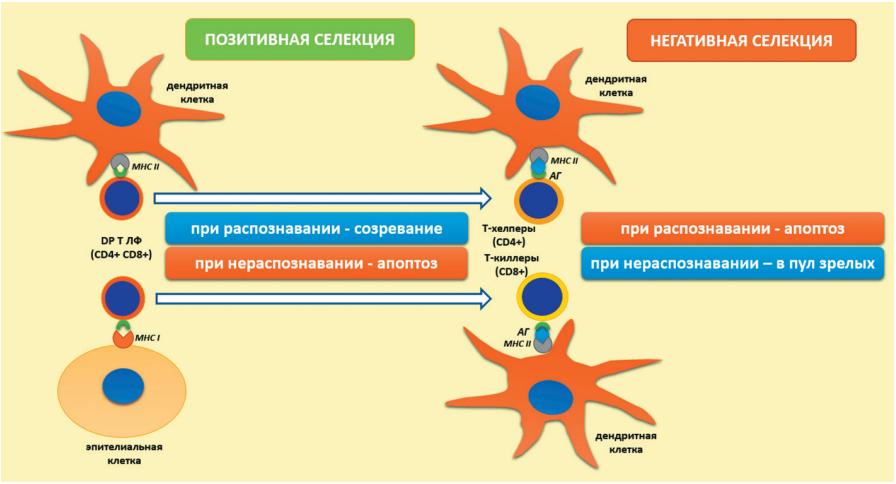

Рисунок 74 Механизмы селекции лимфоцитов в тимусе

В том случае, если какие либо собственные антигены отсутствуют в тимусе или уровень их содержания там невысок, возникает возможность для ускользания ауторекативных Т-клеток от центральных механизмов толерантности. В этом случае важнейшим рубежом защиты организма от атаки со стороны собственных иммунных механизмов становятся периферические (нетимические) механизмы толерантности. Нарушение этих механизмов толерантности и лежит в основе аутоиммунного процесса.

Периферические механизмы толерантности

- ***Fas-зависимый апоптоз.*** Активированные антигеном Т-клетки, в том числе и аутореактивные, экспрессируют молекулу Fas (CD95) и лиганд для этой молекулы FasL (CD178). Взаимодействие этих двух молекул и запускает апоптоз аутореактивных Т-клеток как при

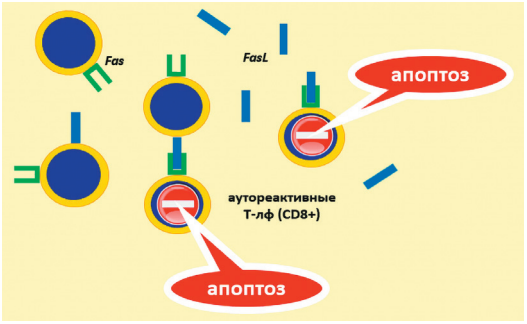

Рисунок 75 Fas-зависимый апоптоз

непосредственном контакте с другой клеткой, так и при взаимодействии с отделившейся от клетки растворимой формой FasL.

- ***Клональная анергия.*** Для начала дифференцировки Т-лимфоцитам необходимо два сигнала,. Сначала происходит распознавание подходящего комплекса МНС-антиген рецепторами наивных Т-лимфоцитов (Т0-клеток) (TCR). Затем клетка активируется с участием костимулирующих молекул, которые экспрессируются АПК. Лиганд костимулирующей молекулы CD28 экспрессируется наивными Т-лимфоцитами, после контакта с антигеном. Сигнал CD28 активирует выработку IL-2 Т-лимфоцитами и их пролиферацию. Также на Т-лимфоцитах происходит усиление экспрессии лиганда CD40 (CD40L), который взаимодействуя с CD40 на АПК вызывает активацию костимулирующих молекул CD80 (B7-1) и CD86 (B7-2), усиливающих активацию Т-лимфоцитов. CD28 связываясь с B7-1 и B7-2 на АПК также стимулирует экспрессию на Т-лимфоцитах CD152 (CTLA-4). CTLA-4 с его высоким сродством к молекулам B7 конкурирует с CD28 и уменьшает возможности для связывания B7-CD28, что подавляет активность синтеза IL-2 и пролиферацию Т-лимфоцитов. Таким образом при чрезмерной активации Т-лимфоцитов синтез CTLA-4 предотвращает их дальнейшую активацию. Развивается анергия.

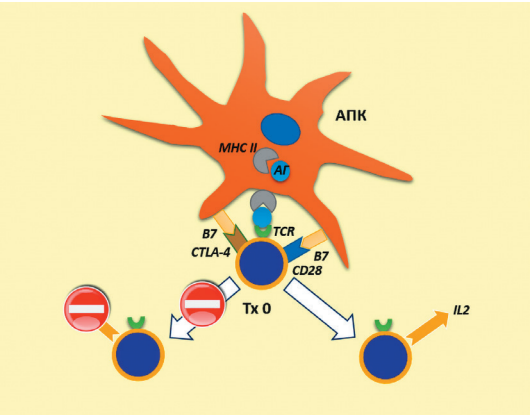

Рисунок 76 CTLA-4 зависимая клональная анергия

- С***упрессия иммунного ответа в том числе на аутоантигены с помощью регуляторных Т-клеток (Treg, CD4+,CD25+)***, которые вырабатывают иммуносупрессорные цитокины (TGFβ, IL10). CD28 и CTLA-4 необходимы для развития Tregs.
- ***Клональное игнорирование*** – отсутствие иммунного ответа лимфоцитов по отношению к аутоантигенам в низких концентрациях.

ПАТОЛОГИЯ ТЕПЛОВОГО ОБМЕНА

Человеку наряду с высшими животными присуща гомойотермность, то есть способность поддерживать постоянную температуру тела, и это свойство существенно повышает приспособляемость к изменяющимся температурным условиям внешней среды.

ТЕПЛОКРОВНОСТЬ (ГОМОЙОТЕРМНОСТЬ) – способность поддерживать постоянство температуры внутренней среды

Однако при этом температура периферических частей тела здорового человека не является постоянной и может колебаться в зависимости от температуры окружающей среды. В связи с этим в термофизиологии принято выделять в теле человека две зоны: «температурное ядро», включающее внутренние органы и мозг и где температура постоянной на уровне 37° С и «температурную оболочку», включающую кожу и подкожную жировую клетчатку, где температура обычно составляет около 35° С и может меняться под действием температуры внешней среды от +25 до +45° С. При этом большая часть скелетных мышц при попадании человека во внешние условия с достаточно высокой внешней температурой могут сохранять температуру «ядра», а в случае попадания в холодную внешнюю среду утрачивают температуру «ядра» и приобретают температуру «оболочки».

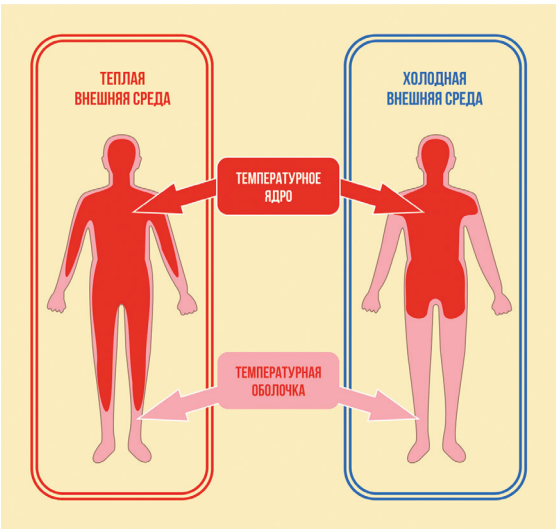

Рисунок 77 Распределение температурных зон в теле человека

Очевидно, что в «температурном ядре» располагаются органы и ткани, клетки которых наиболее чувствительны к перепадам температуры. Это обуславливается высокой интенсивностью обменных процессов и соответственно необхо-

димостью достаточно высокой и постоянной скоростью работы клеточных ферментов, скорость работы которых существенно зависит от уровня температуры. Это позволяет организму поддерживать постоянную температуру во внутренней среде без больших затрат энергии.

Измеренная на разных частях тела человека температура может быть разной. Среднюю температуру тела можно рассчитать по формуле Бартона: Т тела = 2/3 Т ядра + 1/3 Т оболочки. При этом температура тела здорового человека колеблется в течение суток, что связано с изменением интенсивности синтеза гормонов и обмена веществ в период активного бодрствования и сна. Такие колебания температуры принято называть **циркадными ритмами.** В норме эти колебания взрослого здорового человека составляют не более 1°С (от 0,27 °С до 0,82 °С). В клетках изменение их активности регулируется циркадным геном *per* и его белком PER, уровень которого колеблется в течение суток синхронно с циркадным ритмом в результате взаимодействия с белками TIM и DBT. Описание молекулярного механизма циркадного ритма Джеффри Холлом, Майклом Росбашом и Майклом Янгом было отмечено Нобелевской премией 2017 года.

Регуляция температуры тела с участием нервной системы.
Терморецепция

Терморецептором является воспринимающая часть сенсорного нейрона, кодирующая изменение температуры. В периферической нервной системе тепловые рецепторы имеют немиелинизированные С-волокна с низкой скоростью проводимости, тогда как холодовые, имеют как С-волокна, так и миелинизированные волокна А-δ с высокой скоростью проводимости. Стимулом для тепловых рецепторов является нагревание, которое приводит к увеличению скорости генерации их потенциала действия. Охлаждение приводит к снижению скорости генерации потенциала и импульсации тепловых рецепторов. Для холодовых рецепторов скорость импульсации увеличивается при охлаждении и уменьшается при нагревании. Аналогами этих рецепторов являются рецепторы TRPV1, способные вызывать чувство жара и даже жжения при контакте с химическими триггерами (например с веществами, содержащимися в красном перце). Взаимодействия триггера с рецептором открывает каналы, через которые в нейрон проникают ионы Ca^{2+} и Na^{+}, что приводит к деполяризации мембраны. С химическими триггерами взаимодействуют также рецепторы TRPM8, вызывающие чувство холода.

Передача сигнала и центральная терморегуляция

Внутренняя температура тела млекопитающих регулируется центральной нервной системой, терморегуляторный центр которой расположен в преоптической области гипоталамуса.

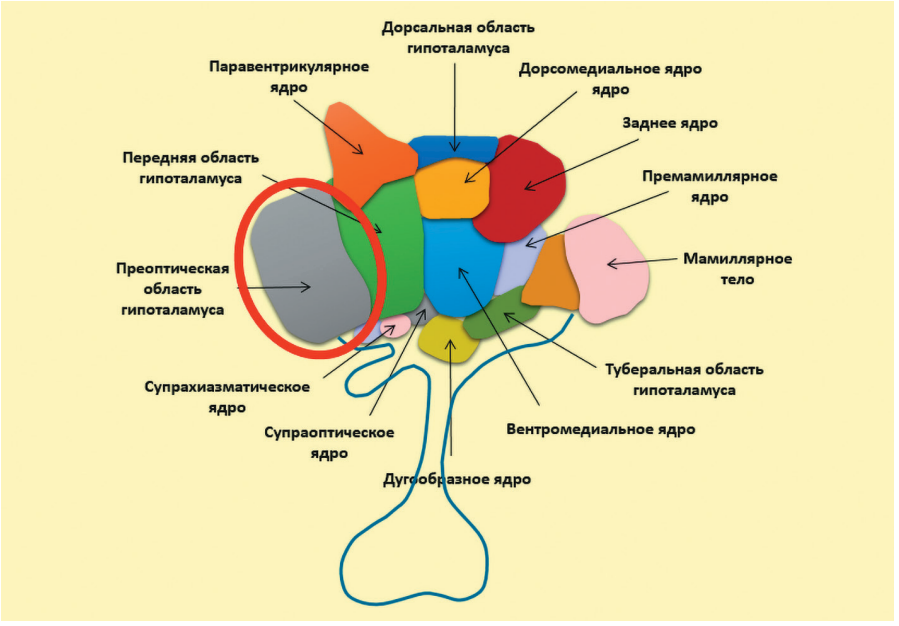

Рисунок 78 Терморегуляторный центр в гипоталамусе

В гипоталамусе находятся нейроны, напрямую чувствительные к физическим или химическим изменениям, таким как температура, осмолярность плазмы, уровень глюкозы и т.д. В преоптической области гипоталамуса имеется тепловые и холодовые нейроны. Возбуждение тепловых нейронов зависит от температуры: температура ниже 37 градусов мало влияет на скорость импульсации этих нейронов, тогда как температура выше 37 градусов, резко увеличивает скорость импульсации. Активация тепловых нейронов приводит к изменению активности нейронов паравентрикулярного ядра и бокового гипоталамуса, что в свою очередь, тормозит симпатическую импульсацию и приводит к расширению кожных сосудов и повышению теплоотдачи.

Холодовые нейроны преоптической области гипоталамуса и заднего

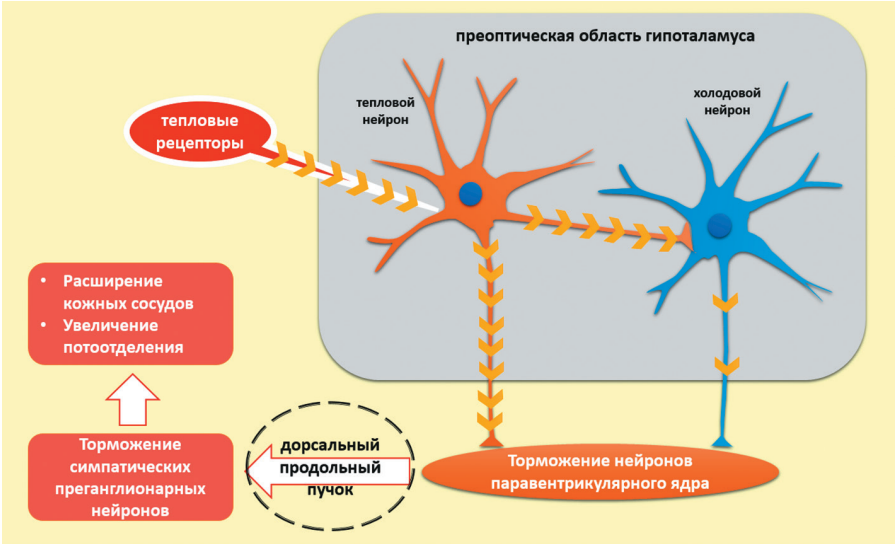

Рисунок 79 Регуляция теплоотдачи

ядра гипоталамуса имеют низкую скорость импульсации при температуре выше 37 градусов и возбуждаются при температуре ниже 37 градусов. Холодовые нейроны получают импульсацию от тепловых нейронов, которая тормозит их активность, напротив, при снижении импульсации тепловых нейронов, холодовые нейроны растормаживаются. Возбуждение холодовых нейронов приводит к активации нейронов паравентрикулярного ядра и заднего гипоталамуса, что увеличивает симпатическую импульсацию, способствуя выработке и сохранению тепла.

Передача сигнала для непроизвольной терморегуляции. Сигналы для непроизвольной (не контролируемой корой) терморегуляции от кожных терморецепторов, контролирующих температуру окружающей среды, передаются отдельно через спинно-парабрахиальный-гипоталамический нервный путь. Нейроны терморегуляторного центра передают эфферентные сигналы исполнительным органам, вызывая непроизвольные терморегуляторные реакции: сужение кожных сосудов, дрожательный термогенез, и термогенез бурой жировой ткани.

Передача сигнала для произвольной терморегуляции. У человека также сигнал в спинной мозг поступает от терморецепторов по дорсолатеральному пучку и предается на нейроны второго порядка в сером веществе дорсального рога. Аксоны этих нейронов второго порядка, вступив в

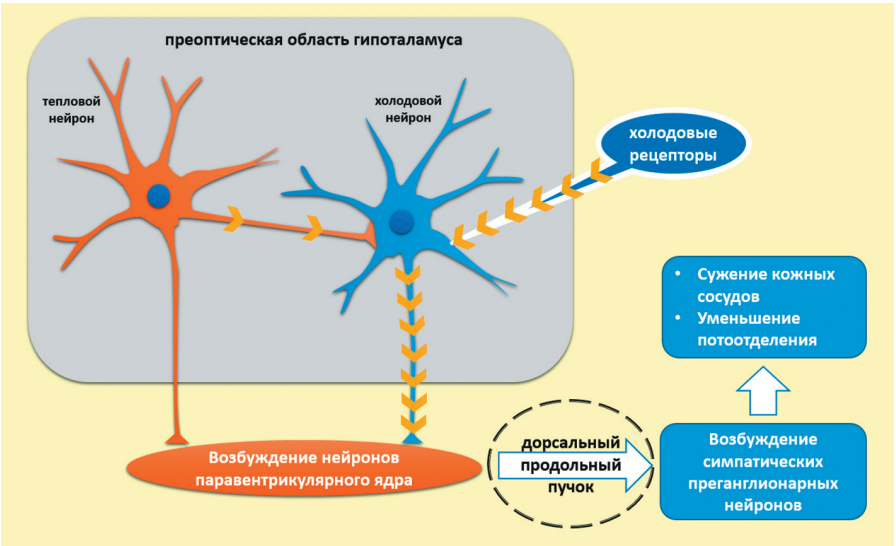

Рисунок 80 Регуляция теплопродукции

спиноталамическом тракт, поднимаются к нейронам в вентральном постеролатеральном ядре таламуса. Далее сигнал передается в кору головного мозга. Таким образом, по спиноталамокортикальному пути передается импульсация от терморецепторов, необходимая для восприятия и анализа температуры кожи с участием коры.

Нейроны терморегуляторного центра контролируют температуру «температурного ядра» тела, изменяя исходящие эфферентную импульсацию. Кожные термочувствительные афференты вызывают быстрые терморегулирующие реакции на изменение температуры окружающей среды, прежде чем эти изменения повлияют на внутреннюю температуру тела. Периферические гуморальные сигналы также воздействуют на нейроны в терморегуляторном центре, изменяя их мембранный потенциал и способность генерировать эфферентную импульсацию, что проявляется в частности при лихорадке

Теплопродукция

Теплопродукция, или процессы, приводящие к образованию тепла в организме, происходит несколькими способами.

Основной обмен. Этот способ теплообразования напрямую **не используется** организмом в процессах терморегуляции для изменения температуры тела. К процессам теплообразования при основном обмене относят:

- Образование тепла функционирующими клетками (при работе мембранных насосов, внутриклеточных сократительных структур и т.д.)
- Сокращение мускулатуры в процессе функционирования сердца, сосудов, дыхательных мышц, кишечника, мочевого пузыря, скелетной мускулатуры для поддержания тонуса.

Рабочая прибавка или образование тепла при работе скелетных мышц. Этот механизм контролируется корой и его эффект может достигать троекратного увеличения теплопродукции. Этот способ теплообразования активно используется организмом для регуляции температуры путем увеличения теплопродукции.

Дрожательный или сократительный термогенез (мышечная дрожь). С помощью этой реакции происходит быстрое увеличение температуры тела. Представляет из себя непроизвольное (не контролируемое корой) некоординированное сокращение волокон скелетных мышц, в результате которых сокращения самой мышцы в целом не происходит и вся энергия превращается в тепло. Этот способ также используется организмом в терморегуляции при необходимости существенно увеличить теплопродукцию.

Несократительный термогенез с участием бурой жировой ткани. В клетках бурой жировой ткани, расположенной в проекции средостения млекопитающих для обогрева спинного мозга, содержится большое количество митохондрий, что способствует интенсивному образованию тепла при активации липолиза под влиянием адреналина. Несократительный термогенез связывают также с катаболическим действием гормонов щитовидной железы. Этот способ для активной срочной регуляции температуры организмом не используется.

Теплоотдача

Существуют четыре физических процесса, способствующих теплоотдаче (потере тепла) организма.

Теплоизлучение (лат.: radiatio). Все предметы в окружающей среде обмениваются теплом посредством теплоизлучения (излучение в инфракрасной зоне длин волн), при этом более нагретое тело передает тепло менее нагретому.

Конвекция (лат.: convectio). Когда воздух окружающей среды имеет температуру ниже температуры поверхности тела, окружающий слой воздуха нагревается, что препятствует дальнейшей потере тепла, однако после этого нагретый воздух поднимается вверх, уступая место бо-

лее холодному. Этот процесс идет непрерывно. Одежда препятствует, а проветривание помещений способствует потере тепла путем конвекции.
Теплопроведение (лат.: conductio) Возможна и передача тепла предметам, с которыми непосредственно соприкасается тело человека, то есть - теплопроведение. Контакт поверхности тела с плохо проводящими тепло материалами (одежда, обувь) существенно снижает потери тепла этим механизмом, тогда как повышение теплопроведения материалов, контактирующих с кожей (мокрая одежда), напротив увеличивает потери тепла.
Испарение жидкости (лат.: evaporatio) (главным образом — пота) с поверхности тела. Эволюционно высшие животные приобрели способность использовать механизм испарения для теплоотдачи, посредством секреции пота потовыми железами кожи. При этом усиление потообразования обеспечивается усилением кровотока в сосудах, оплетающих потовую железу. Эффективность теплоотдачи с испарением при потоотделении ограничивается площадью поверхности тела и влажностью окружающей среды.
Теплоотдача испарением из дыхательных путей происходит также при дыхании, поскольку существует так называемое «неощутимое» испарение жидкости непосредственно с поверхности слизистой. Испарение жидкости со слизистых оболочек дыхательных путей может существенно возрастать при значительном учащении дыхания (тахипноэ). Существует также и «неощутимое» испарение с поверхности кожи, которое также может возрастать при обширных раневых дефектах – таких как, ожоги.
Все эти четыре физических механизма физиологически осуществляются посредством изменения интенсивности кровотока в коже, который уменьшается при спазме кожных сосудов и увеличивается при их расширении. Одновременно происходит охлаждение или нагревание поверхности тела человека что и позволяет использовать физические механизмы теплоизлучения, конвекции и теплопроведения для регулировки теплоотдачи. Изменение кровотока приводит также к изменению потообразования и следовательно испарения пота с поверхности тела. Сигналы на изменение сосудистого тонуса поступают от нейронов центра терморегуляции по эфферентным путям и изменяют активность симпатических нейронов спинного мозга.

Тепловой баланс организма

Постоянная температура тела поддерживается за счет одновременной уравнивания работы механизмов теплопродукции и теплоотдачи. При преобладании теплопродукции над теплоотдачей температура тела

растет. Напротив, при преобладании теплоотдачи над теплопродукцией температура тела снижается.

ФОРМУЛА ТЕПЛОВОГО БАЛАНСА:

ТЕПЛООБРАЗОВАНИЕ (основной обмен + рабочая прибавка + дрожательный термогенез + несократительный термогенез) = ТЕПЛООТДАЧА (теплоизлучение + конвекция + теплопроведение + испарение)

Тепловой баланс и, соответственно, тепловая адаптация организма существенно зависит от возраста. Так у грудного ребенка в силу большей интенсивности основного обмена теплообразование на единицу массы превышает в 2,5 раза теплообразование взрослого человека. В то же время отличаются и эффективность механизмов тепловыведения. Поскольку удельная поверхность тела ребенка и интенсивность кровотока в коже выше, чем у взрослого, теплоотдача посредством излучения, конвекции и теплопроведения также значительно возрастает. Механизм испарения у детей изменен по сравнению с взрослыми разнонаправлено – с одной стороны несформированность потовых желез приводит к уменьшению образованию пота, с другой – более частое дыхание приводит к росту неощутимого испарения из дыхательных путей. У новорожденных снижена также эффективность терморецепции. Суммируя вышесказанное понятно почему ребенка легко переохладить или перегреть.

Старение также сказывается на тепловой адаптации. В пожилом возрасте снижается основной обмен, физическая активность, ослабевает кожный кровоток вследствие редукции сосудистого русла, что ограничивает возможности приспособления пожилых к увеличению или снижению температуры окружающей среды.

Нарушения теплового обмена

Существуют три вида нарушении теплового обмена организма – переохлаждение, перегревание и лихорадка.

Переохлаждение

ПЕРЕОХЛАЖДЕНИЕ (ГИПОТЕРМИЯ) –типовой патологический процесс, характеризующийся снижением температуры «температурного ядра» тела при полном напряжении механизмов теплопродукции и ограничении теплоотдачи

Развернутая клиническая картина переохлаждения проявляется при снижении температуры «ядра» тела ниже 35° С.

Причинами переохлаждения может являться интенсивное и/или длительное воздействие холода на организм или при нейрогенных нарушениях, например при повреждениях центра терморегуляции в гипоталамусе. Факторами способствующими развитию переохлаждения может быть наркоз или действие алкоголя вследствие выраженной периферической вазодилятации и увеличения теплоотдачи.

Механизмы переохлаждения

В процессе своего развития переохлаждение проходит две фазы: фаза компенсации и фаза декомпенсации.

Фаза компенсации переохлаждения.

В эту фазу при продолжающемся воздействии холода благодаря напряжению механизмов терморегуляции удается поддерживать **нормальную температуру «ядра» тела**. При этом **ограничивается теплоотдача** благодаря сужению периферических сосудов, что тормозит теплопроведение, теплоизлучение, конвекцию и потоотделение. Перераспределение крови из «оболочки» в «температурное ядро» приводит к усилению кровотока в почках и увеличению диуреза. Наряду с этим **усиливается теплопродукция**: может развиваться мышечная дрожь, во внутренних органах усиливается обмен веществ, усиливается тонус скелетных мышц, активизируется подвижность и связанная с ней работа и теплообразование скелетной мускулатуры. Активация симпатической нервной системы приводит к повышению активности адреналина и глюкокортикоидов, что увеличивает уровень глюкозы за счет гликогенолиза и глюконеогенеза. Повышается активность гормонов щитовидной железы.

Фаза декомпенсации переохлаждения.

В фазу декомпенсации происходит снижение температуры «ядра» тела человека (менее 35° С).

На начальном этапе, при снижении температуры «ядра» до 35-28° С, развивается **адинамическая стадия переохлаждения**, характеризующаяся угнетением функций нервной системы, и прежде всего нейронов коры головного мозга (снижение подвижности, слабость, сонливость, затруднение речи). Эти функциональные изменения связаны со снижением скорости метаболизма прежде всего в нейронах. Падение температуры «ядра» ниже 33° нарушает функционирование нейронов подкорковых центров, в частности регулирующих работу сердечно-сосудистой системы. Нарушается тонус сосудов – вазоконстрикция сосудов «оболочки» сменяется вазодилятацией, что усиливает теплоотдачу и усугубляет переохлаждение. Развивается брадикардия, снижается артериальной давление. Угнетение функции нейронов

дыхательного центра приводит к развитию брадипноэ.

При снижении температуры тела человека до 28-26° С развивается **ступорозная стадия переохлаждения**. В эту стадию продолжают прогрессировать симптомы адинамической стадии, к которым добавляется угнетение сознания, что связано с критическим уровнем дисфункции нейронов коры.

Температура ядра тела «ядра» ниже 26° С приводит к развитию терминальной **судорожной стадии переохлаждения**, которая характеризуется помимо крайне выраженных проявлений симптомов предыдущих стадий отсутствием сознания и наличием судорог (например, судороги жевательных мышц – тризм). Помимо торможения обменных процессов, связанных с замедлением работы ферментов при гипотермии, присоединяется развитие метаболического ацидоза вследствие накопление молочной кислоты при гипоксии (причина – нарушение дыхания и кровообращения).

Перегревание

ПЕРЕГРЕВАНИЕ (ГИПЕРТЕРМИЯ) – типовой патологический процесс, характеризующийся повышением температуры «температурного ядра» тела вследствие увеличения теплообразования при полном напряжении механизмов теплоотдачи.

Развернутая клиническая картина перегревания проявляется при увеличении температуры «ядра» тела выше 38° С**.**

Причинами перегревания могут быть избыточное поступление внешнего тепла (пребывание в жаркой местности, высокая температура воздуха, воздействие избытка инфракрасного излучения от солнца и окружающих объектов); избыточное образование эндогенного тепла при повышенных и длительных физических нагрузках, гипертиреозе; ограничение действия механизмов теплоотдачи (нахождение в среде с высокой влажностью, препятствующей испарению).

Механизмы перегревания

Перегревание также в процессе своего развития проходит две фазы – компенсации и декомпенсации.

Фаза компенсации перегревания.

В фазу компенсации при продолжающемся действии избытка тепла температура «ядра» тела сохраняется нормальной, благодаря н**апряжению механизмов теплоотдачи**.

Сосуды «оболочки» (кожные сосуды) расширяются, что усиливает теплопроведение, теплоизлучение, конвекцию и потоотделение. Перераспределение крови из «температурного ядра» в «оболочку» приводит

к редукции кровотока в почках и снижению диуреза. Развивается тахикардия, учащается и углубляется дыхание.

Фаза декомпенсации перегревания.

Продолжающееся и усугубляющееся действие избытка тепла приводит к постепенному нарастанию обменных процессов в клетках организма из-за нарушения работы ферментов за пределами температурного оптимума, что нарушает функционирование тканей и прежде всего нервной такни. Кроме того, усиление потоотделения приводит к постепенному истощению воды и солей и возникновению обезвоживания (дегидратации). Повышенная легочная вентиляция выводит избыточно углекислый газ из внутренней среды, что приводит к развитию дыхательного алкалоза и еще большему нарушению обменных процессов в тканях и прежде всего в тканях мозга. В головном мозге сначала развиваются признаки дисфункции нейронов коры (возбуждение, беспокойство), затем и подкорковых центров, приводящих в итоге к прогрессирующему нарушению функции сердечно-сосудистой системы и дыхания. В терминальной стадии развивается кома.

При так называемом «солнечном ударе», т.е. непосредственном интенсивном нагревании области головы прямыми солнечными лучами на первый план выходит остро развивающаяся температурная дисфункция нейронов.

Лихорадка

ЛИХОРАДКА (FEBRIS, PYREXIA) –типовой патологический процесс, характеризующийся терморегуляторным повышением температуры тела

Лихорадка всегда сопровождается развитием воспаления. Можно со всем основанием сказать, что эволюционно лихорадка и воспаление возникли как тесно взаимосвязанные защитные механизмы. В основе защитного эффекта лихорадки лежит использование организмом увеличения температуры внутренней среды для выведения работы ферментов за пределы температурного оптимума, к которому паразитирующие микроорганизмы (вирусы, бактерии и т.п.) приспособились в эволюции. Это позволяет резко ограничить размножение микроорганизмов и дает возможность иммунитету эффективнее справляться с инфекцией. Например, Treponema pallidum (возбудитель сифилиса) при температуре 38,5°С резко ограничивает размножение, а при температуре тела выше 39°С – даже погибает. На основании этого свойства возбудителя Юлиус

Вагнер-Яурегг в начале XX века предложил эффективный метод лечения сифилиса за который получил Нобелевскую премию в 1927 году. В основе метода использовалось заражение больного малярией – заболеванием вызывающим гиперпиретическую лихорадку (лихорадку с высоким уровнем температуры). Ряд исследований показали, что выздоровление после инфекций быстрее происходит на фоне лихорадки, а также снижается смертность от бактериальных инфекций.

Причины и механизмы лихорадки.

Традиционно причинным фактором, вызывающим лихорадочную реакцию считались так называемые **экзогенные пирогены** (греч.: жаророждающие), как на заре изучения лихорадки были названы некие вещества, попадание которых в организм человека, например при инфекции, вызывало повышение температуры. В середине XX века выяснилось, что таким пирогеном может быть липополисахарид (ЛПС) грамотрицательных бактерий.

С современных позиций стало ясно, что пирогенами по сути являются так называемые «патоген-ассоциированные молекулярные образы» или PAMP (patogen-associated molecular patterns) микроорганизмов (в том числе и ЛПС), а также, молекулы, ассоциированные с повреждениями или DAMP (damage-associated molecular patterns), образующиеся при любом выраженном повреждении в организме, даже асептического генеза (см. главу «Патология иммунитета. Воспаление»). Эти вещества являются лигандами обазраспознающих рецепторов иммунокомпетентных клеток в результате действия которых иммунокомпетентные клетки (прежде всего макрофаги), образуют целый набор цитокинов и некоторые из них, в частности IL-1β, IL-6, способны изменять температуру тела (традиционное название – **эндогенные пирогены**). Поскольку эти цитокины одновременно регулируют ход иммунной реакции и, следовательно, воспаления, параллельно развиваются иммунные процессы, сопровождающиеся активацией фагоцитов, продукции антител и т.д.

Однако интерлейкины, являясь сами по себе крупными гидрофильными молекулами, не проходят через гематоэнцефалический барьер. Они взаимодействуют со своими рецепторами на эндотелиальных клетках сосудов преоптической зоны гипоталамуса, индуцируя активацию в эндотелиальных клетках циклоксигеназы (ЦОГ-2) и последующий синтез простагландина Е2 (ПГЕ2). ПГЕ2 в свою очередь взаимодействует с рецепторами простагландина Е 3 типа (EP3R) на тепловых нейронах терморегуляторного центра гипоталамуса.

В норме нейроны в преоптическом гипоталамусе обеспечивают ингибирующий сигнал термогенным пресимпатическим нейронам в ростральном мозговом ядре шва (RMR) ствола мозга, и при действии ПГЕ2 снижают импульсацию, тем самым обеспечивая растормаживание пресимпатических нейронов.

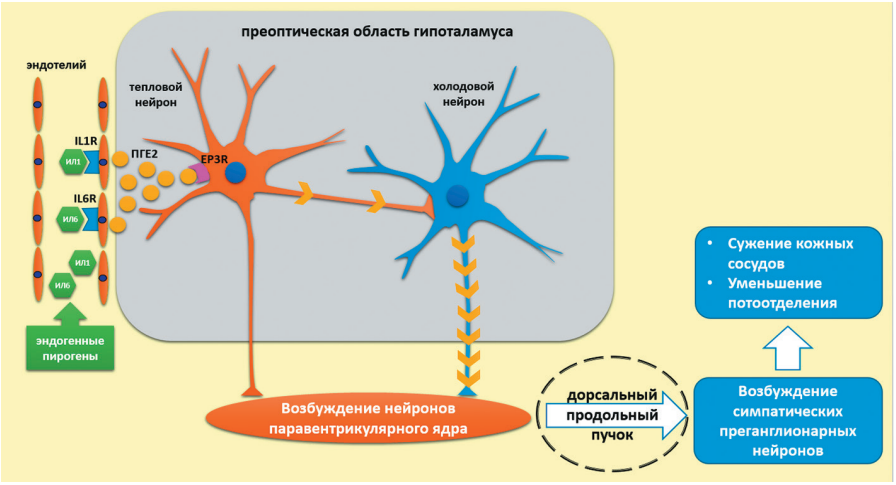

Рисунок 81 Изменение работы центра терморегуляции при лихорадке

Повышение симпатической импульсации вызывает спазм кожных сосудов, что включает ограничение эффекторных механизмов теплоотдачи (конвекция, кондукция, излучение, потоотделение) и повышает температуру тела. В случае быстрого образования значительного количества терморегуляторных интерлейкинов для повышения температуры тела дополнительно включается механизм мышечной дрожи.

Стадии лихорадки

Принято выделять три стадии лихорадки.

Первая стадия – стадия подъема температуры (stadia incrementi) развивается вследствие повышения концентрации пирогенных веществ, то есть по сути отражает активацию иммунных механизмов и усиление воспалительной реакции. Нарастание уровня пирогенов приводит к все большей перестройке работы нейронов (изменению мембранного потенциала и повышению возбудимости) терморегуляторного центра на восприятие окружающей температуры как заниженной. Терморегуляторый центр активирует симпатическую нервную систему, происходит спазм периферических сосудов и, вследствие этого, уменьшение тепло-

отдачи. Поскольку ограничивается кожный кровоток температура кожи снижается, кожа бледнеет, становится сухой (снижается потоотделение). Возбуждение холодовых рецепторов при снижении температуры кожи, вызывает у пациента ощущение «озноба». В случае быстрого нарастания уровня пирогенов, присоединяются также и активация механизмов теплопродукции (мышечная дрожь). В этом случае происходит быстрый рост температуры тела.

Вторая стадия – стадия стояния температуры (stadia fastigii) развивается при прекращении роста уровня пирогенов, то есть при стабилизации иммунных реакций и воспаления. Перестройка возбудимости нейронов останавливается и дальнейшего ограничения теплоотдачи не происходит. Температура тела стабилизируется на более высоком, чем в норме уровне. Эта стадия может иметь продолжительность от нескольких часов до нескольких суток.

Третья стадия лихорадки – стадия снижения температуры (stadia decrementi) является следствием снижения уровня пирогенных веществ и, следовательно, уменьшения интенсивности иммунных реакций и сопровождающего их воспаления. Снижение уровня пирогенов приводит к обратной перестройке работы нейронов (обратной коррекции мембранного потенциала и нормализации возбудимости) терморегуляторного центра на восприятие окружающей температуры как заниженной. Происходит снижение активности симпатической нервной регуляции тонуса сосудов кожи, что приводит в свою очередь к их расширению, усилению потообразования, теплоизлучения, конвекции и теплопроведения. Усиление кровоснабжения потовых желез приводит к увеличению потоотделения. Кожа становится гиперемированной, влажной и горячей. В зависимости от темпов снижения уровня пирогенных веществ температура в эту стадию может падать быстро (критической снижение) или медленно (литическое снижение). Быстрое падение температуры может представлять опасность, связанную с резким расширением сосудов, что в свою очередь может в ряде случаев приводить к выраженному падению артериального давления и развитию коллапса.

Воздействие лихорадки на организм.

Повышение температуры оказывает воздействие на функционирование клеток не только микроорганизмов, проникновение которых в организм послужило причиной развития лихорадки, но и на клетки самого организма пациента. Увеличение температуры внутренней среды

проявляется ускорением работы ферментов и в целом активизацией обменных процессов. Однако при гиперфибрильных лихорадках может происходить дискоординация биохимических реакций в клетках, так как скорость работы различных ферментов изменяется в различной степени, что может приводить к нарушению ее клеточных функций.

Центральная нервная система. Симптомы, связанные с негативным действием лихорадки на ЦНС проявляются обычно при гиперфибрильной лихорадке. Может наблюдаться головная боль, сонливость, апатия, торможение рефлексов. Возможны приступы судорог у детей первых лет жизни.

Сердечно-сосудистая система. При лихорадке развивается тахикардия, проявляющаяся учащением сердцебиений на 10 уд/мин при повышении температуры на 1° С. К этому эффекту приводит увеличение температуры синусового узла сердца и повышение тонуса симпатической нервной системы. В стадию подъема температуры артериальное давление повышается в связи со спазмом периферических сосудов. В стадию снижения температуры артериальное давление снижается.

Система дыхания. При лихорадке дыхание учащается (тахипноэ), что связано с повышением температуры головного мозга.

Система пищеварения. При лихорадке в ЖКТ происходит нарушение процессов секреции, всасывания и моторики. Вследствие этого снижется аппетит, развиваются запоры, что особенно неблагоприятно для пожилых больных. В связи с нарушением всасывания при длительной лихорадке снижается масса тела.

Эндокринная система. Один из наиболее значимых сдвигов эндокринной функции, связанным непосредственно с лихорадкой, является увеличение активности глюкокортикоидов. Это объясняется, в частности, активацией синтеза АКТГ в гипофизе, а также освобождением гормона из связи с белком-переносчиком (кортикостероид-связывающим глобулином) при повышении температуры. Так наблюдали увеличение концентрации свободного кортизола и его активности на 250% при росте температуры с 37°С до 41°С.

Изменения обмена веществ. В целом обменные процессы в организме пациента с лихорадкой проходят более интенсивно, что связано с увеличением скорости работы ферментов в клетках. Ускорение обменных процессов диктует необходимость повышенной потребности в кислороде, что и увеличивает частоту сердечных сокращений, частоту дыхания. Для получения энергии интенсивно используется глюкоза, а в

дальнейшем организм переключается с глюкозы на расщепление белков и жиров в качестве источника энергии.

Белковый обмен при лихорадке характеризуется усилением катаболизма белка и связанным с этим отрицательным азотистым балансом, что сопровождается выделением с мочой азотистых продуктов, в частности, мочевины. Отрицательный азотистый баланс усугубляется также понижением аппетита и нарушениями всасывания в кишечнике.

В **углеводном обмене** при лихорадке происходит мобилизация глюкозы и развитие гипергликемии вследствие гликогенолиза в печени под действием глюкокортикоидов. Действие глюкокортикоидов приводит также и к изменениям **жирового обмена** за счет их липолитического действия, что в свою очередь может сопровождаться увеличением образования при окислении жиров кетоновых тел (ацетонурия).

Изменения **водно-электролитного обмена** происходят при лихорадке разнонаправленно. В стадии подъема температуры происходит централизация кровотока, что приводит к увеличению перфузии коркового вещества почек и увеличению диуреза. В стадию стояния под действием альдостерона снижается выведение натрия и повышается активность АДГ, что приводит к снижению диуреза. В стадию снижения температуры, наряду с увеличением выведения воды с потом, диурез опять увеличивается.

Значение лихорадки в клинике.

Значение лихорадки в диагностике заболеваний. В медицине уже достаточно давно научились применять лихорадку в диагностике и для контроля лечения. Связь лихорадки с воспалением позволяет врачу использовать наличие и характер лихорадки для контроля хода и активности воспалительного процесса. Длительность развития лихорадки обычно связана с длительностью самого заболевания, например при острых инфекционных заболеваниях лихорадка продолжается обычно не более недели, а при хронических инфекциях эпизоды лихорадки могут отмечаться много месяцев.

В диагностике заболеваний и для оценки их тяжести, а также контроля лечения необходимо определять степень повышения температуры при лихорадке. В связи с этим выделяют следующие типы лихорадки:

- **субфебрильная** (не более 37.9°C)
- **умеренная** (38.0-39.0°C)
- **высокая** (39.1-41.0°C)

- **гиперпиретическая** (более 41.0° С).

Будучи тесно связанной патогенетически с активацией иммунного ответа, лихорадка является маркером прежде всего инфекционных заболеваний, при большинстве из которых проявляет себя как субфебрильная или умеренная. Ориентируясь на поведение лихорадки как один из признаков можно оценивать ход инфекционного процесса (возможность развития осложненного течения COVID19 при температуре выше 38°С), при утяжелении которого лихорадка может становиться высокой или даже гиперпиретической. Некоторые инфекционные заболевания (гнойный менингит) могут стартовать с высокой или гиперпиретической лихорадкой. В то же время, неинфекционные болезни нередко сопровождаются субфебрильной лихорадкой (инфаркт миокарда, лимфомы и др.).

По тому, как именно изменяется утренняя и вечерняя температура тела (циркадные колебания) в течение заболевания можно определить **температурную кривую**. Традиционно типы температурных кривых при лихорадке используют в диагностике заболеваний. По типу температурных кривых выделяют следующие типы лихорадки: постоянная, послабляющая, изнуряющая, перемежающаяся, возвратная, волнообразная, атипическая.

Постоянная лихорадка (febris continua) характеризуется повышением температуры с суточными (циркадными) колебаниями в пределах 1°С (наблюдается при респираторных вирусных инфекциях, крупозной пневмонии, тифе и др.).

Послабляющая лихорадка (febris remittens) – повышение температуры с суточными колебаниями в пределах от 1°С до 2°С (при вирусном энцефалите, клещевом риккетсиозе, туберкулезе и др.).

Изнуряющая (изнуряющая) лихорадка (febris hectica) – повышение температуры с суточными колебаниями превышающими 2°С (при сепсисе)

Перемежающаяся лихорадка (febris intermittens) – повторяющиеся эпизоды увеличения температуры до высоких цифр (выше 39°С), чередующиеся с возвратом к нормальным значениям (при малярии, туберкулезе).

Возвратная лихорадка (febris recurrcns) – периоды высокой температуры в течение нескольких суток чередуются с периодами нормальной температуры (при возвратном тифе и др.).

Волнообразная лихорадка (febris undulans) — постепенное в течение нескольких суток увеличение температуры с последующим постепен-

ным ее снижением до субфебрильных или нормальных значений с повторами таких циклов (при ревматических болезнях, лимфогранулематозе, неходжкинских лимфомах и др.).

Атипичная лихорадка (febris atipica) — характеризуется подъемом температуры с различными нарушениями циркадного ритма, в частности с повышением утренней температуры и снижением вечерней, или произвольные колебания температуры в течение суток (сепсис).

Рисунок 82 Типы лихорадочных кривых

В диагностике заболеваний особое значение играют **лихорадки неясного происхождения**, когда причина лихорадки и, следовательно, в большинстве случаев активации иммунного ответа остается неясной после обследования с использованием рутинных клинических методов. Как правило лихорадкой неясного происхождения в большинстве случаев проявляются скрыто протекающие инфекции, реже злокачественные опухоли и коллагенозы. Уточнение диагноза при таких лихорадках позволяет своевременно начать лечение пациента.

Патогенетические подходы к лечению лихорадки. Исходя из того, что в подавляющем большинстве случаев лихорадка особенно субфебрильная и умеренная легко переносится пациентом, а также при инфекцион-

ных процессах она выполняет важную защитную функцию, ограничивая размножение патогенных микроорганизмов, терапия лихорадки не требуется. Более того, существуют многочисленные наблюдения, связывающие утяжеление хода инфекционного процесса с попытками подавления лихорадочной реакции. Однако, в ряде случаев имеет смысл ограничивать лихорадку, в частности при гиперпиретической лихорадке, которая тяжело переносится пациентами, а также при наличии возрастных особенностей (дети первого года жизни), или при фоновой патологии, когда повышение температуры тела становится опасным для пациента (ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, судороги в анамнезе и др.). В качестве жаропонижающих средств в таких случаях применяют нестероидные противовоспалительные лекарственные средства (НПВС), которые ингибируют ЦОГ2 и подавляют синтез ПГЕ2, препятствуя развитию лихорадки.

ГЛАВА 8

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ

Обмен веществ (метаболизм) – это динамические процессы, сопровождающие жизнедеятельность и представляющие из себя набор химических реакци синтеза химических соединений (белков, жиров, углеводов, нуклеиновых кислот) – анаболизм, либо распада этих соединений – катаболизм.

МЕТАБОЛИЗМ – набор химических реакций, поддерживающих жизнь в организме

При этом анаболические реакции осуществляются с потреблением энергии, тогда как катаболические – с освобождением энергии.

Химические реакции, лежащие в основе метаболизма в большинстве случаев объединены во взаимосвязанные группы (цепочки), когда происходит последовательное превращение одних веществ в другие (из субстрата – образуется продукт). Такие цепочки реакций объединяются в метаболические пути. Многие реакции катализируются ферментами. При этом активность ферментов зависит от состояния кислотно-основного равновесия среды (pH) и от температуры. Во многих случаях активность ферментных систем регулируется гормонами. Так инсулин, половые гормоны обладают анаболическим эффектом, тогда как гормоны щитовидной железы и глюкокортикоиды – катаболическим.

Энергия, освобождающаяся в результате катаболических процессов, используется для создания высокоэнергетических фосфатных связей в молекуле аденозиндифосфата (АДФ) с образованием молекулы аденозинтрифосфата (АТФ). Гидролиз фосфатных связей в АТФ освобождает энергию, необходимую для анаболических процессов. Этот процесс протекает в митохондриях клетки и где он сопряжен с реакциями биологического окисления. Как нарушение реакций процессов окисления, так и нарушение сопряжения окисления (разобщение) и фосфорилирования нарушает образование АТФ в митохондриях.

Суммарные затраты энергии, необходимой для поддержание нормальной жизнедеятельности организма в покое при комфортной окружающей температуре (20-22°С) принято называть **основным обменом**.

ОСНОВНОЙ ОБМЕН – количество энергии, необходимой для поддержания нормальной жизнедеятельности организма в покое при комфортной температуре

У взрослых основной обмен составляет порядка 1600 ккал/сутки. Основной обмен может быть измерен как прямым методом в калориметрической камере, так и непрямым методом с помощью определения количества поглощаемого кислорода и выделяемой углекислоты.

Изменять основной обмен могут различные состояния и процессы.

Причинами понижения основного обмена могут быть:

- недостаток субстратов для биохимических реакций (алиментарное голодание, общее истощение – кахексия, нарушение функций желудочно-кишечного тракта),
- недостаток кислорода (гипоксия) при дыхательной недостаточности, анемии, циркуляторных нарушениях,
- нарушение эндокринной регуляции обменных процессов (гиперинсулинизм, снижение активности АКТГ, гормонов коры надпочечников)

Причины повышения основного обмена:

- нарушение эндокринной регуляции обмена (недостаток инсулина при сахарном диабете, повышенная активность АКТГ, ТТГ, катехоламинов, половых и тиреоидных гормонов)
- повышение скорости обменных процессов вследствие активации ферментов на фоне увеличения температуры внутренней среды организма при лихорадке
- нарушения функций ЦНС (повышение тонуса симпатической нервной системы, невротические состояния)

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА БЕЛКОВ.

Белки в организме выполняют целый набор важнейших функций:

- белки участвуют в построении структуры клеток и тканей (структурные белки),
- выполняют каталитическую функцию в химических реакциях (ферменты),
- с помощью белков осуществляется обмен веществ в клетках (транспортные белки-переносчики, белки ионообменных насосов, белки каналов клеточных мембран),
- выполняют рецепторную функцию (рецепторы, молекулы адгезии),
- выполняют защитную роль (белки, инактивирующие токсичные метаболиты, антитела, комплемент и др.),
- участвуют в свертывании крови (факторы свертывания и их активаторы и ингибиторы)

- поддерживают онкотическое давление, участвуя в распределении воды,
- поддерживают кислотно-щелочной баланс (белковый буфер)
- выполняют регуляторную функцию (гормоны белковой природы, цитокины, внутриклеточные передатчики сигналов)

Важнейшим показателем, отражающим нарушения белкового обмена является содержание белка в плазме крови. При этом может развиваться гипопротеинемия или гиперпротеинемия. **Гипопротеинемия** (обычно – гипоальбуминемия) может развиваться при белковом голодании, нарушении всасывания аминокислот в кишечнике, нарушении синтеза альбуминов при патологии печени на фоне печеночной недостаточности или быть результатом потери большого количества белка с мочой при заболеваниях почек (гломерулонефриты, нефротический синдром). **Гиперпротеинемия** чаще всего проявляется при выраженном хроническом воспалении, сопровождающемся усилением образования иммуноглобулинов. Часто изменения содержания белков в крови по вышеуказанным причинам (увеличение относительного количества альбуминов или, напротив, глобулинов) приводит к изменению их соотношения или к **диспротеинемии**.

Однако надо учитывать, что изменение содержание белка в крови может быть связано не с процессами его усвоения, обмена или выведения, а с увеличением либо уменьшением объема жидкости в циркуляции (гиперволемия и гиповолемия соответственно) и, следовательно, быть относительным.

Возможно также при некоторых опухолях крови (миеломная болезнь/парапротеинемический лейкоз) появление в крови структурно аномальных (например, содержащие только легкие цепи или только тяжелые цепи иммуноглобулинов) и функционально неполноценных белков из группы иммуноглобулинов, называемых парапротеинами. Такой процесс принято называть **парапротеинемией**.

Нарушения обмена белков могут быть связаны с нарушениями их усвоения с пищей и всасывания аминокислот, с нарушениями синтеза белка и обмена аминокислот, нарушениями распада белков и экскреции азотистых соединений.

Нарушение усвоения белков и всасывания аминокислот.

Поскольку потребляемые с пищей белки в пределах ЖКТ под действием ферментов желудочного и кишечного соков (пепсин, трипсин, химотрипсин, пептидазы) проходят расщепление до пептидов и аминокислот, а затем аминокислоты всасываются в тонком кишечнике, то нарушение

секреторной функции желудка, поджелудочной железы и кишечника приводит к уменьшению поступления аминокислот в организм, что затрудняет синтез собственных белков. Аналогичное явление происходит при белковом голодании (недостаточном поступлении белков с пищей), поскольку белки пищи (и содержащиеся в них аминокислоты) – основной источник поступления азота в организм. Особенно чувствителен недостаток в составе белков пищи незаменимых аминокислот (т.е. аминокислот, которые не синтезируются в организме: аргинин, валин, гистидин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин), что нередко бывает в пище растительного происхождения. Их дефицит нарушает синтез белка и развитие ряда патологий (например, анемия, поражение почек, печени, щитовидной железы, нарушение функций ЦНС и др.). Заменимые аминокислоты даже при недостатке в белке пищи могут синтезироваться в организме из кетокислот.

Нарушение синтеза белка и обмена аминокислот.

Нарушение синтеза белка может быть обусловлено недостаточным количеством аминокислот; дефицитом АТФ, необходимой для обеспечения синтетических процессов; нарушением нейроэндокринной регуляции; мутациями в генах, кодирующих синтез белков, нарушениями механизмов трансляции.

В свою очередь, **недостаточное количество аминокислот** может быть как следствием их недостаточного поступления в организм, так и следствием нарушения процессов обмена аминокислот (**дезаминирования, трансаминирования** и **декарбоксилирование**).

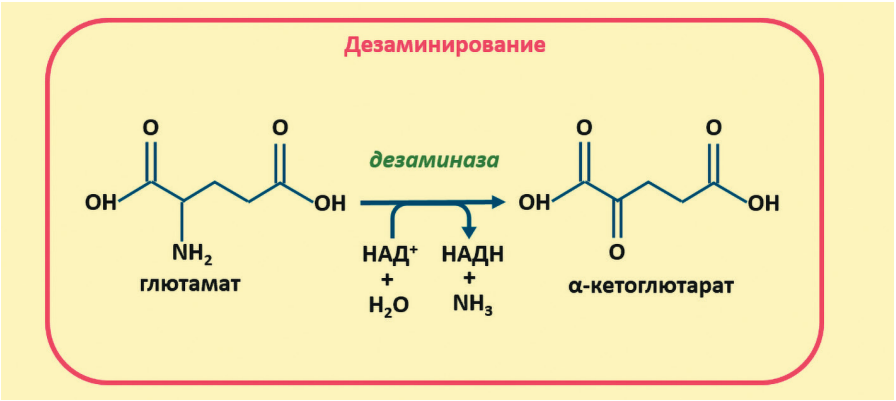

Рисунок 83 Дезаминирование глютамата

Дезаминирование – это отщепление под действием ферментов деаминаз α-аминогруппы аминокислоты с превращением ее в α-кетокислоту (α-кетоглутарат, оксалоацетат, пируват).

Трансаминирование – это ферментативная реакция с участием трансаминаз, сопровождающаяся переносом аминогруппы аминокислоты на α-кетокислоту, в результате чего образуются новая аминокислота и новая кетокислота.

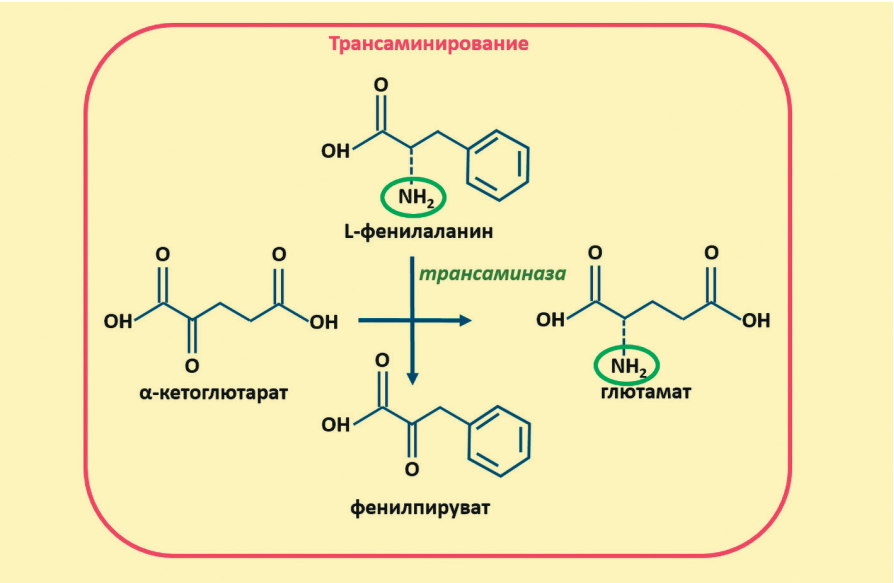

Рисунок 84 Трансаминирование фенилаланина

Нарушение процессов трансаминирования и окислительного дезаминирования аминокислот ограничивает их использование для синтеза глюкозы, жирных кислот, заменимых аминокислот, а также их окисление с освобождением энергии. При этом повышается содержание свободных аминокислот в сыворотке крови и в моче (гипераминоацидемия и гипераминоацидурия), снижается синтез мочевины

Декарбоксилирование – это реакция, катализируемая декарбоксилазой (кофермент – витамин В6), и сопровождающаяся утратой аминокислотой α-карбоксильной группы. Продуктом таких реакций является образование биогенных аминов: из глютамина – γ-аминомасляная кислота (ГАМК), из гистидина – гистамин, из диоксифенилаланина (ДОФА, DOPA) – дофамин и др.

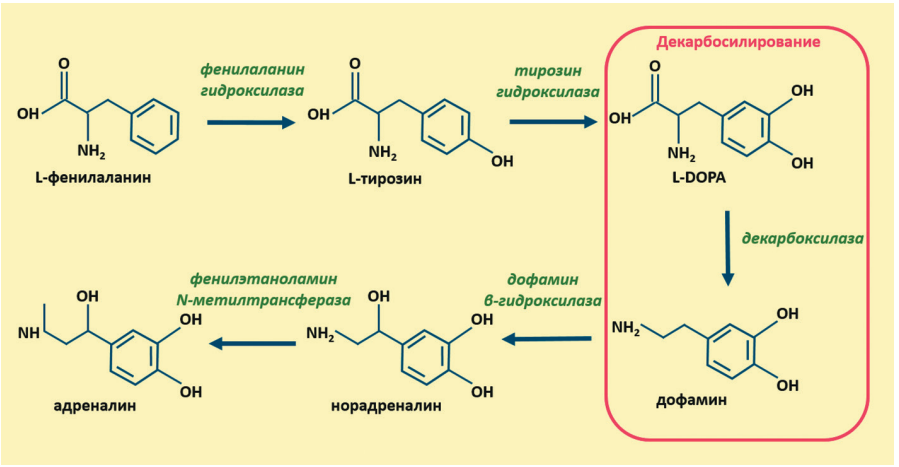

Рисунок 85 Декарбоксилирование ДОФА

Частой причиной **дефицита АТФ** является гипоксия, разобщение окисления и фосфорилирования, авитаминоз В1 (поскольку тиамин необходим в качестве кофермента для действия пируватдегидрогеназы, превращающий пируват в ацетил-КоА, который потом поступает в цикл Кребса).

Нарушение н**ейроэндокринной регуляции** обычно бывает связано либо с нарушениями нервной трофики (развитие атрофии денервированных тканей), либо с нарушением синтеза гормонов, регулирующих процессы синтеза и распада белка.

Гормоны, активирующие синтез белка относятся к группе **анаболических** – это инсулин, соматотропный гормон (эффект опосредуется через соматомедины, синтезируемые в печени), физиологические дозы тиреоидных гормонов, половые гормоны (андрогены и эстрогены). Эти гормоны повышают транспорт аминокислот в клетки; скорость транскрипции генов, ответственных за синтез белков; стимулируют трансляцию на рибосомах, тормозят расходование аминокислот в процессах глюконеогенеза. Гормоны, понижающие синтез белка и стимулирующие его распад относятся к группе **катаболических**. Сюда относят глюкокортикоиды, катехоламины (адреналин и норадреналин), тиреоидные гормоны в больших концентрациях (на фоне гипертиреоидоза или тиреотоксикоза), глюкагон. Эти гормоны уменьшают транспорт аминокислот в клетки; стимулируют распад белков в мышцах, коже, костях с высвобождением аминокислот; стимулируют глюконеогенез с вовлечением в него аминокислот. Дисбаланс в активности гормонов этих двух групп в итоге может провоцировать нарушение

синтеза и распада белков. Это в свою очередь приводит к многообразным негативным эффектам. Снижение синтеза белков вызывает развитие атрофии и дистрофии органов и тканей, нарушения активности ферментов белковой природы (например, инсулин), нарушения иммунного ответа из-за дефицита иммуноглобулинов, цитокинов, комплемента. Тормозятся процессы регенерации при повреждениях. Снижение содержания белков в плазме крови понижает онкотическое давление, что приводит к отекам. В детском возрасте нарушается рост.

Нарушение синтеза отдельных белков возможно **при генетических дефектах**, когда мутации подвергается ген, ответственный за структуру (и, следовательно, функцию) того или иного белка. Нередко подобные заболевания развиваются при изменении структуры активного центра того или иного фермента. По такому механизму развиваются нарушения при альбинизме, фенилкетонурии.

При *альбинизме* в результате аутосомно-рецессивно наследуемого дефекта гена TYR снижается активность фермента тирозиназы, что нарушает образование ДОФА, его превращение в ДОФА-хинон и ДОФА-хром, и далее образование меланина.

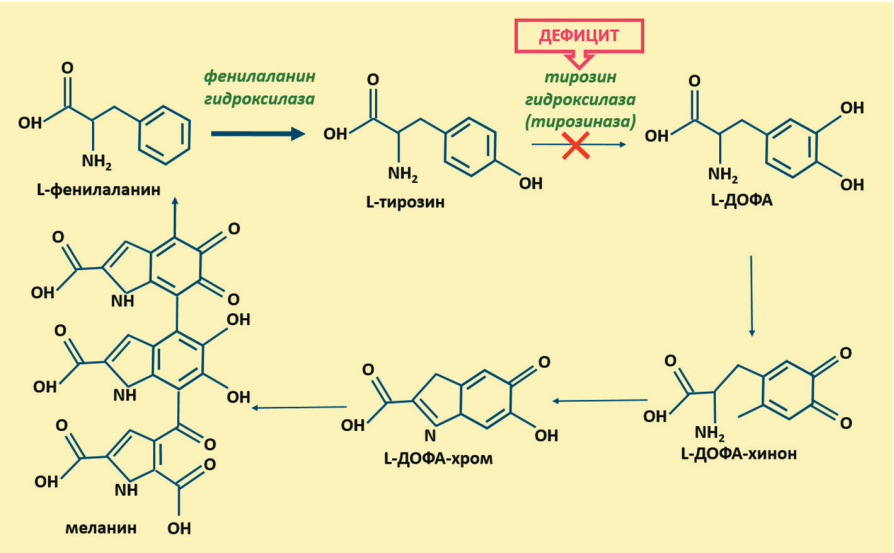

Рисунок 86 Нарушение метаболизма тирозина при альбинизме.

У людей с таким заболеванием на фоне снижения содержания меланина развиваются поражения кожи ультрафиолетом. Проявляются на-

рушения зрения, светобоязнь. У больных нарушается формирование сетчатки (уменьшается количество палочек), что снижает остроту зрения. Недостаток пигмента в эпителии сетчатки, который в норме поглощает большую часть отраженного света, увеличивает рассеяние света внутри глаза и формирование бликов. Это вызывает повышенную чувствительность и дискомфорт (светобоязнь) при ярком свете. Кроме того избыток света повреждает сетчатку и вносит вклад в снижение остроты зрения.

При альбинизме возможны и другие варианты , например, связанные с дефектом гена GPR143, кодирующего передачу сигналов в меланоците и транспорт меланосом. Наследование в этом случае рецессивное, сцепленное с Х-хромосомой.

При *фенилкетонурии* в результате аутосомно-рецессивно наследуемого дефекта гена PAH, расположенного на 12 хромосоме, снижается активность фермента фенилаланин гидроксилазы и нарушается катализируемое им преобразование фенилаланина в тирозин.

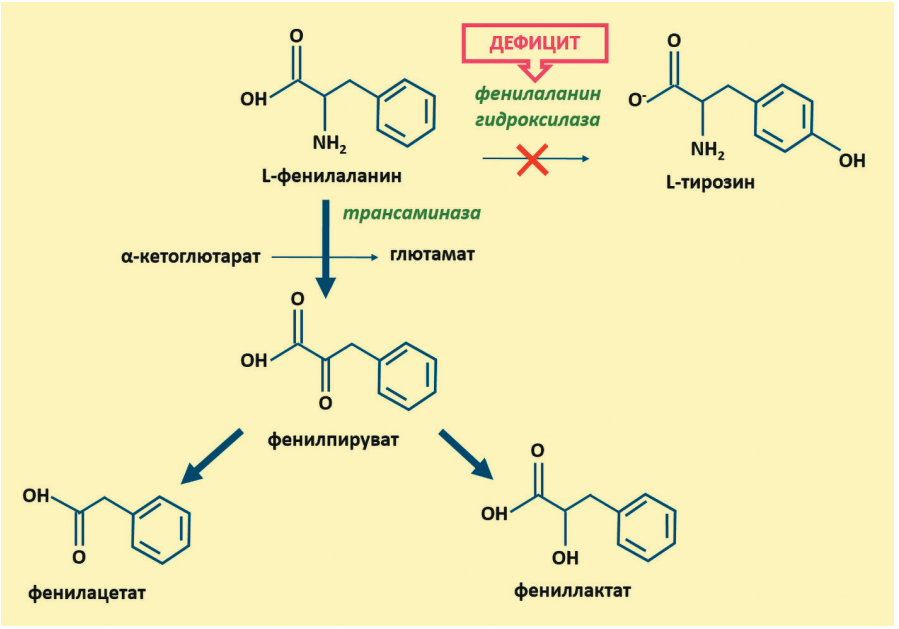

Рисунок 87 Нарушение обмена фенилаланина при фенилкетонурии

Это приводит к усилению альтернативного пути метаболизма, с образованием токсичных (прежде всего для нейронов) метаболитов – фенилпирувата, фениллактата и фенилацетата. Это приводит к тяжёлому поражению

ЦНС, которое проявляется, в том числе, отставанием умственного развития у детей (фенилпировиноградная олигофрения). В патогенезе нарушений ЦНС определяющим является нарушение транспорта аминокислот через гематоэнцефалический барьер. Поскольку избыток фенилаланина насыщает белок-переносчик аминокислот (CD98) и вследствие конкуренции препятствует транспорту других аминокислот через гематоэнцефалический барьер. А поскольку аминокислоты необходимы для синтеза белков и формирования мозга, а также для синтеза нейромедиаторов – развивается умственная отсталость. Кроме того, из-за недостатка тирозина у больных нарушается синтез меланина и возникает гипопигментация кожи. Присутствие фенилацетата в составе пота и мочи придает «затхлый» запах.

Возможны и нарушения механизмов трансляции, например, при действии дифтерийного токсина на клетки. Дифтерийный токсин способен блокировать ГТФ-зависимый белок, регулирующий транслокацию рибосомы на матричной РНК, называемый фактором элонгации 2 (EEF2), в результате чего паралич трансляции приводит к грубому нарушению синтеза белка.

Нарушение выведения белка и аминокислот из организма.

На конечном этапе обмена белка при дезаминировании аминокислот образуется **аммиак**, являющийся в высоких концентрациях токсичным метаболитом, поскольку достаточно легко проникает в клетки, в том числе, преодолевая гематоэнцефалический барьер. В печени аммиак в орнитиновом цикле преобразуется в мочевину, гораздо менее токсичное вещество, которое далее удаляется почками. Таким образом мочевина составляет в норме половину остаточного азота (другая половина – азот аминокислот, креатинина, индикана, мочевой кислоты и аммиака). Поэтому процессы, сопровождающиеся снижением образования мочевины при патологиях печени – гепатиты, гепатозы, циррозы; или при наследственных дефектах образования ферментов орнитинового цикла приводят к интоксикации аммиаком.

В то же время, при нарушении выведения мочевины и креатинина с мочой также развивается гиперазотемия и интоксикация азотистыми соединениями. Такие процессы возможны при нарушении выделительной функции почек (гломерулонефриты, нефросклероз и т.д.) и нарушении проходимости мочевыводящих путей (обычно – мочекаменная болезнь.

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА УГЛЕВОДОВ.

Нарушения углеводного обмена могут быть связаны с нарушением поступления углеводов в организм (углеводное голодание, нарушение

обработки пищи и всасывания углеводов в желудочно-кишечном тракте); с нарушениями обмена и депонирования углеводов в организме; и с нарушениями выведения углеводов (глюкозы почками). Все эти процессы являются регулируемыми. Так, инсулин – является мощным регулятором углеводного обмена, суммирующим результатом действия которого является понижение уровня глюкозы в крови (гипогликемический эффект). Еще одна группа гормонов, называемая контринсулярными, и включающая – глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды, адренокортикотропный гормон (АКТГ), соматотропный гормон (СТГ), тиреотропный гормон (ТТГ), тиреоидные гормоны, действует в противоположном направлении, то есть обладает гипергликемическим эффектом. Поэтому нарушение процессов нейро-эндокринной регуляции может являться причиной ряда серьезных сдвигов углеводного обмена.

Нарушение поступления углеводов в организм.

Поступление углеводов сопровождается разрушением полимерных молекул гликогена и крахмала в ротовой полости и тонком кишечнике (полостное пищеварение) под влиянием амилаз слюны и поджелудочного сока. На микроворсинках клеток тонкого кишечника дисахариды ферментативно расщепляются до моносахаридов под действием сахаразы, лактазы, мальтазы и др. (пристеночное пищеварение), после чего всасываются. Соответственно, если нарушена активность полостных или пристеночных ферментов, расщепляющих углеводы до моносахаров, это приводит к нарушению их всасывания. Причинами снижения активности амилаз могут быть: нарушение образования слюны (например, гипосаливация при аутоиммунном поражении слюнных желез – *болезнь Шагрена*) или поджелудочного сока (например, снижение выработки поджелудочного сока на фоне панкреатита или закупорки выводного протока поджелудочной железы опухолью или камнем). Причинами снижения активности ферментов пристеночного пищеварения в тонком кишечнике могут быть повреждения кишечника на фоне воспалительных процессов (энтериты), нарушений кровообращения в стенке кишечника и др. Возможно развитие врожденных ферментопатий, например, врожденная недостаточность лактазы, катализирующей преобразование лактозы в глюкозу и галактозу. У больных патология проявляется непереносимостью молока в пище, поскольку непереваренная лактоза в нижних отделах кишечника сбраживается с образованием молочной и уксусной кислот. Осмотическое давление содержимого кишечника растет, что

способствует накоплению воды и провоцирует диарею, сопровождающуюся газообразованием. Нарушается всасывание углеводов и в условиях недостатка натрия, например, при нарушении выработки альдостерона, поскольку для транспорта моносахаридов в энтероциты необходимо не только активность белков-транспортеров глюкозы (ГЛЮТ) – облегченная диффузия по градиенту концентрации, но и работа **Na-зависимого вторично активного транспорта** (сопряженный транспорт глюкозы и галактозы белками транспортерами вне зависимости от градиента ее концентрации и ионов натрия по градиенту их концентрации).

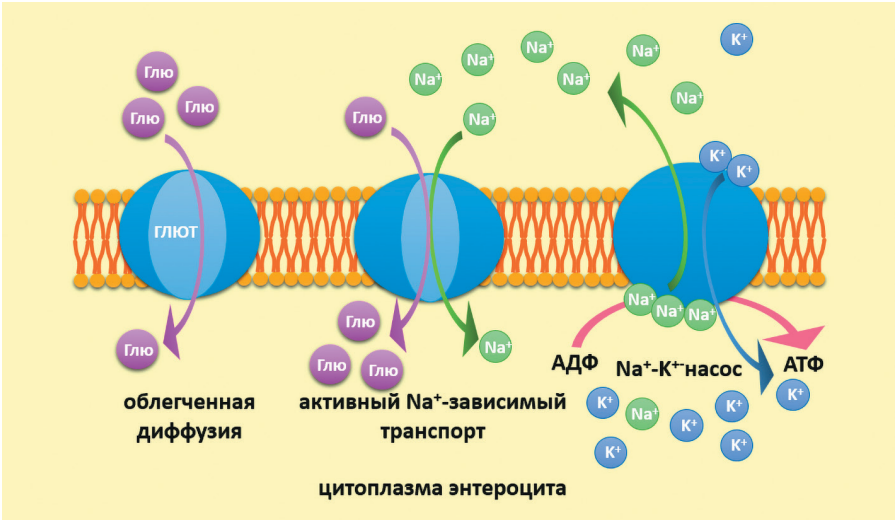

Рисунок 88 Механизмы транспорта глюкозы через мембрану энтероцитов

Подобные нарушения пристеночного ферментативного расщепления дисахаров и всасывания моносахаров характерны для синдрома мальабсорбции (синдром нарушения пристеночного пищеварения).

Нарушения обмена и депонирования углеводов в организме.

В клетки организма глюкоза поступает при участии мобильных мембранных белков-переносчиков ГЛЮТ (GLUT). На сегодняшний день идентифицировано 14 типов белков-переносчиков глюкозы. Наиболее важны:

- ГЛЮТ1 – представлен в большинстве клеток организма, больше всего в эндотелии и эритроцитах. ГЛЮТ1 необходим для поддержания минимально необходимого для гликолиза уровня глюкозы и его экспрессия обратно-пропорционально зависит от уровня

глюкозы в клетке. Экспрессия стабильна.

- ГЛЮТ2 – обеспечивает двунаправленный ток глюкозы (в клетку и из клетки). Представлен в гепатоцитах, β-клетках поджелудочной железы, эпителии почечных канальцев и тонкого кишечника. В гепатоцитах двунаправленность переноса глюкозы обеспечивает в условиях гипергликемии ее поступление для гликолиза и гликогенеза, а при гипогликемии – высвобождение в кровоток глюкозы, образовавшейся в процессах глюконеогенеза. Не регулируется инсулином.
- ГЛЮТ3 – по функциям идентичен ГЛЮТ1 и присутствует в нейронах. Отличается высокой эффективностью переноса глюкозы (более высокой чем у ГЛЮТ1) даже из низких концентраций, что поддерживает достаточно высокий уровень гликолиза, характерный для нервных клеток.
- ГЛЮТ4 – экспрессируется в мышечных клетках (поперечно-полосатая мускулатура, кардиомиоциты) и в адипоцитах. Экспрессия регулируется инсулином. При связывании инсулина с его мембранным рецептором, ГЛЮТ4 освобождается из транспортных везикул цитоплазмы и встраивается в плазматическую мембрану клетки.

В клетке глюкоза при участии фермента гексокиназы преобразуется в глюкозо-6-фосфат. Благодаря такому преобразованию, уменьшающему внутриклеточную концентрацию глюкозы создается постоянный концентрационный градиент глюкозы, позволяющий клетке ее захватывать. Кроме того, для глюкозо-6 фосфата мембрана клетки непроницаема, что делает клетку «ловушкой для глюкозы». Изофермент гексокиназы, присутствующий в печени и β-клетках поджелудочной железы называется глюкокиназой.

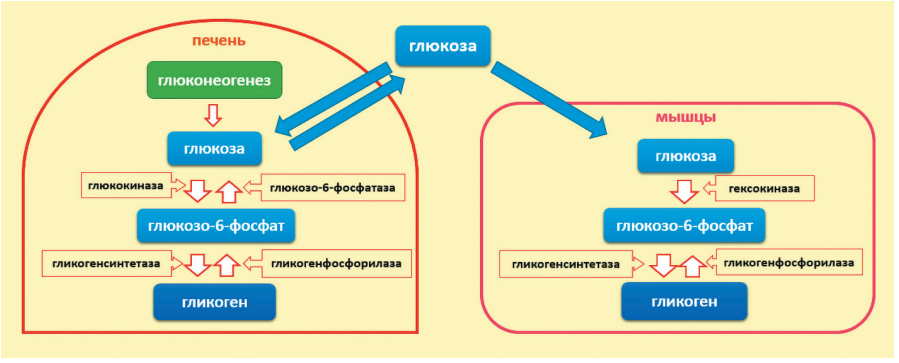

Рисунок 89 Обмен гликогена в печени и в мышцах

Глюкоза является источником энергии клеток и для ее получения (в виде молекул АТФ) глюкозо-6-фосфат вступает в ряд последовательных катаболических реакций, называемых **гликолизом**.

ГЛИКОЛИЗ – это метаболический путь, преобразующий глюкозу в пируват

В случае избытка глюкозо-6-фосфата, он метаболизируется еще и в реакциях **пентозофосфатного пути** (пентозофосфатный шунт), развивающихся параллельно гликолизу. Пентозофосфатный путь является в большей степени анаболическим, так как генерирует продукты, используемые в реакциях биосинтеза: НАДФН (необходим при синтезе жирных кислот) и пентозы (например, рибозо-5 фосфат, используемый в синтезе нуклеотидов).

Ключевым продуктом, образующимся в гликолизе является **пируват** (пировиноградная кислота), который в условиях ограничения поступления кислорода (бескислородный гликолиз) метаболизируется в лактат (молочная кислота) с помощью фермента лактатдегидрогеназы. В процессе бескислородного гликолиза выделяется две молекулы АТФ. В процессах пищеварения гликолиз в клетках печени и жировой ткани является источником субстрата (в процессе преобразования пирувата в ацетил-КоА) для синтеза жирных кислот.

Избыток лактата, образовавшийся в реакциях гликолиза в мышцах в условиях недостатка кислорода может поступать в печень и там преобразовываться опять в пируват в реакциях цикла Кори и далее включаться в цепь реакций, приводящих в итоге к синтезу глюкозы – это так называемый **глюконеогенез**.

ГЛЮКОНЕОГЕНЕЗ – это метаболический путь, приводящий к образованию глюкозы из не углеводных углеродных субстратов: лактата, глицерина, аланина и глютамина

Если поступление кислорода в клетку достаточное, пируват включается в ряд реакций, протекающих в митохондриях и обозначаемых как цикл Кребса (синонимы: цикл трикарбоновых кислот/ цикл лимонной кислоты).

ЦИКЛ КРЕБСА – протекающий в митохондриях круговой метаболический путь, состоящий из 8 реакций ферментативного взаимопревращения трикарбоновых кислот, сопровождающихся получением промежуточных продуктов в виде НАДН, $ФАДН_2$ и ГТФ, необходимых для синтеза АТФ

Пируват в сложной реакции окислительного декарбоксилирования превращается в ацетил-КоА (при участии трех ферментов и пяти коферментов – производных витаминов В1, В2, В5, РР), а затем в цитрат, метаболизирующийся в дальнейшем в ряде реакций взаимопревращения трикарбоновых кислот. Образовавшиеся в этих реакциях НАДН и ФАДН2 используются далее в качестве источника протонов для работы дыхательной цепи. Кислородозависимые реакции являются гораздо более энергетически эффективными по сравнению с бескислородным гликолизом, поскольку в них образуется 38 молекул АТФ на 1 молекулу глюкозы.

В условиях избытка глюкозы избыток образующегося ацетил-КоА может служить источником синтеза жирных кислот и холестерина.

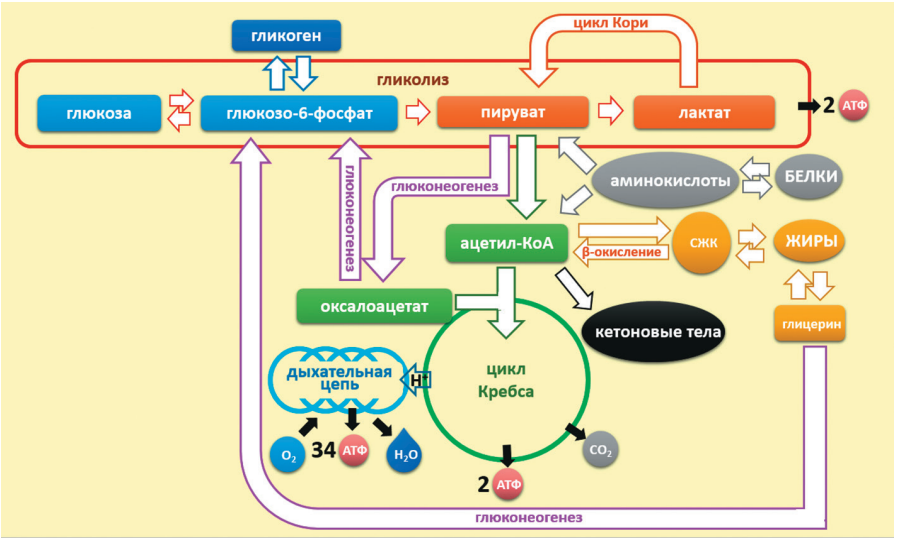

Рисунок 90 Гликолиз и глюконеогенез

Наиболее значимые причины, приводящие к нарушениям внутриклеточного обмена углеводов, следующие:

- Недостаток кислорода в клетке (гипоксия), приводит к торможению кислородозависимых механизмов гликолиза с преобладанием механизмов бескислородного гликолиза. Прямым следствием этого является резкое уменьшение образования АТФ, что, в свою очередь, дезорганизует все АТФ-зависимые метаболические реакции; а также избыточно накапливается лактат, что приводит к закислению среды и развитию лактат-ацидоза.

- Патология печени, сопровождающаяся развитием недостаточности ее функций. Ферментопатии, развивающиеся при повреждении гепатоцитов могут проявляться нарушениями цикла Кори (ресинтеза пирувата из молочной кислоты), нарушениями процессов глюконеогенеза, механизмов накопления гликогена, что в ряде случаев приводит к накоплению лактата и развитием лактат-ацидоза.
- Нарушение обмена углеводов в клетках, связанные с наследственными дефектами работы ферментов или приобретенными нарушениями их активности, например при дефиците коферментов (например, авитаминозы В1, В2, В5, РР нарушают синтез ацетил-КоА из пирувата)
- Лекарственные воздействия на обмен углеводов, например бигуаниды увеличивают захват глюкозы клетками и тормозят глюконеогенез.

Депонирование углеводов. У человека колебания уровня глюкозы в промежутках между приемами пищи, а также в периоды повышенного потребления (например, мышечная активность) сглаживаются благодаря возможности извлечения ее из полисахаридного полимера – гликогена (гликогенолиз). Гликоген наиболее выражено запасается в мышечной ткани и печени благодаря синтезу из глюкозо-6-фосфата с участием фермента гликогенсинтетазы (активируется инсулином, инактивируется глюкагоном и адреналином). Основной путь распада гликогена с образованием глюкозо-6-фосфата осуществляется при участии фермента гликогенфосфорилазы, которая активируется глюкагоном и адреналином. Далее в печени глюкозо-6-фосфат дефосфорилируется с участием глюкозо-6-фосфатазы и образовавшаяся глюкоза поступает в кровь. В мышцах глюкозо-6-фосфат окисляется с образованием энергии, необходимой для сокращения (глюкозо-6-фосфатаза в мышцах отсутствует).

Нарушение депонирования гликогена может быть следствием повреждения гепатоцитов печени при гепатитах, гепатозах, токсических некрозах печени. Системные гипоксии (при анемиях) и гипоксии печени и мышц при нарушениях кровообращения – также способны приводить к нарушению депонирования гликогена, поскольку для синтеза полисахаридного полимера из моносахаридов затрачивается АТФ, а ее образование нарушается в условиях гипоксии. Такого рода нарушения могут приводить к возникновению периодов снижения содержания глюкозы в крови (гипогликемии) в промежутках между приемами пищи и периодов повышения глюкозы (гипергликемии) сразу после приема пищи. Сни-

жается депонирование гликогена и при снижении активности инсулина (например, при сахарном диабете) или при повышении активности глюкагона или адреналина (например, при стрессе).

Избыточное патологическое депонирование гликогена в тканях может являться результатом генетически детерминированного снижения активности ферментов, катализирующих распад гликогена. Такие заболевания называются **гликогенозами**. Одни формы гликогенозов связаны с преимущественным нарушением распада гликогена в печени и выхода глюкозы в кровь (печеночные формы гликогенозов), другие – с нарушением распада в мышцах (мышечные формы гликогенозов) и мышечной слабостью во время физической активности.

Примером печеночной формы гликогеноза является *болезнь Гирке*. Болезнь Гирке наследуется по аутосомно-рецессивному типу и развитие заболевания связано с нарушением синтеза глюкозо-6-фосфатазы в печени и почках. В результате нарушается преобразование глюкозо-6 фосфата в глюкозу и, как следствие, – снижается уровень глюкозы в крови. Одновременно в печени и почках накапливается гликоген, поскольку накопление в клетках глюкозо-6-фосфата снижает активность гликогенфосфорилазы. Кроме того избыточное накопление в клетках глюкозо-6 фосфата приводит к его метаболизму в пируват, а затем в лактат, с развитием лактат-ацидоза. Гликогеноз способствует увеличению размера печени (гепатомегалия) и почек и нарушению их функции.

Примером мышечной формы гликогеноза является *болезнь Мак-Ардля*. Это заболевание с аутосомно-рецессивным наследованием дефектного варианта гена PYGM (мышечный тип гена гликогенфосфорилазы) в результате чего снижается активность мышечной гликогенфосфорилазы, и в мышечных клетках происходит накопление гликогена. В состоянии покоя наличной глюкозы в миоцитах достаточно для осуществления энергетических потребностей, однако при мышечной работе из-за дефекта фермента дополнительная глюкоза из гликогена не образуется и энергетическая потребность не выполняется, в результате чего быстро развивается усталость, сопровождающаяся болью и судорогами. При этом гликогенфосфорилаза печени не теряет активность (кодируется другим геном), поэтому накопления гликогена в печени не происходит и гипокликемия не развивается.

Нарушения выведения углеводов

Выведение глюкозы осуществляется почками, где путем фильтрации в клубочках глюкоза попадает в первичную мочу, затем в норме прак-

тически полностью реабсорбируется в проксимальных канальцах. При этом глюкоза переносится через мембрану канальцевых клеток путем Na-зависимого вторично активного транспорта (см. выше). Реабсорбция способна нивелировать физиологические колебания глюкозы, однако при значительном увеличении содержания глюкозы в плазме крови (обычно выше 8,8 ммоль/л) происходит насыщение мембранных белков-переносчиков глюкозой и глюкоза начинает определяться во вторичной моче (пороговое выделение). Поэтому патология почек, сопровождающаяся повреждением канальцевых клеток может приводить к снижению порога для глюкозы (реабсорбируется меньше), соответственно глюкоза будет теряться с мочой (глюкозурия) и как следствие будет снижаться содержание глюкозы в крови (гипогликемия).

Нарушения нейроэндокринной регуляции обмена углеводов.

Изменения углеводного обмена, связанные с нарушением нейроэндокринной регуляции, являются следствием сдвига баланса между активностью инсулина и контринсулярных гормонов.

Инсулин, пептидный гормон, секретируемый β-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы. Секреция инсулина дозозависимо регулируется уровнем глюкозы. Глюкоза проникает в островковую β-клетку через белок-переносчик глюкозы 2 типа (ГЛЮТ2) , затем фосфорилируется глюкокиназой в глюкозо-6-фосфат и метаболизируется в гликолизе и цикле трикарбоновых кислот (цикле Кребса). В результате увеличивается количество АТФ и соотношение АТФ/АДФ в клетке, что приводит к закрытию АТФ-зависимых K^+-каналов и деполяризации мембраны. Это, в свою очередь, открывает потенциалзависимые Ca^{2+}-каналы и приток Ca^{2+} в клетку запускает экзоцитоз секреторных гранул, содержащих инсулин. При этом высвобождение инсулина из β-клеток напрямую ингибирует высвобождение контринсулярного гормона глюкагона из α-клеток островков поджелудочной железы. Секреция инсулина стимулируется, помимо данного механизма, глюкокортикоидами, СТГ, эстрогенами, вазопрессином. Подавляют секрецию инсулина – катехоламины, соматостатин и нейропептид Y. Секреция инсулина ингибируется его же избытком через собственные рецепторы на β-клетках.

Инсулин обладает гипогликемическим действием, благодаря его способности усиливать поглощение глюкозы периферическими клетками, усиливать синтез гликогена и снижать глюконеогенез. Увеличение по-

глощения глюкозы при действии на периферические клетки инсулина связано с механизмом переноса глюкозы в клетки посредством белков-транспортеров глюкозы (ГЛЮТ4), которые после взаимодействия инсулина с рецептором перемещаются из внутриклеточных везикул на мембрану клеток. Также по действием инсулина происходит активация гексокиназы, способствующей метаболизму поглощенной глюкозы в глюкозо-6-фосфат (что препятствует ее выходу из клетки). Одновременно снижается активность глюкозо-6-фосфатазы и обратное превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу в печени. Инсулин активирует реакции гликолиза, поскольку повышает активность ключевого фермента гликолиза – фосфофруктокиназы. Под действием инсулина происходит повышение активности гликогенсинтазы, увеличивающего синтез гликогена и подавление фермента гликогенолиза гликогенфосфорилазы. Снижение глюконеогенеза связано со способностью инсулина уменьшать в гепатоцитах активность фермента фосфоенолпируваткарбоксикиназы.

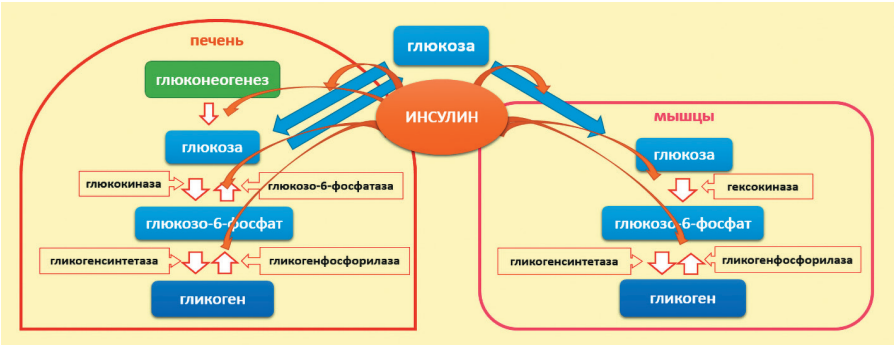

Рисунок 91 Эффект инсулина на углеводный обмен

Напротив, контринсулярный гормон глюкагон, секретируемый α-клетками островков Лангерганса поджелудочной железы, стимулирует мобилизацию глюкозы, что важно в состояниях с низкой доступностью/высокой потребностью источников энергии (голодание/физические упражнения). Глюкагон – гипергликемический регулятор, он стимулирует выработку глюкозы печенью посредством гликогенолиза, а также способствует посредством активации глюконеогенеза образованию глюкозы из других источников углерода (пируват, лактат, глицерин и глюкогенные аминокислоты). Кроме того, глюкагон снижает гликогенез и гликолиз – те процессы, понижающие уровень глюкозы в крови. Другие контринсулярные гормоны также усиливают гликогенолиз (адреналин,

соматотропин), усиливают глюконеогенез (глюкокортикоиды), что способствует их гипергликемическому эффекту.

Одной из наиболее значимых патологий, в основе которых лежит нарушение регуляции углеводного обмена является сахарный диабет.

Сахарный диабет – это группа заболеваний, характеризующихся гипергликемией, связанной с нарушением действия инсулина, глюкозурией, повышенным образованием мочи по осмотическому механизму и полидипсией (повышенным потреблением воды). Наиболее значимыми в этой группе являются Сахарный диабет I типа (прежнее название – инсулинзависимый) и сахарный диабет II типа (прежнее название – инсулиннезависимый).

Сахарный диабет I типа проявляется преимущественно в молодом возрасте (юношеский диабет) и его распространенность достигает 10% случаев диабета. В основе механизмов развития сахарного диабета I типа лежит аутоиммунное повреждение β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы (аутоиммунный инсулит). При этом сам аутоиммунный процесс развивается преимущественно по IV типу иммунного воспаления (см. главу «Патология иммунитета. Воспаление»).

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ I ТИПА* – в основе механизма абсолютный *инсулинодефицит аутоиммунного генеза

Провоцирующим фактором (триггером) манифестации аутоиммунного процесса может являться эпизод перенесенной вирусной инфекции (особенно энтеровирус Коксаки В или вирус краснухи – Rubella вирус), вакцинация и др. Как и при всех аутоиммунных патологиях, к сахарному диабету I типа имеется семейная предрасположенность в связи с наследованием мутаций в генах, ответственных за контроль созревания иммунокомпетентных клеток (локусы главного комплекса гистосовместимости (HLA) на 6 хромосоме: B8 и B15 Dw3, DRw3, Dw4, DRw4 и, соответственно, дефекты которых приводят к реализации нарушения иммунологической толерантности к антигенам β-клеток. Заболевание характеризуется **абсолютной недостаточностью** синтеза (и, соответственно, активности) **инсулина**, клинически проявляющейся при гибели 90% β-клеток.

Сахарный диабет II типа проявляется обычно в зрелом возрасте (диабет пожилых) и распространен до 90% всех случаев сахарного диабета. Основным звеном в механизме этого типа диабета является первичное развитие **инсулинорезистентности** (нечувствительности к инсулину)

в печени, мышечной и жировой ткани, при исходном нормальном или даже повышенном уровне секреции инсулина в поджелудочной железе. Заболевание протекает в две стадии.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ II ТИПА **– в основе механизма ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ**

На ранней стадии проявляется компенсаторное усиление секреции инсулина β-клетками в ответ на периферическую инсулинорезистентность (гиперинсулинемическая фаза). Однако, поскольку секреция инсулина ингибируется его же избытком через собственные рецепторы на β-клетках, со временем развивается дисфункция β-клеток, сопровождающаяся снижением секреции инсулина (гипоинсулинемическая фаза). Преобладание эффектов инсулинорезистентности над активностью инсулина и приводит к развитию гипергликемии.

Причины возникновения инсулинорезистентности при сахарном диабете II типа могут быть различными. Многие из них связаны с генетическими нарушениями. Доля диабета, который передается по наследству, оценивается в 72%. Было обнаружено более 36 генов, которые вносят вклад в риск развития диабета II типа. Большинство из них кодируют белки, участвующие в функциях β-клеток поджелудочной железы. Мутациям могут подвергаться гены, кодирующие структуру инсулина или его синтез в β-клетках. Возможны мутации в периферических инсулинзависимых тканях, при которых нарушается синтез рецепторов к инсулину или его структура, нарушается синтез передатчиков внутриклеточного сигнала от рецептора, нарушается функция белков-транспортеров глюкозы (ГЛЮТ), мутации генов, кодирующих ферменты, вовлекающие глюкозу в метаболизм (гексокиназы, гликогенсинтазы).

Помимо наследственных дефектов, возможны и иные причины инсулинорезистентности, например, блокирование инсулиновых рецепторов аутоантителами.

Кроме того, сахарный диабет II типа очень часто развивается на фоне ожирения. Механизмы влияния ожирения на развитие диабета многообразны. Например, при ожирении уменьшается образование гормона адипонектина, модулирующего чувствительность клеток к инсулину, что вызывает инсулинорезистентость. В то же время и сам диабет провоцирует ожирение. В норме инсулин ингибирует нейроны гипоталамуса, чувствительные к нейропептиду Y (регулятор чувства

голода). При инсулинорезисентности они растормаживаются, что проявляется постоянным чувством голода и перееданием, провоцирующим ожирение.

Метаболические нарушения при сахарном диабете.

В механизмах сахарного диабета ключевым является **нарушение углеводного обмена**, проявляющееся прежде всего в гипергикемии.

Гипергликемия при сахарном диабете связана с угнетением утилизации глюкозы периферическими клетками вследствие угнетения GLUT4-зависимого транспорта глюкозы в клетку, а также со снижением вовлечением глюкозы в процессы гликолиза в результате уменьшения активности гексокиназы (в мышцах) и глюкокиназы (в печени). Кроме того дефицит действия инсулина на клетки печени приводит к активации глюкозо-6 фосфатазы, избыточной конверсии глюкозо-6 фосфата в обратно глюкозу и выходу ее в кровь. Из-за нарушения действия инсулина тормозится и сам гликолиз (выпадает стимулирующее действие инсулина на фосфофруктокиназу). Уменьшается образование и усиливается распад гликогена, так как снижение действия инсулина на клетки приводит к снижению активности гликогенсинтазы и увеличению активности гликогенфосфорилазы. Усиливается глюконеогенез в печени и почках, усиливающий образование глюкозы, однако утилизировать ее из-за ослабления гликолиза затруднительно.

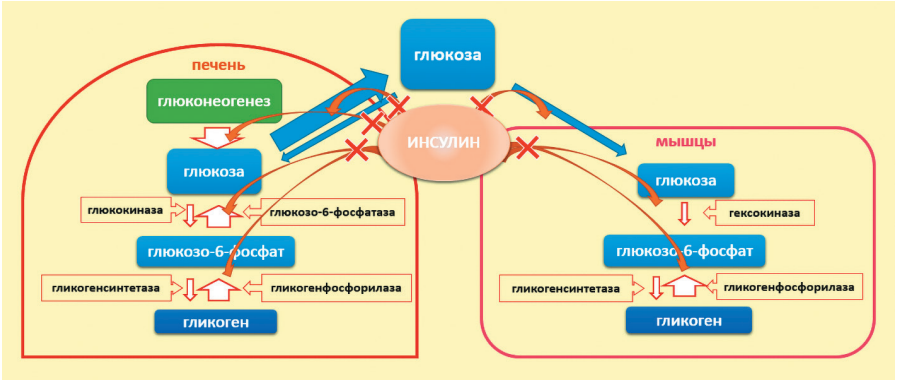

Рисунок 92 Нарушение обмена глюкозы при сахарном диабете

Избыток глюкозы в клетке поступает в полиольный (сорбитол-альдозоредуктазный) путь, когда альдозоредуктаза восстанавливает глюкозу до сорбита. Активация полиольного пути может приводить к нарушению активности ионных каналов и повреждению клеток в инсулиннезависи-

мых тканях (в нервных, сетчатке глаза, почек).

При превышении уровня глюкозы в крови более 9 ммоль/л глюкоза начинает теряться с мочой и развивается глюкозурия. Осмотически активная глюкоза тянет за собой воду, что приводит к увеличению диуреза – развивается **полиурия** (избыточное образование мочи). С мочой теряются также электролиты. Как следствие полиурии развивается обезвоживание.

Поскольку при сахарном диабете I типа и на поздних стадиях диабета II типа активность глюкагона (контринсулярный гормон) превышает активность инсулина в печени усиливается глюконеогенез и оксалоацетат интенсивно расходуется в глюконеогенезе на синтез глюкозы. Возникающий вследствие этого недостаток оксалоацетата (ключевого субстрата цикла Кребса) тормозит цикл Кребса.

Помимо углеводного, при сахарном диабете I типа и на поздних стадиях диабета II типа **нарушается также белковый и жировой обмен**, характеризующиеся усилением катаболизма вследствие преобладающего эффекта контринсулярных гормонов на фоне недостаточной активности инсулина.

В жировом обмене при дефиците инсулина растормаживается липаза и активируется липолиз. Образовавшийся избыток жирных кислот подвергается β-окислению с образованием ацетил-КоА, который из-за снижения его вовлечения в цикл Кребса из-за создающегося дефицита оксалоацетата (уменьшено образование в ослабленном гликолизе и увеличено потребление в усилившемся глюконеогенезе) усиленно утилизируется в **кетоновые тела** (ацетоуксусная кислота или **ацетоацетат**, β-оксимасляная кислота или **β-гидроксибутират** и **ацетон**). Накопление кетоновых соединений (кетоз) закисляет среду, вызывая ацидоз, который дополнительно дезорганизует метаболизм (из-за снижения скорости работы ферментов в условиях ацидоза). В условиях ацидоза компенсаторно развивается выход калия из клеток с развитием гиперкалиемии. Избыток кетоновых тел выводится с мочой (**кетонурия**), что также способствует полиурии и обезвоживанию.

В белковом обмене в условиях дефицита активности инсулина усиливается распад белков до аминокислот, с последующим вовлечением глюкогенных аминокислот в процессы глюконеогенеза. Кроме того, из аминокислот образуется дополнительное количество ацетил-КоА, которое дополнительно усиливает образование кетоновых тел в условиях ограничения активности цикла Кребса. Усиливается также синтез мочевины из аминокислот в печени (орнитиновый цикл), что может способствовать ее избыточному накоплению в крови (уремия).

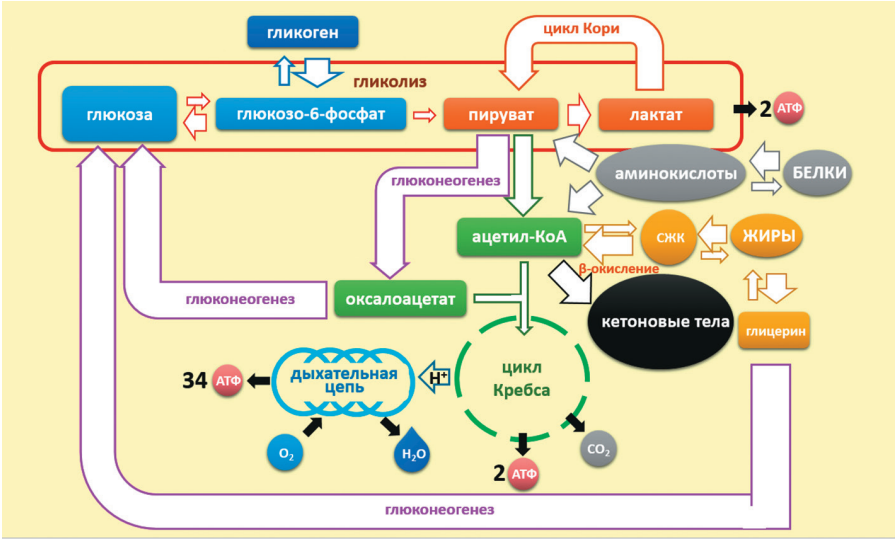

Рисунок 93 Нарушение обмена при сахарном диабете. Активация глюконеогенеза. Кетоз

При сахарном диабете II типа на ранней стадии заболевания, когда соотношение активности инсулина и глюкагона сохранено, глюконеогенез не усилен и оксалоацетат вовлекается в цикл Кребса, а также используется для синтеза жирных кислот и холестерина. При этом в печени не усилено окисление жирные кислот (**кетоз не характерен**) и они вовлекаются в синтез липопротеинов (что способствует атеросклерозу) и триглицеридов (способствуют ожирению).

Патогенез осложнений сахарного диабета.

Сахарный диабет характеризуется рядом серьезных осложнений, ухудшающих прогноз заболевания.

К острым осложнениям сахарного диабета относится коматозное состояние, развивающаяся как следствие острой дисфункции нейронов на фоне выраженной гипергликемии (глюкоза более 19 ммоль/л) – **диабетическая гипергликемическая кома**. При этом диабетическая кома, в зависимости от преобладающего механизма развития острой дисфункции нейронов подразделяется на три варианта – **кетацидотический**, **гиперосмолярный** и **лактацидотический**.

Кетацидотический механизм нейрональной дисфункции связан с накоплением кетоновых тел из-за усиления β-окисления жирных кислот и сопровождается метаболическим ацидозом. Кетоз характерен для абсолют-

ного дефицита инсулина при диабете I типа. Также кетонурия и, связанное с ней повышение осмотического давления в канальцах, усиливает потерю воды и способствуют обезвоживанию организма, что приводит к нарушению кровообращения и развитию гипоксии нервной ткани.

Гиперосмолярный механизм обусловлен ростом осмолярности плазмы в связи с резко выраженной гипергликемией (обычно выше 35 ммоль/л) при отсутствии кетоза. Такое состояние бывает у больных сахарным диабетом II типа, когда остаточная секреция инсулина подавляет развитие кетоза. Гиперосмолярность внеклеточной среды приводит к тому, что внутриклеточная жидкость перемещается из клеток во внеклеточную среду, что приводит в итоге к тяжелой клеточной дегидратации, перераспределению ионов натрия и калия, нарушению процессов формирования мембранного потенциала и нейрональной дисфункции. Общая дегидратация организма вследствие полиурии приводит к стимуляции секреции альдостерона и задержке ионов натрия, что усугубляет гиперосмолярность.

Лактацидотический механизм связан со снижением преобразования пирувата в ацетил-КоА в условиях дефицита активности инсулина. В результате этого активизируется образование лактата из пирувата. Кроме того, нарушения кровообращения, развивающиеся вследствие дегидратации и диабетического повреждения стенки сосудов – ангиопатии, способствуют развитию гипоксии, и связанным с ней торможением кислородозависимого этапа гликолиза. В результате увеличивается образование молочной кислоты. Развивается метаболический ацидоз.

Метаболический ацидоз и циркуляторная и вызванное гиповолемией нарушение микроциркуляции и гипоксия вызывают в тяжелых случаях полиорганную недостаточность, проявляющуюся помимо дисфункции ЦНС почечными и другими нарушениями.

Длительное течение сахарного диабета приводит к целому ряду осложнений – могут развиваться *ангиопатия, нейропатия, нефропатия, ретинопатия, диабетическая стопа*.

Ангиопатии при сахарном диабете может проявляться как в мелких сосудах (микроангиопатии), так и в артериях среднего калибра (макроангиопатии), приводя в свою очередь к нарушению сосудистой трофики.

Патогенез **микроангиопатий** связан с гилкозированием белков сосудистой стенки, утолщением базальной мембраны в условиях длительной гипергликемии. Поражение сосудов сетчатки глаза является фактором, приводящим к развитию диабетической ретинопатии, а поражение со-

судов почки – к развитию диабетической нефропатии, поражение эпиневральных сосудов, питающих нервные волокна – к нейропатии.

Макроангиопатия – это особо злокачественное течение атеросклероза в интиме не только крупных, но и средних артерий головного мозга, сердца, почек, конечностей, и др. Такая активность атеросклеротического процесса связана помимо прочего с тем, что в условиях гипергликемии гликозируются белки липопротеинов, что приводит к их активному захвату в интиме, в частности макрофагами при участии рецепторов-мусорщиков, и быстрому формированию «пенистых клеток».

Диабетическая сенсомоторная периферическая нейропатия представляет из себя дистальную дегенерацию чувствительных нервных волокон, потерю аксонов и эндоневральную микроангиопатию. Механизм нейропатии сложен, помимо нарушения кровообращения в эпиневральных сосудах, питающих отростки нервов играет роль активация в условиях гипергликемии опосредованного альдозоредуктазой полиольного пути метаболизма глюкозы. Это приводит к накоплению в клетках сорбитола и истощению образуемого из глюкозо-6-фосфата инозитола, что подавляет выработку диацилглицерола (DAG) и, следовательно, активность протеинкиназы С. Вследствие этого активность Na^+-K^+-АТФазы снижается с последующей дисфункцией нервного отростка.

Диабетическая нефропатия проявляется нарастающей хронической почечной недостаточностью, протеинурией и гипертензией. В механизме развития диабетической нефропатии важную роль играет гипергликемия, вследствие которой возрастает фильтрация в клубочках нефронов глюкозы. В результате глюкоза более интенсивно реабсорбируется в проксимальных канальцах посредством транспортного белка - натрий-глюкозного котранспортера, который транспортирует глюкозу совместно с натрием и обратно в кровь. Снижение концентрации натрия в фильтрате стимулирует клетки плотного пятна дистальных канальцев и они посредством секреции простагландинов активируют юкстагломерулярные клетки. В результате активируется ренин-ангиотензиновая система. Одновременно клетки плотного пятна увеличивают диаметр афферентных клубочковых артериол и увеличивают фильтрацию.

Другой механизм нефропатии связан с гликозилированием коллагена сосудистой стенки. На гликозилирование белков реагируют клетки (макрофаги, эндотелиальные клетки, мезангиациты и подоциты клубочков) посредством рецепторов гликозилированных продуктов (RAGE). Эффектом этого рецепторного взаимодействия является активация в клетках

синтеза активных форм кислорода (окислительный стресс), активация транскрипционного фактора NF-κB, факторов роста TGF-B и VEGF. Все это способствует развитию воспаления и фиброза.

Диабетическая стопа представляет из себя синдром, в который входит повреждение ткани с образованием очагов некрозов и язв, инфекция пораженных тканей и остеоартропатия. Развитие ангиопатии в сосудах конечностей является ведущим фактором в развитии диабетической стопы, характеризующейся нарушением трофики тканей, их дистрофией и некрозом. Замедляются процессы заживления ран. Диабетическая стопа патогенетически связана и с нейропатией, которая приводит к потере чувствительности и травматизму, а двигательные нарушения, сопровождающие нейропатию приводят к деформации и увеличению нагрузки на стопу.

В целом осложнения сахарного диабета тесно патогенетически связаны между собой.

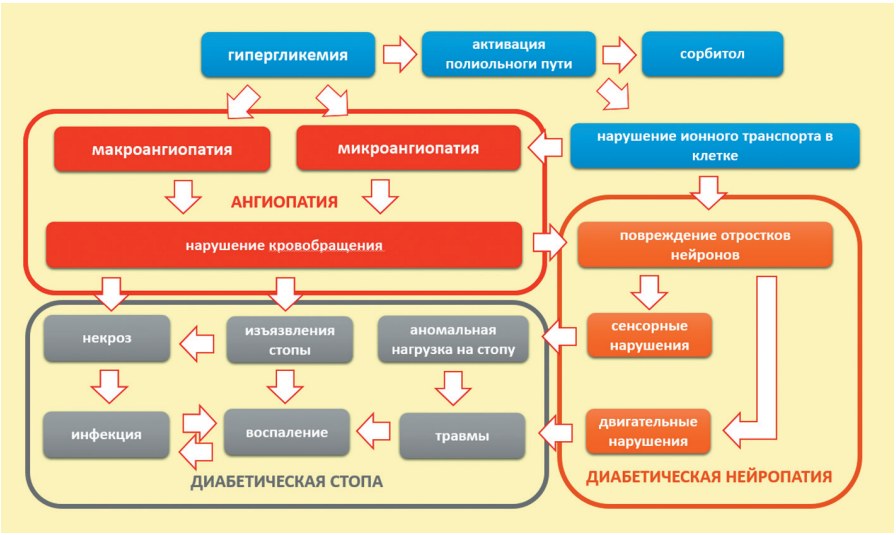

Рисунок 94 Патогенетическая взаимосвязь осложнений сахарного диабета

НАРУШЕНИЕ ОБМЕНА ЛИПИДОВ.

При патологических процессах и заболеваниях могут развиваться нарушения обмена различных групп липидов: жирных кислот, стероидов (холестерин, стероидные гормоны), фосфолипидов и нейтральных жиров (триглицериды, триацилглицеролы).

При этом, причиной таких расстройств обмена липидов могут быть –

нарушение их поступления в организм, транспорта, депонирования и метаболизма в тканях.

Нарушение поступления липидов в организм

Основные причины, приводящие к нарушению поступления липидов в организм с пищей следующие:

- Нарушение механизмов полостного пищеварения, при которых снижается активность ферментов, расщепляющих жиры до жирных кислот и глицерина (дефицит панкреатической и кишечной липазы в кишечном соке, низкая активность желудочной липазы)
- Нарушение желчеобразования, приводящее к нарушению эмульгирования жира (при эмульгировании уменьшается размер жировых капель и, следовательно, увеличивается их суммарная поверхность, что позволяет липазе активнее расщеплять жир). Это может быть следствием как повреждения самой печени (при гепатитах или циррозах), так и возникновением механических препятствий для выведения желчи в просвет двенадцатиперстной кишки (при калькулезных холециститах, опухолях, спазмах и дисфункции сфинктера Одди).
- Снижение активности гормонов желудочно-кишечного тракта (холецистокинин, дуоденальный гормон, который расслабляет сфинктер Одди и усиливает поступление желчи в кишечник; желудочный гормон гастрин, стимулирующий секрецию холецистокинина в двенадцатиперстной кишке), регулирующих желчеобразование
- Снижение всасывания жирных кислот в результате избыточной или недостаточной перистальтики кишечной стенки. Жирные кислоты всасываются пассивно, но при избыточной перистальтике эвакуация химуса ускоряется и жирные кислоты всасываться не успевают, а при снижении перистальтики – нарушается перемешивание содержимого и, следовательно, всасывание.
- Снижение всасывания жирных кислот при воспалительных процессах или токсическом поражении эпителия, нарушающие активность ферментов, участвующих в ресинтезе триацилглицеролов из длинноцепочечных жирных кислот и образовании хилоимикронов

Нарушение транспорта липидов

Липиды транспортируются кровью в виде **липопротеинов**, представляющих собой липидные частицы (липосомы), центральная капля

которых содержит гидрофобные компоненты —эфиры холестерина и триглицериды, а наружный слой, формирующий гидрофильную поверхность липопротеина, представлен однослойной фосфолипидной мембраной, включающей свободный (неэстерифицированный) холестерин и белки – апопротеины. **Апопротеины** выполняют роль лигандов рецепторов (апо-В, апо-Е), необходимых для взаимодействия с клетками, или кофакторов ферментов, имеющих отношение к метаболизму липопротеинов.

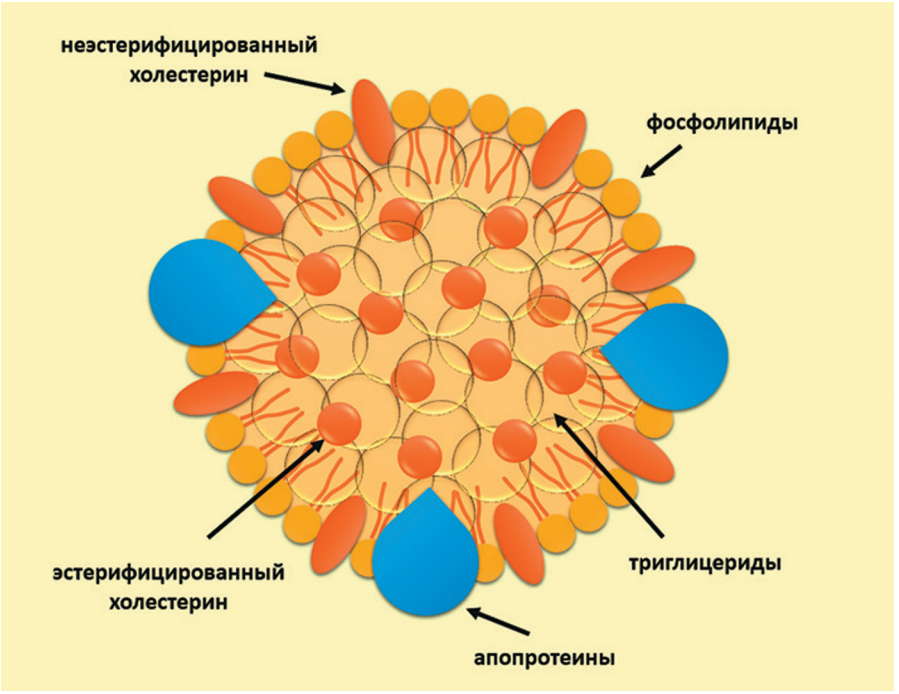

Рисунок 95 Структура липопротеида

Липопротеины подразделяются на четыре класса, которые различаются по размеру, плотности, составу и функциям – это хиломикроны (ХМ), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП/VLDL), липопротеины низкой плотности (ЛПНП/LDL) и липопротеины высокой плотности (ЛПВП/ HDL). Они содержат различное сочетание апопротеинов.

Хиломикроны – это крупные, богатые триглицеридами липопротеины, которые образуются энтероцитами стенки тонкого кишечника. Для их

сборки необходимо наличие на поверхности ХМ апо-В. Из лимфатических капилляров кишечника ХМ попадают в лимфатические сосуды, грудной лимфатический проток и в итоге в систему верхней полой вены, малый и большой круг кровообращения. В капиллярном кровотоке различных тканей ХМ взаимодействуют с участием с ассоциированным с эндотелием ферментом липопротеинлипазой (ЛПЛ), гидролизующей триглицериды ХМ до жирных кислот и глицерина. ЛПЛ действует на ХМ благодаря наличию на их поверхности апо-С, который ХМ приобретают при взаимодействии с липопротеидами высокой плотности (ЛПВП) в плазме крови. Апо-С активирует ЛПЛ, то есть является ее кофактором. Под действием ЛПЛ в хиломикронах из триглицеридов образуются свободные жирные кислоты и глицерин. Результатом этого является образование модифицированных (ремнантных) ХМ, обедненных триглицеридами, затем ремнантные ХМ поступают в печень, где поглощаются клетками печени при взаимодействии ВЕ-рецепторов с лигандом – апо-Е ремнантных хиломикронов.

В печени образуются ЛПОНП, доставляющие триглицериды тканям, где с помощью с помощью ЛПЛ эндотелия капилляров жировой ткани, миокарда и скелетных мышц из триглицеридов образуются жирные кислоты и глицерин. Удаление части триглицеридов при увеличении превращает ЛПОНП в ЛПНП меньшего размера и более богатый холестерином. Для сборки ЛПОНП в печени необходимо наличие на нем апо-В.

ЛПНП способны взаимодействовать с клетками посредством ВЕ-рецепторов, и проникать в ткань через эндотелий, где поглощаются путем эндоцитоза. Таким образом в клетки доставляется холестерин, необходимый для построения мембран и синтеза стероидов. Оставшиеся в циркуляции ЛПНП поглощаются печенью (посредством взаимодействия через ВЕ-рецепторы) и катаболизируются. Излишки освободившегося холестерина и жирных кислот удаляются с желчью.

ЛПВП – самый маленький липопротеин, образующийся в печени и содержащий апо-А (важен для структурной целостности и функции ЛПВП, включая рецепторное высвобождение эфиров холестерина в гепатоцитах при его прохождения через печень), является акцептором холестерина в периферических тканях. С помощью использования АТФ-связывающего кассетного транспортера (АВСА) ЛПВП поглощает свободный холестерин, эстерифицирует его (при участии фермента лецитин-холестеролацилтрансферазы –ЛХАТ) и переносят эфиры хо-

лестерина в ЛПОНП и хиломикроны с помощью белка-переносчика эфиров холестерина (CETP).

Гиперлипидемия.

Гиперлипидемия обычно проявляется как гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, гипер- или дислипопротеинемия. Гиперлипидемия может быть как первичная (наследственная), так и вторичная (приобретенная).

Первичная гиперлипидемия.

Наследственная тяжелая триглицеридемия развивается при рецессивном наследовании мутации в гене, кодирующем ЛПЛ, в результате чего активность ЛПЛ снижена и катаболизм ЛПОНП и хиломикронов нарушен. Течение заболевания усугубляется на фоне жирной диеты.

Семейная гиперхолестеринемия (моногенная) имеет различные варианты, связанные с мутациями в генах кодирующих ВЕ-рецептор или апо-В. В результате нарушается захват и катаболизм ЛПНП в печени и их уровень в крови (а также уровень холестерина) повышается.

Семейная гиперлипидемия (полигенная) является одним из проявлений обменных нарушений при сахарном диабете II типа на фоне ожирения и нисулинорезистентности, при котором сочетается гипертриглицеридемия с дислипопротеидемией. У таких больных в крови повышен уровень ЛПОНП и снижен уровень ЛПВП.

Вторичная гиперлипидемия.

Алиментарная гиперлипидемия при ожирении, развивается при избытке питания, особенно при потреблении продуктов с высоким содержанием жиров или холестерина. Проявляется ожирением и повышением уровня ЛПНП.

Большинство случаев ожирения связано с чрезмерным потреблением энергии с пищей при недостатке физической активности (так называемая модель ожирения «калория есть калория»). В более редких случаях причиной ожирения могут быть нервно-эндокринные нарушения (болезнь Иценко-Кушинга, сахарный диабет 2 типа, адипозогенитальная дистрофия и др.), длительный прием гормональных противозачаточных средств, некоторые наследственные заболевания.

В патогенезе ожирения играет роль нарушение гормональной регуляции аппетита, сопровождающееся усилением чувства голода и приводящее к гиперфагии и ожирению. Этот механизм связан с снижени-

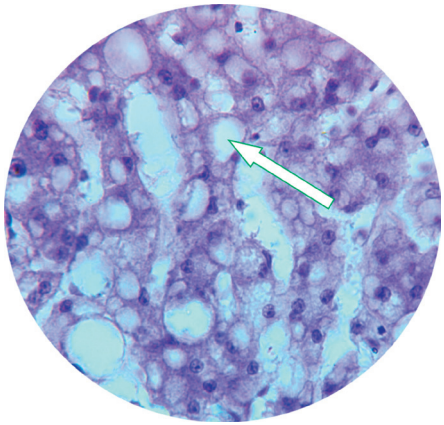

Рисунок 96 Ожирение печени. На рисунке стрелкой указаны жировые включения в гепатоцитах

ем чувствительности к гормонам лептину (при переедании) или инсулину (при сахарном диабете 2 типа). Лептин, называемый еще «гормон сытости» вырабатывается адипоцитами жировой клетчатки при увеличении накопления жира и ингибирующе действует на нейроны дугообразного ядра гипоталамуса, секретирующие нейропептид Y и стимулирующие питание, поэтому недостаточность лептина или резистентность к этому гормону приводит к перееданию и ожирению.

Гиперлипидемия на фоне сахарного диабета

При сахарном диабете характерно повышение образование хиломикронов и атерогенных липопротеидов (ЛПОНП, ЛПНП), при одновременном уменьшении образования антиатерогенных липопротеидов (ЛПВП).

Синтез ХМ возрастает и развивается гиперлипидемия вследствие увеличения экспрессии белка-переносчика триглицеридов. Усиление липолиза и поступления большого количества свободных жирных кислот в печень способствует усиленному образованию ЛПОНП. Одновременно снижается катаболизм ЛПНП поскольку в условиях дефицита активности инсулина угнетается инсулин-опосредованная экспрессия ВЕ-рецепторов на гепатоцитах. Также в условиях гипергликемии гликируются апопротеины (апо-В, апо-С, апо-Е) на ЛПОНП и ЛПНП, что с одной стороны затрудняет их катаболизм в печени и способствует повышению атерогенных липопротеидов в крови, с другой стороны усиливает их захват макрофагами в интиме сосудов, способствуя формированию атеросклеротической бляшки.

У пациентов с сахарным диабетом нарушается способность ЛПВП захватывать и удалять холестерин из периферических клеток, поскольку гликированный в условиях гипергликемии белок-транспортер АВСА, ответственный за перенос холестерина из клеточных мембран на в ЛПВП снижает свою активность.

***АТЕРОСКЛЕРОЗ* – закономерное осложнение сахарного диабета**

Гиперлипидемия при гипотиреозе развивается вследствие снижения опосредованного ЛПЛ метаболизма триглицеридов, а также рецептор-о-попсредованного катаболизма ЛПНП.

Гиперлипидемия при билиарной патологии печени связана с тем, что при рефлюксе билиарных фосфолипидов в кровоток из-за повышения давления в желчных капиллярах образуется аномальный липопротеин Х – ЛПХ, который препятствует поглощению ремнантных ХМ. В результате у больных наблюдается высокий уровень холестерина в крови.

Атеросклероз.

Атеросклероз - это хроническое заболевание, в основе патогенеза которого лежит утолщение интимы стенок артерий за счет отложения холестерина и разрастания соединительной ткани (атероматозные бляшки), ограничивающее просвет сосуда и вызывающее нарушение кровотока в органах и тканях.

***АТЕРОСКЛЕРОЗ* – в основе механизма эндотелиальная дисфункция, вызывающая инфильтрацию интимы макрофагами и пролиферацию гладкомышечных клеток, которые поглощают липопротеины и накапливают холестерин**

В патогенезе атеросклероза инициирующим фактором является **эндотелиальная дисфункция**, особенно легко возникающая в участках артериального сосуда (обычно это точки ветвления и бифуркации), где нарушено ламинарное течение крови, возникает турбулентное движение крови и ослабляется напряжение сдвига (WSS) – механическое воздействие на стенку, направленное по касательной. Сигналы механосенсоров на эндотелии распознающих изменение величины и направления WSS регулирует экспрессию генов, участвующих в изменении морфологии клеток, их способности к адгезии и пролиферации. Морфологически эндотелиоциты в участках сосуда с ламинарным течением крови имеют уплощенную форму, а в участках турбулентного течения – эндотелиоциты утолщены и менее распластаны (принимают форму «булыжника»). Кроме того, турбулентный поток способствует парацеллюлярному проникновению в интиму ЛПНП, поскольку способствует нарушению целостности эндотелиального барьера.

Снижение напряжения сдвига в зонах турбулентности влияет на экспрессию эндотелиальных генов, в результате чего повышается синтез эндотелием ряда регуляторов, например, хемоаттрактантный белок моно-

цитов 1 (MCP-1, он же называется хемокин CCL2), который индуцирует проникновение моноцитов в артериальную стенку или факторы роста тромбоцитов (PDGF), которые усиливают миграцию в интиму гладкомышечных клеток. Активируется способность эндотелия к трансэндотелиальному транспорту ЛПНП, который опосредуется рецептором-мусорщиком B1 (scavenger receptor SR-B1) и рецептора активина A-подобным рецептором типа 1 (ALK1) эндотелия. Особенно активно эти рецепторы взаимодействуют с модифицированными (ремнантными) ЛПНП, то есть липопротеинами, подвергшимися окислению в результате воздействия супероксида ($O_2^{\bullet -}$), гидроксильных радикалов ($OH^{\bullet}$) или гипогалидов, а также гликозилированию, ацетилированию или агрегации. Все это, особенно на фоне гиперлипопротеидемии и дислипопротеидемии приводит к **инфильтрации липопротеидов** в интиму.

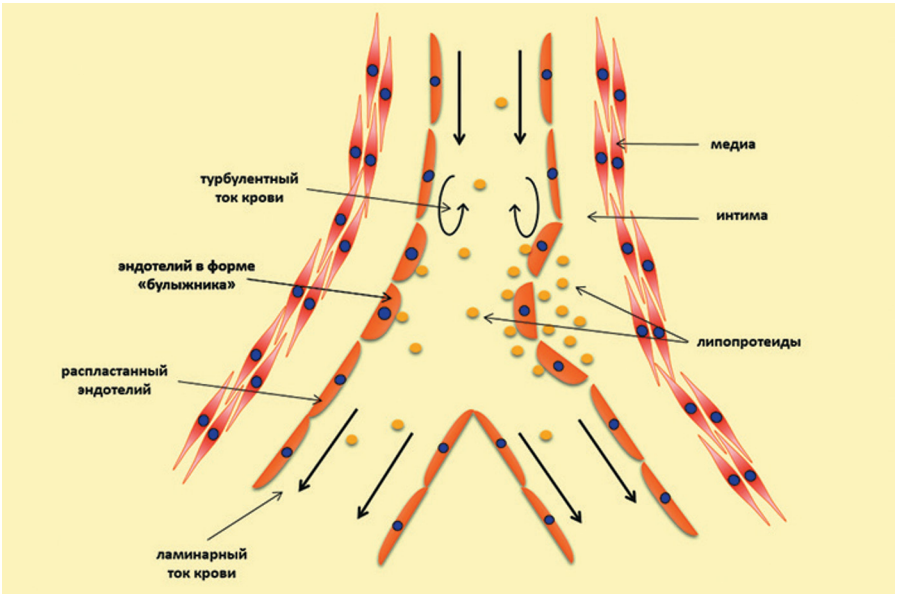

Рисунок 97 Изменение эндотелия в зоне бифуркации сосуда и начало инфильтрации липопротеидов в интиму

Параллельно, активация эндотелиоцитов приводит к развитию **моноцитарной инфильтрации** интимы. Процесс начинается с взаимодействия моноцитов с эндотелием посредством P-селектинов и их перекатывания по эндотелию. Затем моноциты прочно фиксируются к эндотелию посредством связывания интегринов моноцитов с VCAM-1 и ICAM-1

эндотелия. Одновременно моноциты активируются эндотелиальными хемокинами, связанными с поверхностью клеток, такими как CXCL1, CXCL2, CXCL4, CCL2 и CCL5 и мигрируют в пространство интимы.

Попав в интиму, моноциты дифференцируются в макрофаги, которые высвобождают воспалительные цитокины и хемокины и производят активные формы кислорода (АФК), в свою очередь способствующие усилению рекрутирования моноцитов и развитию своеобразного воспаления в интиме. Макрофаги экспрессируют рецепторы-мусорщики, например, макрофагальный рецептор-мусорщик 1 (MSR1 или SR-A1), CD36 (SR-B), лектиноподобный окисленный рецептор ЛПНП-1 (LOX-1) и активно поглощают модифицированные ЛПНП, количество которых в интиме значительно возрастает в результате действия на ЛПНП активных форм кислорода, секретированных макрофагами.

Внутри клеток модифицированные ЛПНП разлагаются в лизосомах, а содержащийся в липопротеинах холестерин эстерифицируется ацил-КоА-холестерин-ацилтрансферазой (АСАТ) в эндоплазматическом ретикулуме. Эфиры холестерина хранятся в виде липидных капель, расположенных как в цитоплазме, что придает клеткам «пенистый» вид. Образование большого количества «пенистых» клеток определяет рост атеросклеротической бляшки, Активация рецептора-мусорщика CD36 наряду с TLR4-TLR6 в «пенистых» клетках приводит к активации каспазы -1, и апоптозу клеток.

Фагоцитарная активность макрофагов не в состоянии справиться с накоплением апоптотических клеток (нарушение эффероцитоза – процесса удаления апоптозных клеток), которые подвергаются вторичной некротической гибели с сопутствующим высвобождением внутриклеточных окислительных и воспалительных компонентов и их нарастающий распад определяет формирование в центре атеросклеротической бляшки зоны некроза, богатой внеклеточно расположенным холестерином.

Рисунок 98 Атеросклеротическая бляшка (орсеин-пикрофусцин). На рисунке стрелкой указана бляшка в стадии атероматоза. На поверхности бляшки организованный тромб с васкуляризацией.

В ответ на провоспалительные медиаторы, выделяемые макрофагами, такие как IL-1 и TNF, эндотелий в свою очередь подвергается устойчивой активации, что усиливает экспрессию эндотелиальными клетками молекул адгезии VCAM-1 и ICAM-1 и секрецию хемокинов, таких как MCP-1, IL-8 и протромботические медиаторы, например, ингибитор активатора плазминогена или тканевой фактор. Это еще более усиливает воспалительный процесс в интиме и поглощение ЛПНП. Замыкается «порочный круг» патогенеза.

Помимо макрофагов источником «пенистых» клеток в интиме становятся и **пролиферирующие гладкомышечные клетки**. Они также активно поглощают модифицированные ЛПНП с участием рецепторов-мусорщиков, такие как SR-A, CD36 и LOX-1. В физиологической ситуации дифференцированные гладкомышечные клетки средней оболочки имеют сократительный фенотип, необходимый для изменения диаметра кровеносных сосудов и регуляции кровотока. Однако в ответ стимуляцию медиаторами, выделяющимися активированными эндотелиоцитами

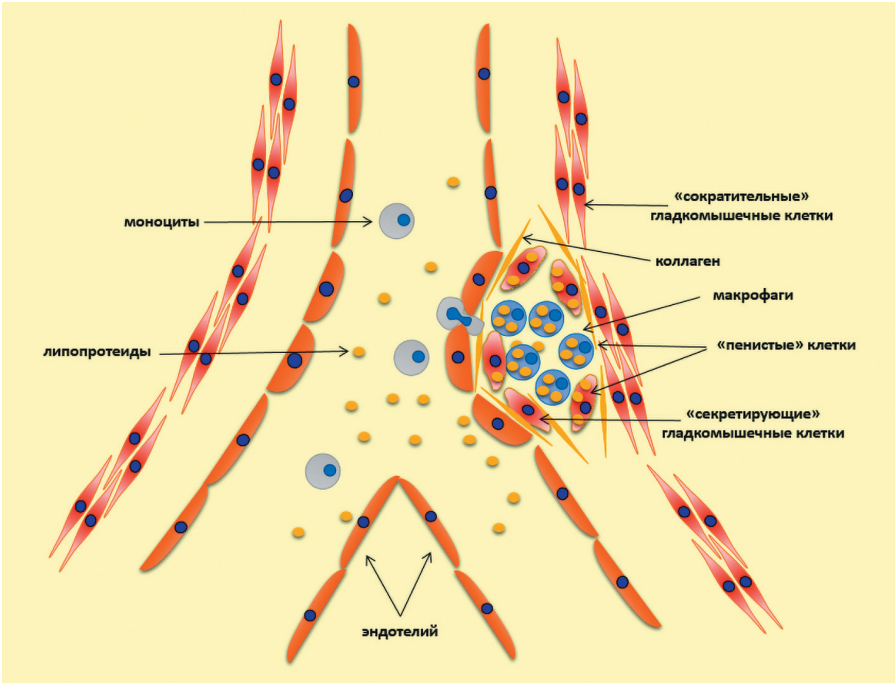

Рисунок 99 Формирование атеросклеротической бляшки. Превращение макрофагов и гладкомышечных клеток в «пенистые» клетки.

и макрофагами гладкомышечные клетки приобретают синтетический фенотип, с преобладанием миграционной активности и пролиферации. Они активно секретируют эпидермальный фактор роста, фактор роста фибробластов, инсулиноподобный фактор роста, фактор роста тромбоцитов (PDGF), трансформирующий фактор роста-β (TGF-β).) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF).

Наряду с этим гладкомышечные клетки с синтетическим фенотипом увеличивают продукцию коллагена, эластина и протеогликанов. Благодаря этому формируется содержащая коллаген и гладкомышечные клетки **фиброзная покрышка бляшки**, отграничивающая некротическое ядро от эндотелиальной выстилки и препятствующая образованию тромбов.

Гладкомышечные клетки при атеросклерозе способны дифференцироваться в остеобластоподобные фенотипы, приобретая способность генерировать минерализованный матрикс и приводя к накоплению ортофосфата кальция, как это происходит в костной ткани. Образуются кальцификаты бляшки. При этом **кальцификация** является признаком развитого атеросклероза и очень хорошо коррелирует с размером бляшек.

Все эти события приводят к накоплению погибших «пенистых» клеток и росту некротического ядра. Более того, металлопротеиназы, высвобождаемые после гибели клеток, уменьшают размер фиброзной капсулы и повышают уязвимость бляшек, делает покрышку бляшки нестабильной и склонной к разрыву под воздействием гемодинамических сил. Когда целостность бляшки нарушается, кровь контактирует с субэндотелиальным пространством, запуская процесс коагуляции. Одновременно с этим, апоптотические и некротические клетки высвобождают тканевой фактор (ТФ), который наряду с окисленными липидами увеличивает тромбогенность некротического ядра. Атеросклеротическая бляшка осложняется **тромбозом**. Тромбоциты прикрепляются к субэндотелиальному коллагену и активируются. При этом с одной стороны активированные тромбоциты высвобождают TGF-β, который, способствует выработке интерстициального коллагена и, следовательно, утолщению фиброзной капсулы, утолщению бляшки и сужению просвета артерии; с другой стороны рост тромба создает опасность закупорки сосуда и инфаркта ткани.

В основе патогенетического лечения атеросклероза лежит применение статинов. Механизм действия статинов (ингибиторы гидроксиметилглутарил-КоА-редуктазы) основан на подавлении синтеза холестерина тканями печени. В ответ на это гепатоциты усиленно экспрессируют ВЕ-рецепторы к ЛПНП для их захвата и рекрутинга холестерина. Со-

держание ЛПНП и холестерина в циркуляции уменьшается, что дает антиатерогенный эффект.

НАРУШЕНИЕ КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ.

Кислотно-щелочное равновесие (КЩР) – является важнейшей характеристикой обмена, поскольку обеспечивает стабильность биохимических реакций клеток, катализируемых ферментами, а также работу ионных каналов.

Кислотно-щелочное равновесие поддерживается работой буферных систем, которые состоят из двух компонентов – слабой кислоты и сопряженного с ней основания: бикарбонатной, фосфатной, белковой и гемоглобиновой.

Бикарбонатный буфер, в основе которого лежит взаимопревращение угольной кислоты (H_2CO_3) и в качестве основания ее соли – бикарбоната (HCO_3^-), имеет преобладающее значение для поддержания КЩР. Он является главной системой поддержания КЩР внеклеточной жидкости (плазматический натрий-бикарбонатный буфер: H_2CO_3 - $NaHCO_3$) и заметное в стабилизации кислотно-основного состояния в клетках (эритроцитарный калий-бикарбонатный буфер: H_2CO_3 - $KHCO_3$). Реакция взаимопревращения углекислого газа (CO_2) и угольной кислоты катализируется (с ускорением в 10^7 степени) ферментом карбоангидразой (карбонатдегидратазой).

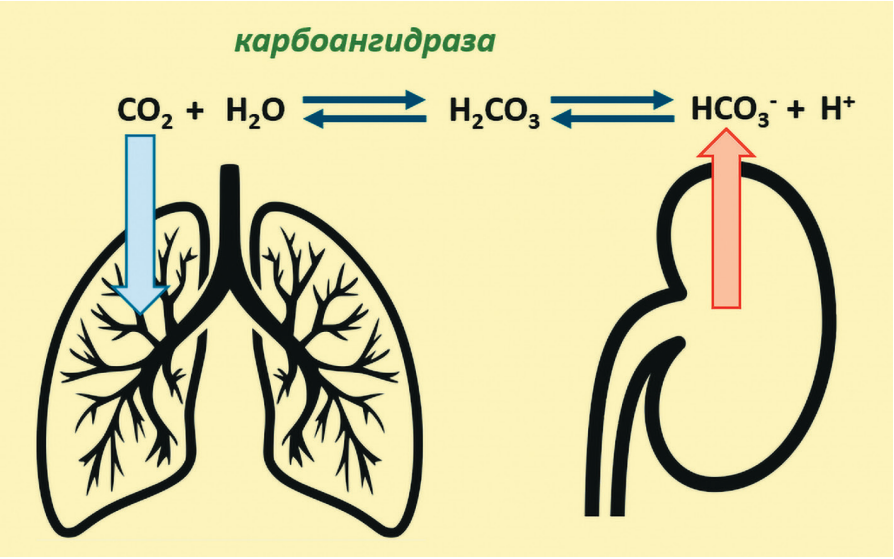

Рисунок 100 Реакции бикарбонатного буфера

В зависимости от концентрации водородных ионов реакция может идти в две стороны, либо утилизируя протоны, либо генерируя их. При этом концентрация углекислого газа в крови регулируется еще и активностью вентиляции в легких, а концентрация бикарбонатов интенсивностью их реабсорбции в почках.

Гемоглобиновый буфер поддерживает кислотно-щелочное равновесие в эритроцитах. Его функционирование основано на эффекте Бора – способности восстановленного гемоглобина поглощать ионы водорода ($HbH^+ + O_2$), а окисленного освобождать их ($HbO_2 + H^+$). Этот процесс в эритроцитах сопряжен с работой эритроцитарного калий-бикарбонатного буфера. В капиллярах периферических тканей при восстановлении гемоглобина, освободившийся кислород покидает эритроцит и диффундирует в ткань, тогда как углекислый газ, насыщающий эритроциты в тканях с помощью карбоангидразы превращается в угольную кислоту, а та, в свою очередь диссоциирует до бикарбоната и протона. Протон при этом связывается с гемоглобином, а бикарбонат покидает эритроцит, обмениваясь на хлорид ион (так называемый хлоридный сдвиг). В сосудах легкого процесс проходит в обратном направлении. Гемоглобин насыщается кислородом и освобождает ионы водорода, которые взаимодействуют с бикарбонатом, попадающим в эритроцит через анионный канал в обмен на хлорид

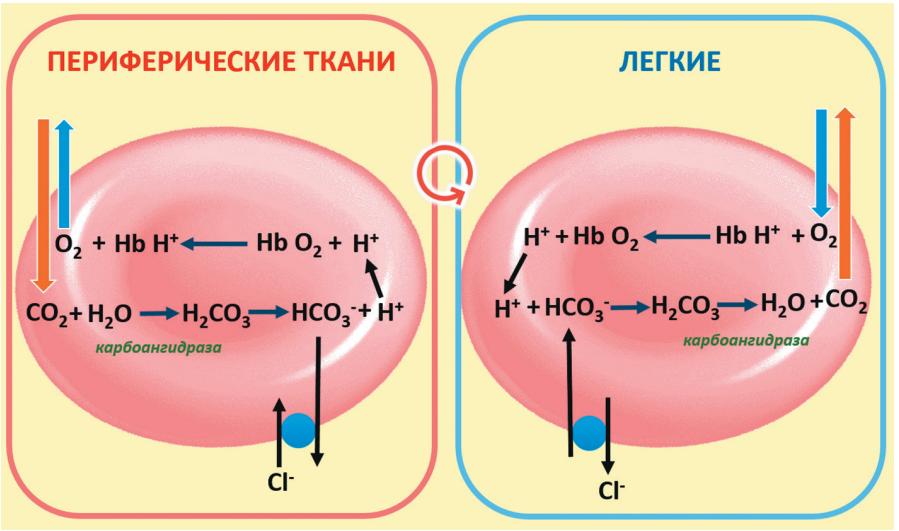

Рисунок 101 Реакции гемоглобинового и бикарбонатного буфера в эритроцитах

ион, с образованием угольной кислоты. Угольная кислота с участием карбоангидразы образует углекислый газ, диффундирующий в последующем в просвет альвеол.

Фосфатный буфер представляет из себя кислотно-основную пару, где роль слабой кислоты играет однозамещенный фосфат ($H_2PO_4^-$), а роль основания – двузамещенный фосфат (HPO_4^{2-}). Фосфатный буфер в основном имеет значение для регулирования pH в моче и тканях. Его роль в регуляции кислотно-щелочного равновесия крови вспомогательная – участие в воспроизводстве бикарбонатного буфера: когда в крови возрастает кислотность и усиливается образование угольной кислоты, ее избыток преобразуется в бикарбонат в обменной реакции, что позволяет ему далее участвовать в функционировании бикарбонатного буфера.

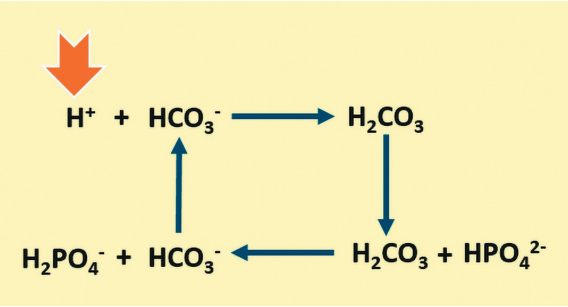

Рисунок 102 Фосфат-бикарбонатная обменная реакция крови

Белковый буфер также участвует в регуляции pH крови, хотя и имеет меньшее значение, чем бикарбонатный, благодаря способности белков присоединять и отдавать протоны. Отдавая ион водорода, белок ведет себя как слабая кислота, присоединяя его – как основание.

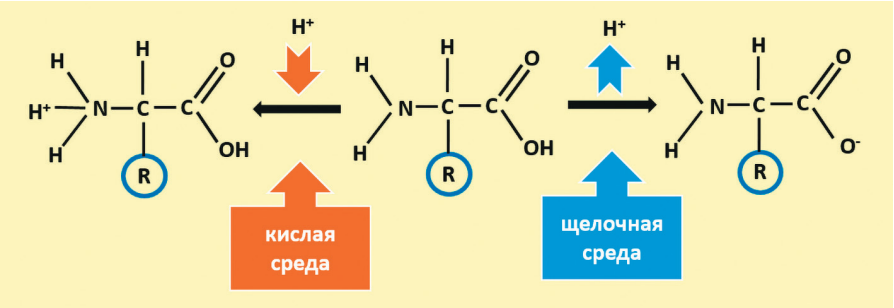

Рисунок 103 Белковый (аминокислотный) буфер

Направление реакции зависит от аминокислотного состава и, соответственно, свойств белка. Например, альбумины в большей степени ведут себя как основания и хорошо нейтрализуют кислотность, тогда

как глобулины, обладая в большей мере свойствами кислот, эффективнее нейтрализуют щелочную среду.

Дыхательные механизмы поддержания кислотно-щелочного равновесия.

Дыхательная система способна быстро включаться для компенсации изменения газового состава крови (содержания кислорода и углекислого газа), а также коррекции изменений pH, благодаря поступлению сигналов с хеморецепторов на дыхательные нейроны ствола мозга и изменения работы дыхательной мускулатуры. При накоплении избытка углекислого газа в крови накапливается углекислота, в ответ на что увеличивается частота и глубина дыхания (увеличивается вентиляция легких), что приводит к удалению избытка углекислоты. Углекислота накапливается, и, соответственно, увеличивается pH в случае недостаточности частоты и глубины дыхания или при заболеваниях дыхательной системы. Напротив, если содержание углекислого газа в крови снижается (как это бывает при гипервентиляции, когда частота и глубина дыхания чрезмерны), снижается содержание угольной кислоты и рефлекторно частота и глубина дыха-

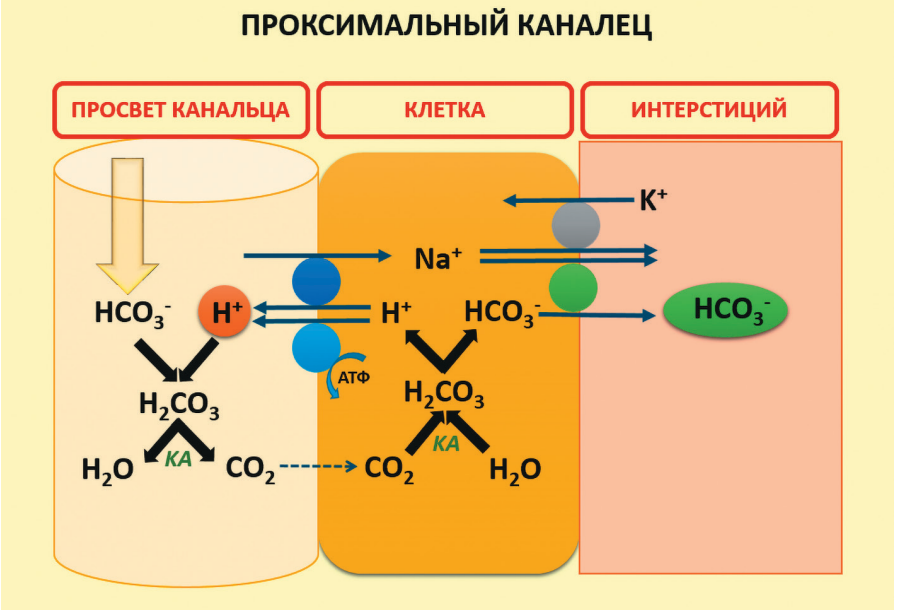

Рисунок 104 Реабсорбция бикарбонатов и ацидогенез в проксимальном канальце нефрона (КА- карбоангидраза)

ния уменьшаются, что необходимо для нормализации углекислоты и pH.

Кроме того, дыхательная система посредством изменения концентрации летучей угольной кислоты, участвует в компенсации сдвигов pH, связанных с накоплением в крови нелетучих кислот (например, молочной) при нарушениях метаболизма.

Почечные механизмы поддержания кислотно-щелочного равновесия.

Поскольку легкие не в состоянии выводить из организма нелетучие кислоты, в коррекции кислотно-щелочного равновесия участвуют также почки, благодаря их способности удалять ионы водорода и реабсорбировать бикарбонаты.

В проксимальных канальцах нефрона происходит несколько процессов, напрямую связанных с поддержанием кислотно-щелочного равновесия в организме: во-первых, секретируются в просвет канальца протоны и анионы нелетучих кислот таких как лактат, кетоновые тела; во-вторых, реабсорбируются бикарбонаты, попадающие в первичную мочу в процессе фильтрации в клубочке.

В дистальном отделе нефрона также секретируется некоторое количе-

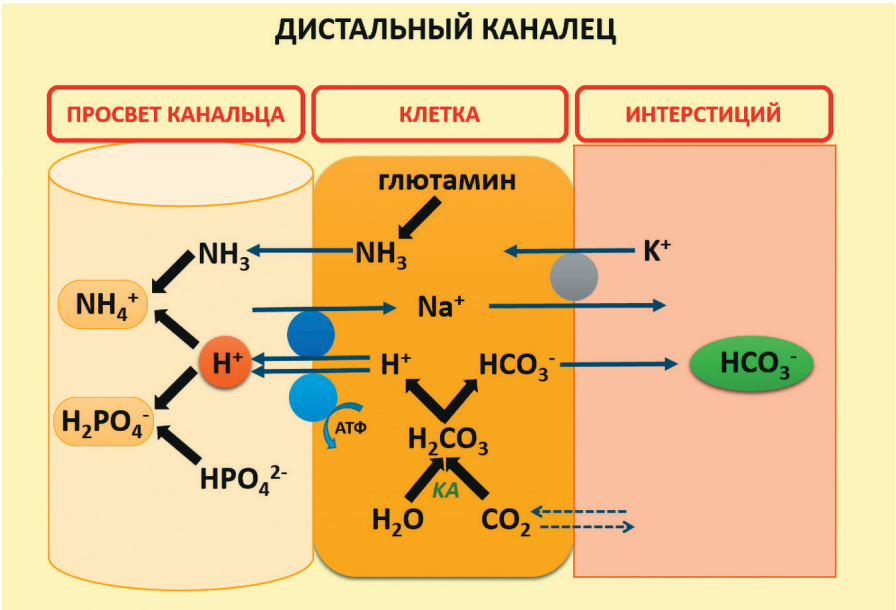

Рисунок 105 Реабсорбция бикарбонатов, ацидогенез и аммониогенез в дистальном канальце нефрона (КА- карбоангидраза)

ство ионов водорода наряду с аммиаком, большая часть которого с участием глутаминазы продуцируется из глютамина клетками дистального отдела почечных канальцев и собирательных трубочек, и удаляются с мочой в связанном состоянии в виде ионов аммония (NH_4^+). Удаляются протоны также в связанном состоянии в виде $H_2PO_4^-$после взаимодействия с HPO_4^{2-}. Большая часть ионов водорода выделяется с мочой в связанном состоянии и только небольшая часть – в свободном, придавая моче кислую реакцию (pH 5,0 – 7,0).

Основные показатели кислотно-щелочного равновесия.

Ключевым показателем является **pH** (отрицательный десятичный логарифм концентрации водородных ионов). В норме артериальная кровь характеризуется диапазоном pH в пределах 7,35 – 7,45, однако, следует понимать, что нарушение кислотно-щелочного равновесия на определенном этапе может протекать в скрытой форме, при этом pH может не отклоняться от нормальных значений. Помимо pH для анализа изменений КЩР используется также **напряжение углекислого газа** в крови (**pCO_2**, в норме: 35 – 45 мм рт.ст.). Применяют для анализа показатели, характеризующие содержание бикарбонатов – **актуальные бикарбонаты** или **AB** (концентрация ионов бикарбонатов в крови при 38°C и реальных значениях pH и pCO_2 исследуемого образца, в норме равно) и **стандартные бикарбонаты** или **SB** (концентрация бикарбонатов в исследуемой крови при стандартных условиях: pH=7,4 и температура = 37°C, полное насыщение кислородом и pCO_2 = 40 мм рт.ст.). В норме значения AB и SB совпадают и равны 21 – 27 ммоль/л. Используют также показатель избытка или недостатка **буферных оснований** или **BE** (base excess). Отрицательное значение BE отражает избыток кислот или недостаток оснований, формирующийся в метаболизме, положительное значение – наоборот, недостаток кислот или избыток оснований. В норме BE = -3 – +3 ммоль/л.

Сдвиги кислотно-щелочного равновесия могут происходить либо в кислую сторону – *ацидозы*, либо в щелочную – *алкалозы*. При этом в патогенезе таких сдвигов ведущую роль может иметь недостаточность дыхательной регуляции поддержания КЩР – *дыхательные* (респираторные, газовые) ацидозы и алкалозы, либо метаболические нарушения, приводящие к сдвигам КЩР, – *метаболические* (негазовые) ацидозы и алкалозы. За счет действия компенсаторных механизмов ацидозы и алкалозы могут поначалу не сопровождаться сдвигами

pH, и только последующее развитие декомпенсации приводит к изменению pH.

Дыхательный (газовый) ацидоз.

Проявления дыхательного ацидоза связаны прежде всего с признаками дисфункции нейронов мозга и включают головные боли, спутанность сознания, усталость, сонливость, тремор. Дальнейшее прогрессирование ацидоза приводит к развитию комы (длительная потеря сознания). В зависимости от характера причины газовый ацидоз может развиваться остро или хронически.

Причинами газового ацидоза являются:

- Высокая концентрация углекислого газа во вдыхаемом воздухе
- Дыхательная недостаточность (недостаточность внешнего дыхания), сопровождающаяся изменением газового состава артериальной крови (снижение содержания в крови кислорода – гипоксемия, увеличение содержания в крови углекислого газа – гиперкапния)

В свою очередь причинами дыхательной недостаточности могут быть собственно легочные нарушения, а именно:

- обструкция дыхательных путей
- нарушение растяжимости легочной паренхимы
- сокращение дыхательной поверхности (количества функционирующих альвеол)
- утолщение альвеолярно-капиллярной мембраны (что увеличивает время диффузии газов между альвеолой и капилляром)
- нарушение перфузии ткани легкого кровью

К дыхательной недостаточности могут также приводить и внелегочные нарушения в тканях и органах, участвующих в работе дыхательной системы:

- патология дыхательной мускулатуры, нарушения инервации дыхательной мускулатуры
- повреждение дыхательного центра
- нарушение функции каркаса (повреждение или деформация ребер, грудного отдела позвоночника, нарушение целостности плевры)

Непосредственным последствием дыхательных нарушений является увеличение pCO_2 в крови, в результате чего увеличивается образование угольной кислоты и в итоге происходит закисление среды.

Включение легочной компенсации ацидоза в ответ на получение сигналов от хеморецепторов, расположенных в стволе мозга, сонных

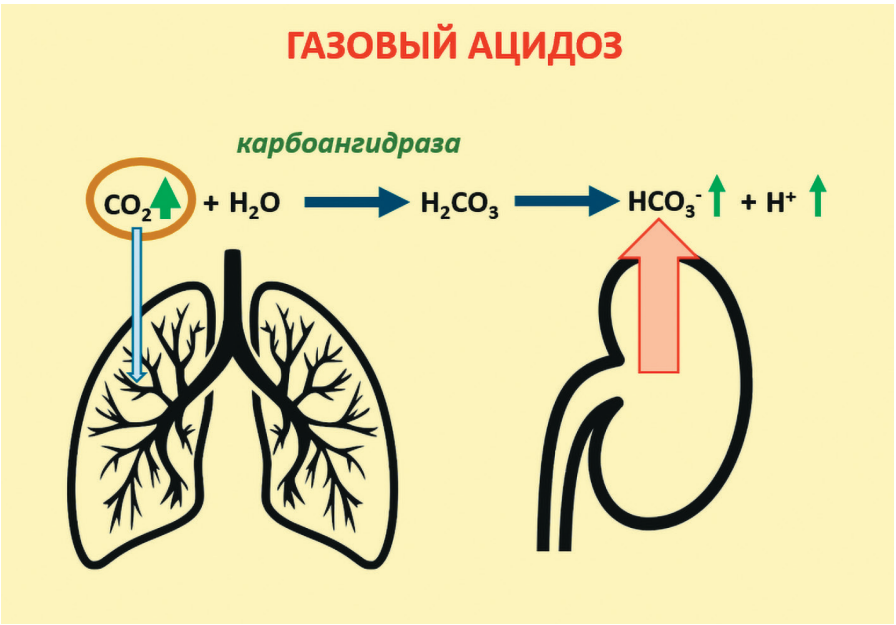

Рисунок 10б Компенсация при газовом ацидозе

артериях и аорте и реагирующих на изменение pCO_2, pH и O_2 приводит к развитию тахипноэ (увеличение частоты дыхания), однако в условиях ограничения вентиляции при дыхательной недостаточности это не способно скомпенсировать изменение pH.

Быстрая компенсация происходит за счет буферизации плазмы (бикарбонатный, белковый буферы), медленная компенсация (развивается в течение 3-5 суток) включает в себя активацию ацидогенеза с одновременным увеличением реабсорбции бикарбонатов в почках. Таким образом, острый дыхательный ацидоз сопровождается сдвигом pH ниже 7,34, pCO_2 выше 45 мм рт.ст. и умеренным повышением бикарбонатов. Тогда как хронический дыхательный ацидоз характеризуется сдвигом pCO_2 выше 45 мм рт.ст., при нормальном или умеренно пониженном pH и выраженном повышении бикарбонатов за счет почечной компенсации.

Дыхательный (газовый) алкалоз.

Дыхательный алкалоз, также как и ацидоз, приводит к метаболическим нарушениям и дисфункции мозга, проявляющейся в тяжелых случаях спутанностью сознания, бредом, нарушениями речи и развитием комы.

Причины респираторного алкалоза:

- нахождение на большой высоте, когда для компенсации экзогенной гипоксии возникает тахипноэ и увеличение вентиляции с вымыванием углекислого газа из крови
- поражения головного мозга, сопровождающиеся нарушением возбудимости нейронов дыхательного центра (энцефалиты, опухоли)
- отравление салицилатами, которые избыточно стимулируют хеморецепторы и дыхательный центр продолговатого мозга, вызывая усиление вентиляции
- выраженная длительная лихорадка

Снижение pCO_2 при дыхательном алкалозе приводит к уменьшению образования угольной кислоты и в итоге происходит защелачивание среды.

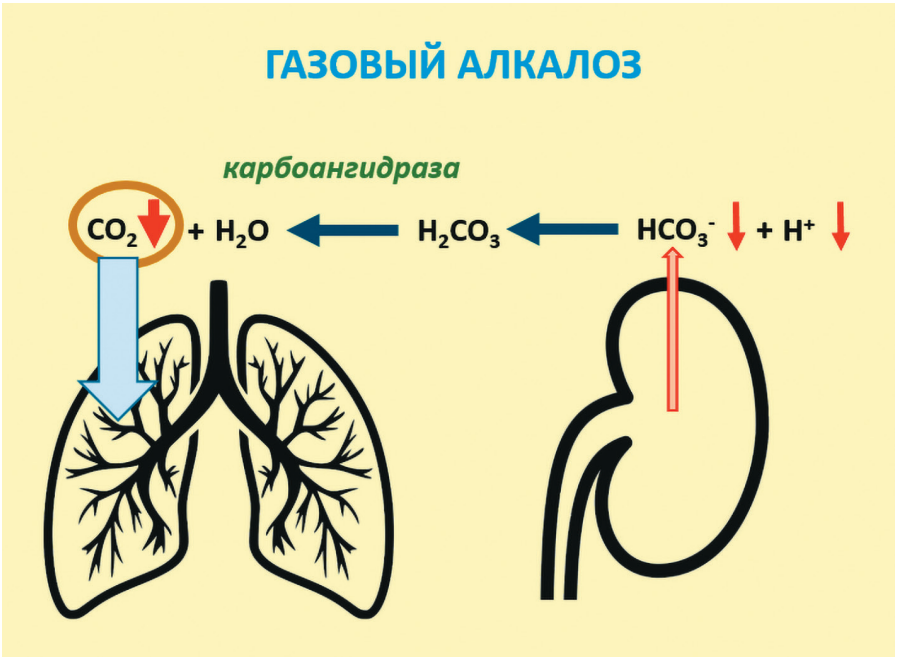

Рисунок 107 Компенсация при газовом алкалозе

Дыхательная компенсация определяется снижением возбудимости нейронов дыхательного центра, приводящее к брадипноэ и задержке CO_2 в организме. Однако в условиях повышения возбудимости дыхательного центра из-за его патологии или в условиях экзогенной гипоксии действие этого механизма ограничено.

Защелачивание компенсируется высвобождением ионов водорода из буферных систем, а также их перемещения из клеток во внеклеточное пространство в обмен на ионы калия, что при выраженном и длительном дыхательном алкалозе создает угрозу гипокалиемии с сопутствующими нарушениями сердечного ритма вплоть до фибрилляции желудочков и внутриклеточного алкалоза.

Более длительная почечная компенсация дыхательного алкалоза реализуется посредством снижения ацидогенеза, аммониогенеза и реабсорбции бикарбонатов. По мере снижения почечной экскреции метаболических кислот и их накопления в крови концентрация ионов бикарбоната снижается, поскольку ионы бикарбоната используются для буферизации.

Гипокапния, развивающаяся при газовом алкалозе, воздействует на рецепторы сосудодвигательного центра и приводит к расширению артериол большого круга (артерии мозга, напротив, спазмируются) и падению артериального давления, вплоть до коллапса.

Метаболический (негазовый) ацидоз.

Метаболический ацидоз в зависимости от тяжести проявлений вызывает признаки дисфункции центральной нервной системы, включая головную боль, спутанность сознания, вялость, ступор, кому.

Метаболический ацидоз связан с закислением среды вследствие трех типов причин:

- Накопления нелетучих кислот, в качестве которых обычно выступают лактат или кетокислоты.
  - Кетоз, а при избытке кетокислот и кетоацидоз развиваются при снижении поступления в клетки глюкозы, поскольку в этих условиях возрастает расщепление жиров (дополнительный источник энергии) и окисление в печени поступающего избытка жирных кислот до кетокислот. Такая ситуация может быть следствием углеводного голодания, особенно на фоне отравления алкоголем, а также следствием недостаточности инсулина.
  - Причинами лактатацидоза, могут быть любые состояния, сопровождающиеся тяжелой системной гипоксией (дыхательная и сердечно-сосудистая недостаточность, патология крови, нарушения тканевого дыхания), когда избыток пирувата в силу торможения кислород-зависимой стадии гликолиза метаболизируется в лактат. Снижение активности инсулина также может способствовать накоплению лактата, поскольку ингибируется

активность пируватдегидрогеназы, что сопровождается усилением преобразования пирувата в лактат.

- Потери бикарбонатов (оснований), в частности при диарее. Поскольку в кишечном соке содержится много бикарбоната, поступающего из секрета поджелудочной железы, диарея приводит к повышенному удалению бикарбонатов из организма и способствует развитию метаболического ацидоза. Может также происходить потеря бикарбонатов при избыточном действии на организм ингибиторов карбоангидразы, например, таких как ацетазоламид.
- Снижение ацидогенеза в почках. Наиболее частыми причинами являются острые почечные патологии, сопровождающиеся повреждением канальцев, например, некротический нефроз, или хронические заболевания почек, при которых происходит уменьшение количества функционирующих нефронов. Нарушается также ацидогенез при уменьшении содержания натрия в моче так как натрий в канальцах обменивается на протоны – уменьшение его реабсорбции приводит к нарушению секреции протонов в мочу. Уменьшение фосфатов, связывающих и выводящих ионы водорода также приводит к развитию ацидоза.

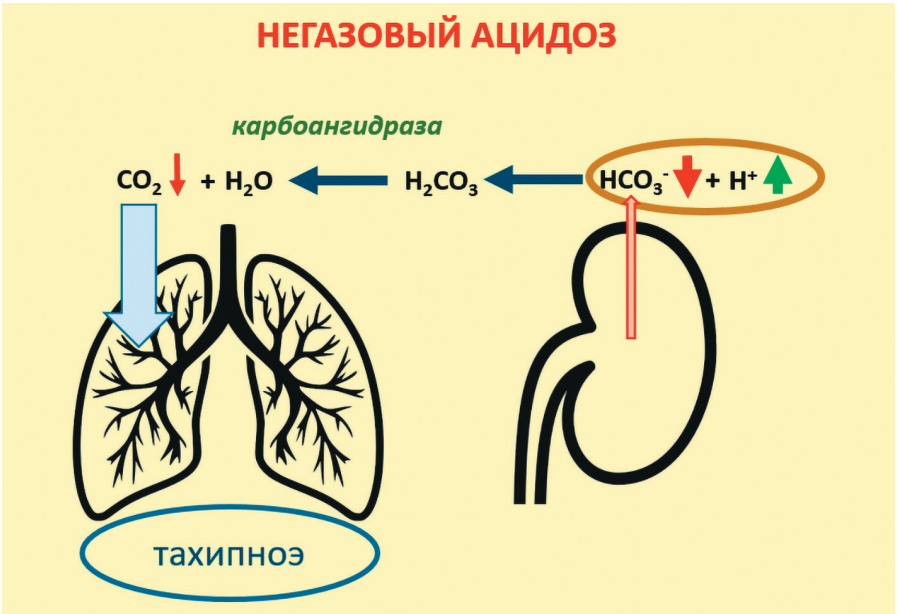

Рисунок 108 Компенсация при негазовом ацидозе

При метаболическом ацидозе сдвиг в бикарбонатном буфере происходит в сторону увеличения образования углекислого газа. В ответ на это активируется дыхательный центр и развивается тахипноэ, то есть включается дыхательный механизм компенсации. В почках повышается активность глутаминазы и активируется аммониогенез, что позволяет удалять большее количество ионов водорода с мочой. Активируется реабсорбция бикарбонатов, что позволяет частично компенсировать их расходование в бикарбонатном буфере. В тканях происходит замена внутриклеточного калия на избыток протонов в межклеточной среде, что вызывает гиперкалиемию. Гиперкалиемия вместе со снижением калия и ацидозом в кардиомиоцитах нарушает процессы возбудимости и сократимости и способствует развитию тахикардии, желудочковой аритмии вплоть до фибрилляции желудочков. В костной ткани протоны обмениваются на кальций, что может приводить к декальцификации костей при длительном ацидозе.

Метаболический (негазовый) алкалоз.

При метаболическом алкалозе дисфункция нейронов проявляется первоначальным возбуждением, которое сменяется угнетением центральной нервной системы, спутанностью сознания, вялостью и комой.

Причинами метаболического алкалоза является:

- уменьшение концентрации кислот в организме (кроме угольной). Причиной потери больших количеств соляной кислоты может быть неукротимая рвота.
- увеличение содержания бикарбонатов может развиваться в результате увеличения их реабсорбции в канальцах почек при гиповолемии в результате активации альдостерона или при длительной терапии петлевыми диуретиками, например фуросемидом.

Легочная компенсация алкалоза состоит в снижении возбудимости дыхательного центра при повышении pH и развитии брадипноэ с уменьшением глубины дыхания. Результатом этого является восстановление уровня CO_2 и восполнение угольной кислоты, компенсирующей сдвиг бикарбонатного буфера. Поскольку потребность в кислороде имеет тенденцию стимулировать вентиляцию, даже несмотря на то, что повышенный pH ее угнетает, брадипноэ имеет ограничения и респираторная компенсация метаболического алкалоза обычно неполная.

В почках повышается выделение бикарбонатов, поскольку их избыток, превышающий порог реабсорбции, выводится с мочой. В тканях

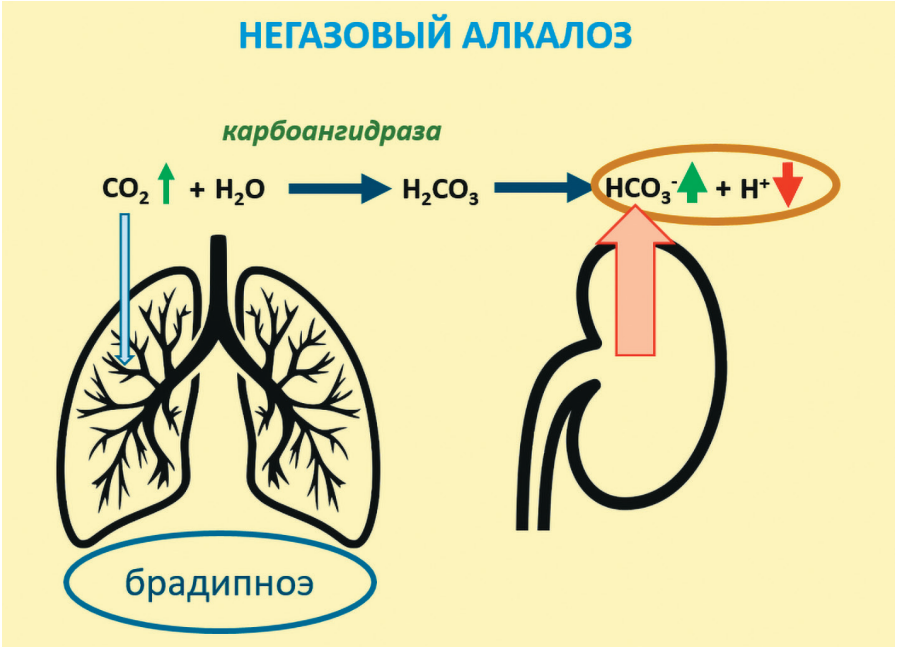

Рисунок 109 Компенсация при негазовом алкалозе

метаболический алкалоз вызывает гипокалиемию за счет перемещения ионов калия в клетки в обмен на протоны, покидающие клетку. Гипокалиемия, в свою очередь, является причиной мышечной слабости. Так как метаболический алкалоз нередко развивается при гиповолемии, увеличение активности альдостерона приводит к потере калия и усугубляет гипокалиемию. Кроме того, в условиях недостатка протонов большее количество ионизированного кальция связывается с альбуминами, что вызывает гипокальциемию и повышение нервно-мышечной возбудимости.

НАРУШЕНИЕ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА.

В организме жидкость распределяется в двух разделах: чаще всего две трети всей жидкости содержится внутриклеточно (кроме новорожденных) и одна треть – внеклеточно. Внеклеточная жидкость в свою очередь распределена внутри тканей (интерстициальная или тканевая жидкость), в сосудах (кровь, лимфа) и трансцеллюлярно (синовиальная жидкость, ликвор и др.).

Обмен жидкости является результатом: потребления и всасывания жидкости, перераспределения жидкости в организме и выделения жидкости.

Основное количество жидкости потребляется с питьем (некоторое количество с едой) и регулируется в связи с повышением осмолярности внеклеточной жидкости (жажда, опосредованная осморецепторами) или снижением объема циркулирующей крови (жажда, опосредованная барорецепторами и ангиотензином II). В некоторых случаях дополнительная жидкость может поступать в организм при внутривенном введении, ректальном введении и др.

Перераспределение жидкости между сосудистым и интерстициальным секторами происходит посредством фильтрации через стенку капилляров. В артериальном конце капилляра жидкость фильтруется из капилляра в межклеточное пространство под действием гидростатического давления (гидростатическое давление в капилляре больше, чем гидростатическое давление в ткани), одновременно в венозном конце капилляра происходит обратная фильтрация тканевой жидкости в плазму (поскольку гидростатическое давление в венозной части капилляра снижается и одновременно онкотическое давление в капилляре, удерживающее жидкость, выше, чем в ткани). Этот эффект непрерывной двусторонней фильтрации в капилляре иллюстрируется схемой Старлинга.

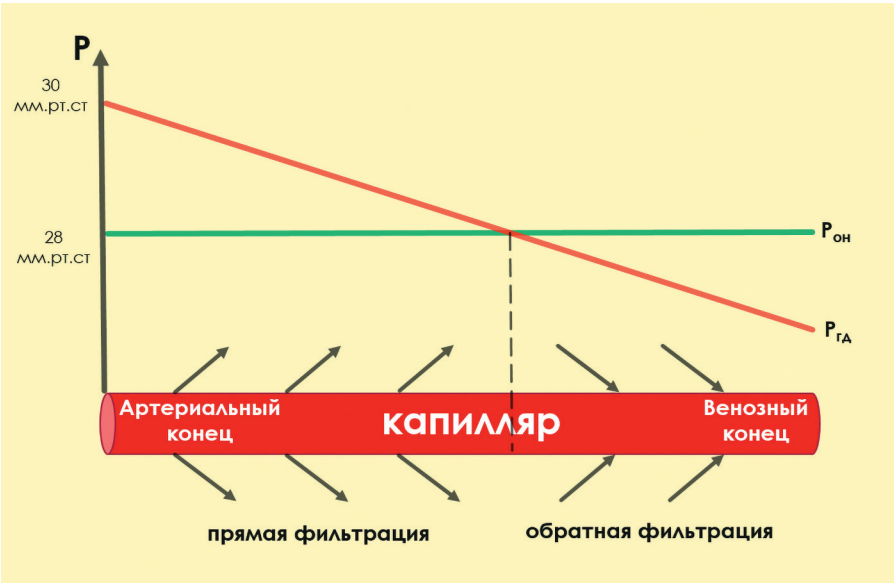

Рисунок 110 Схема Старлинга. На рисунке: Ргд - гидростатическое давление; Рон - онкотическое давление

Благодаря этому эффекту происходит постоянное обновление и циркуляция тканевой жидкости, обеспечивающая доставку к клеткам ткани питательных веществ, в том числе кислорода и удаление из клеток метаболитов, например углекислого газа. Часть жидкости из ткани не возвращается в капилляр, а рекрутируется в лимфатические дренажи.

В свою очередь, перераспределение жидкости между интерстициальным пространством и тканевой клеткой происходит за счет разности осмотического давления, так как клеточные мембраны проницаемы для воды и не проницаемы для электролитов, для которых требуются специальные транспортные механизмы переноса через мембрану клетки. Таким образом, разница концентрации электролитов по сторонам клеточной мембраны создает осмотический градиент.

Выделение жидкости физиологическим способом происходит через мочевыводящие пути, кишечник, легкие и кожу.

Наибольший объем жидкости выделяется с мочой. Этот процесс активно регулируется с помощью *антидиуретического гормона гипоталамуса (АДГ)*, *альдостерона* надпочечников и сердечных *натрийуретических пептидов*.

АДГ высвобождается в кровь из нейронов паравентрикулярных и супраоптических ядер гипоталамуса (так называемые нейроны «центра жажды») в ответ на повышенную осмолярность (концентрацию электролитов) внеклеточной жидкости и снижение объема циркулирующей крови. Одновременно эти нейроны посылают сигналы через миндалину в лобную кору больших полушарий – возникает жажда. Действие АДГ на рецепторы (V2 -типа) канальцевых эпителиоцитов почек приводит к усилению встраивания в мембрану клеток проводящих воду белков-аквапоринов и, следовательно, повышению реабсорбции воды. Повышенная реабсорбция воды в канальцах уменьшает объем мочи, делает ее более концентрированной, что снижает выделение жидкости и в итоге приводит к разбавлению крови и других жидкостей организма (уменьшению осмоляльности).

Альдостерон секретируется клетками клубочковой (внешней) зоны коры надпочечников в ответ на повышение концентрации ионов калия в плазме, а также в ответ на действие ангиотензина II (в результате активации ренин-ангиотензиновой системы при уменьшении объема циркулирующей крови). Альдостерон действует на рецепторы в клетках дистальных канальцев и собирательных трубочек нефрона почки и активирует Na^+/K^+-насосы, которые перекачивают три иона натрия из

клетки в интерстициальную жидкость и два иона калия в клетку из интерстициальной жидкости. Это создает градиент концентрации, который приводит к реабсорбции ионов натрия и воды в кровь и секреции ионов калия в просвет собирательных трубочек. Под действием альдостерона усиливается и реабсорбция воды (которая следует за натрием) в почечных канальцах, что увеличивает объем внеклеточной жидкости.

При растяжении предсердий или повышении диастолического давления в желудочках, что может происходить на фоне сердечной недостаточности, из их клеток выделяются **натрийуретические пептиды**, которые активируют выделение натрия с мочой, сопровождающееся выделением воды. Таким образом, усиливая почечную экскрецию, натрийуретические пептиды способствуют выведению избыточной жидкости с мочой.

Выделение жидкости через кожу происходит при потоотделении (может изменяться) и при неощутимой и нерегулируемой перспирации (испарении). Выделяется жидкость и с калом, причем потери жидкости таким способом могут быть значительными при поносах.

Потеря жидкости может происходить и при патологии, например, при упорной рвоте; массивных кровотечениях; выделениях с раневых поверхностей, удалении больших объемов асцитической жидкости и др.

Изменение количества жидкости в организме может проявляться ее дефицитом (дегидратация, эксикоз) или избытком (гипергидратация).

Дегидратация.

ДЕГИДРАТАЦИЯ —типовой патологический процесс, связанный с недостаточным количеством жидкости в организме, вследствие ее интенсивной потери или недостаточного поступления

Дефицит жидкости может сопровождаться эквивалентным дефицитом солей (то есть концентрация солей внеклеточной жидкости не меняется) – изоосмолярная дегидратация, избыточным дефицитом солей (то есть концентрация солей внеклеточной жидкости снижается) – гипоосмолярная дегидратация и преимущественным дефицитом воды с ростом концентрации солей – гиперосмолярная дегидратация.

Изоосмолярная дегидратация возникает при потере натрийсодержащей жидкости через желудочно-кишечный тракт патологиях (в результате острой рвоты, поноса, накопления жидкости в кишечнике при кишечной непроходимости), через почки (при дефиците альдостерона, применении диуретиков), в результате массивных кровотечений, при выраженном потоотделении, асците.

В основе патогенеза изоосмолярной дегидратации лежат циркуляторные нарушения, которые характеризуются: снижением объема циркулирующей крови (ОЦК) и уменьшением минутного объема сердца, которое полностью не коррелируется развивающейся тахикардией; снижением артериального и центрального венозного давления; увеличением времени наполнения мелких вен и капилляров; сгущением крови; снижением скорости кровотока в капиллярах и гипоксией тканей, что может вызывать нейрональную дисфункцию (головокружения, обмороки, кома). Клинически проявляется изоосмолярная дегидратация также чувством жажды, быстрой потерей веса (связанной с потерей воды), снижением диуреза, связанным с редукцией кровотока в почках.

Гипоосмолярная дегидратация может быть следствием поступления в организм большего количества воды, чем соли, или потери организмом относительно большего количества соли, чем воды. Такое состояние может развиться при тяжелых длительных поносах и рвоте, сопровождающихся потерями солей. Гипоальдостеронизм (при болезни Адиссона) также приводит к гипоосмолярной дегидратации, поскольку потери натрия превышают потери воды. Гипонатриемия и гипоосмолярная дегидратация может быть следствием потери натрия при использовании тиазидных диуретиков, ингибирующих активность транспортеров натрия, реабсорбирующих натрий из просвета дистальных извитых канальцев и, следовательно, усиливающих выведение натрия и воды, тем самым увеличивая количество мочи. Кроме того, из-за того, что диуретики вызывают состояние истощения объема и, следовательно, компенсаторное высвобождение АДГ и это понижает концентрацию соли в плазме.

В патогенезе гипоосмолярной дегидратации важны характерные для дегидратации любого генеза циркуляторные нарушения – уменьшение объема циркулирующей крови, падение давления и замедление кровотока в микрососудах, усугубляющееся сгущением крови. Однако помимо этого, снижение осмотического давления тканевой жидкости приводит к перераспределению воды внутрь клеток по осмотическому механизму, что вызывает клеточный отек. Отеки и увеличение внешнего размера клеток дополнительно нарушают циркуляцию тканевой жидкости, что усиливает нарушения обмена и проявления гипоксии. Это приводит к функциональным нарушениям, особенно сильно проявляющимся в ткани мозга вследствие ее высокой зависимости от кислорода и вследствие увеличения внутричерепного давления (при увеличении общего объема ткани), что вызывает головные боли и может приводить к тяжелым

последствиям при вклинении тканей мозжечка в затылочное отверстие и нарушения работы жизненно-важных центров ствола мозга.

Гиперосмолярная дегидратация может развиваться вследствие недостаточного поступления воды в организм; при длительной гипервентиляции, когда преимущественная потеря воды при дыхании приводит к увеличению концентрации электролитов внеклеточных жидкостей организма и увеличению их осмолярности. Гиперосмолярная дегидратация развивается при сахарном диабете, когда избыток глюкозы выводится с мочой и вода удерживается в моче высокой концентрацией глюкозы, что приводит к аномально высокому диурезу. Такое явление называется «осмотический» диурез. При обширных поверхностных ранах и ожогах испарение с их поверхности приводит к потере жидкости с малым содержанием солей. Это тоже может приводить к гиперосмолярной дегидратации. Обезвоживание с потерей гипотонических жидкостей также развивается при гастроэнтеритах.

Патогенез гиперосмолярной дегидратации характеризуется помимо процессов, связанных с собственно дегидратацией – нарушениями кровообращения и гипоксией тканей, еще и процессами, обусловленными увеличением осмотического давления тканевой жидкости, что приводит к перераспределению воды из клеток ткани в межтканевое пространство и клеточному обезвоживанию. Обезвоживание нейронов проявляется признаками дисфункции нервной системы – возбуждение, беспокойство, спутанность сознания. Наряду с этим при гиперосмолярной дегидратации характерно чувство жажды и снижение диуреза, связанным с компенсаторным усилением активности нейронов «центра жажды» и продукции АДГ.

Гипергидратация.

ГИПЕРГИДРАТАЦИЯ —типовой патологический процесс, связанный с увеличением количества жидкости в организме, вследствие ее избыточного поступления или нарушения выведения

Избыток жидкости в организме может сопровождаться эквивалентным количеством солей (то есть концентрация солей внеклеточной жидкости не меняется) – это изоосмолярная гипергидратация, избытком воды с дефицитом солей – гипоосмолярная гипергидратация и избытком воды с ростом концентрации солей – гиперосмолярная дегидратация.

Изоосмолярная гипергидратация сопровождает избыточную активность альдостерона (альдостеронизм), как первичную в результате

избыточного синтеза опухолью надпочечника, так и вторичную, когда альдостерон усиленно синтезируется при длительной активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, например, при хронической сердечной недостаточности. Изоосмолярная гипергидратация может быть последствием неадекватной терапии водно-электролитных нарушений, когда пациенту избыточно вводят изотонические растворы.

Гипергидратация проявляется увеличением ОЦК, повышением артериального давления, увеличением фильтрации жидкости из сосудов в ткани (вследствие увеличения гидростатического давления) и развитием отеков.

Гипоосмолярная гипергидратация. Такая ситуация может возникать в результате водного отравления, а также на фоне избыточной активности АДГ, при которой почки удерживают слишком много воды, что эффективно разжижает кровь и понижает концентрацию солей. Результатом является гипонатриемия и гипосмолярная гипергидратация.

В патогенезе, помимо признаков собственно гипергидратации, присутствуют проявления отека клеток вследствие перемещения жидкости из гипоосмолярной внеклеточной среды внутрь клеток тканей. Отек нейронов приводит к их дисфункции и неврологической симптоматике (вялость, апатия, судороги), отек эритроцитов может проявиться гемолизом.

Гиперосмолярная гипергидратация может возникнуть как результат избыточного введения в организм солевых растворов, например при употреблении морской воды.

В патогенезе наряду с проявлениями самой гипергидратации присутствуют признаки клеточного обезвоживания, поскольку вода из клеток перемещается по осмотическому градиенту во внеклеточную среду. Это приводит к развитию клеточной дисфункции также наиболее ярко проявляющейся в ткани мозга. Кроме того, гиперосмолярность стимулирует выработку АДГ, что приводит к дополнительной задержке воды и еще более усиливает гипергидратацию («порочный круг» патогенеза).

Отеки.

ОТЕК — типовой патологический процесс характеризующийся избыточным накоплением жидкости в полости или ткани

В зависимости от преобладания того или иного механизма, способствующего усилению перераспределения жидкости из сосудистого сектора в интерстициальный (описание механизма см. выше) и, следовательно

развитию отека – принято выделять отеки гидростатические, онкотические, мембраногенные и лимфатические.

Гидростатические (механические) отеки. Скоплению жидкости в ткани на фоне увеличения гидростатического давления в капилляре может способствовать как увеличение прямой фильтрации жидкости (из капилляра в ткань) в артериальном конце капилляра, так и снижение обратной фильтрации (из ткани в капилляр) в венозном конце. Наибольшее значение играет ограничение обратной фильтрации, поскольку и в норме обратная фильтрация в капилляре меньше прямой.

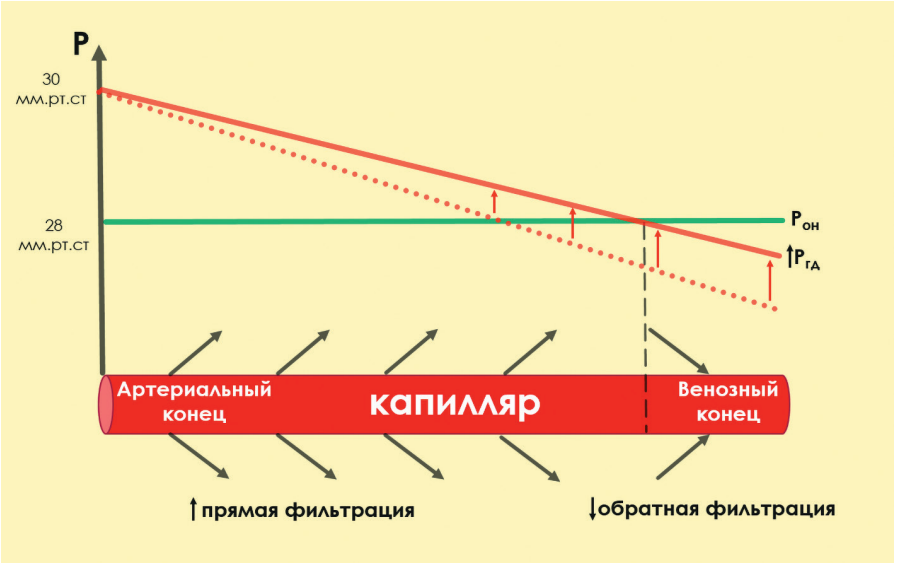

Рисунок 111 Роль увеличения гидростатического давления в механизме отеков по схеме Старлинга. На рисунке: Ргд - гидростатическое давление; Рон - онкотическое давление

Такой механизм способствует развитию отеков при венозной гиперемии. В том случае, если венозная гиперемия является системной (при сердечной недостаточности) – нарушается еще и лимфооттток из-за роста гидростатического давления в полых венах (лимфа в конечном итоге оттекает в систему полых вен), что еще более усиливает отеки. При сердечной недостаточности может действовать и другой гидростатический механизм – когда снижение перфузии крови в корковом веществе почек приводит к увеличению синтеза ренина, активации ангиотензина и синтезу альдостерона. Следствием является активация синтеза АДГ, увели-

чение ОЦК и отеки. Активируется ренин-ангиотензин-альдостероновая система и в следствие угнетения почечного кровотока при гломерулонефрите или атеросклерозе почечной артерии, что также сопровождается гидростатическими отеками (носят название – «нефритические» отеки).

Онкотические отеки. Поскольку онкотическое давление плазмы больше, чем тканевой жидкости (концентрация белков в плазме выше) этот фактор является удерживающим жидкость в сосудистом русле. Соответственно при снижении концентрации белка в плазме крови (гипопротеинемия) усиливается прямая и ослабляется обратная фильтрация в капиллярах, что способствует развитию отека.

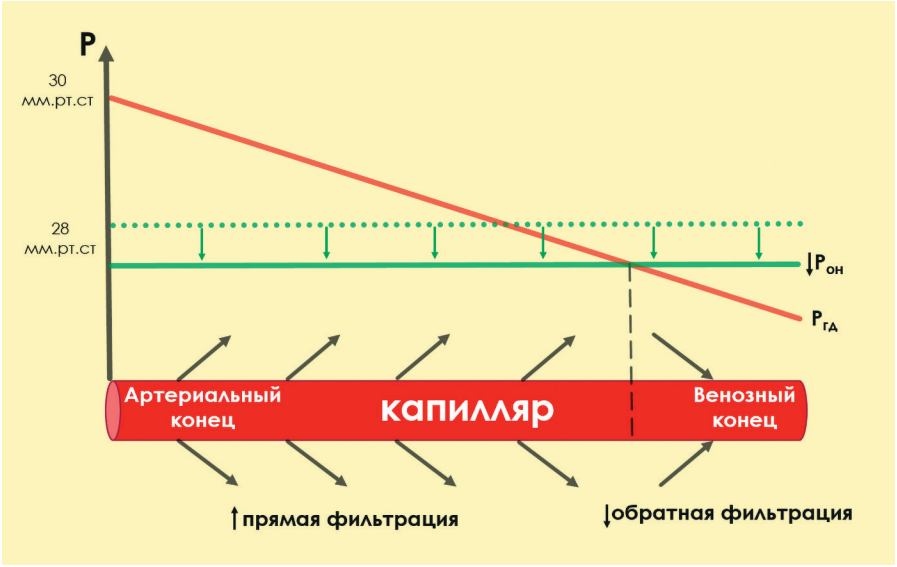

Рисунок 112 Роль гипоонкии в механизме отеков по схеме Старлинга. На рисунке: Ргд - гидростатическое давление; Рон - онкотическое давление

Например, при патологии почек, когда увеличивается фильтрация белка при повышении проницаемости гломерулярного фильтра, или нарушается реабсорбция альбуминов из первичной мочи вследствие повреждения канальцевых эпителиоцитов происходит потеря белка с мочой (протеинурия). Следствием протеинурии будет уменьшение содержания альбуминов в крови (гипоальбуминемия / гипопротеинемия), в результате чего развивается гипоонкия и отеки по гипоонкотическому механизму («нефротические» отеки).

Мембраногенные отеки. В механизме мембраногенных отеков ос-

новным звеном является увеличение проницаемости капилляров и посткапилляров для белка. Это приводит к увеличению концентрации белка в интерстициальном пространстве, что повышает тканевое онкотическое давление и способствует накоплению жидкости. такой механизм срабатывает при воспалении, когда действие ряда медиаторов на сосудистую стенку (гистамин, кинины, простагландины, лейкотриены и др.) приводит к увеличению проницаемости.

Лимфогенные отеки. Такие отеки развиваются при увеличении давления и нарушения оттока лимфы в лимфатических дренажах в результате сердечной недостаточности или сдавления лимфатических сосудов фиброзной тканью, опухолью, а также повреждения лимфатических путей при оперативном вмешательстве. Во время развития отека и увеличения тканевого давления на сосудистые стенки лимфатические сосуды, имеющие наименее резистивные стенки, сдавливаются первыми и это усугубляет развитие отека (замыкается «порочный круг» патогенеза).

Эти четыре механизма нередко комбинируются в тех или иных сочетаниях и тогда отеки становятся **смешанными**. Например, в патогенезе воспалительных отеков имеет значение как гидростатический механизм (проявление воспалительной венозной гиперемии), так и мембраногенный механизм (результат действия медиаторов, увеличивающих проницаемость сосудистой стенки).

Нарушение обмена калия.

Нормальное содержание калия в крови составляет 3,5-5 ммоль/л. Это очень важный показатель, поскольку, помимо прочего, калий участвует в формировании мембранного потенциала клеток, что определяет их возбудимость. Изменение концентрации калия может приводить к гипокалиемии (менее 3,5 ммоль/л) и гиперкалиемии (более 5 ммоль/л).

Гипокалиемия может развиваться в результате снижения потребления калия (при несбалансированном питании, анорексии), усиления поглощения калия клетками (например, при увеличении активности инсулина, поскольку он индуцирует транслокацию Na^+ /K^+ -АТФазы на поверхность клеток) или увеличения потери калия организмом. Потери калия – наиболее частая причина гипокалиемии. К потерям калия могут приводить:

- Повышенное и длительное потоотделение
- Диарея
- Потери калия с мочой при действии петлевых диуретиков
- Повышенная активность альдостерона, поскольку альдостерон

активирует Na^+/K^+-АТФазу в собирательных трубочках и увеличивает всасывание натрия и выведение калия с мочой

Гипокалиемия проявляется прежде всего нарушениями активности нервных и мышечных клеток, так как K^+ участвует в формировании мембранного потенциала. При снижении внеклеточного уровня калия и увеличении градиента калия между внутри- и внеклеточным пространством возникает гиперполяризация потенциала покоя, что затрудняет деполяризацию и потенциал действия (для инициации потенциала действия при деполяризации мембраны требуется больший, чем в норме, стимул).

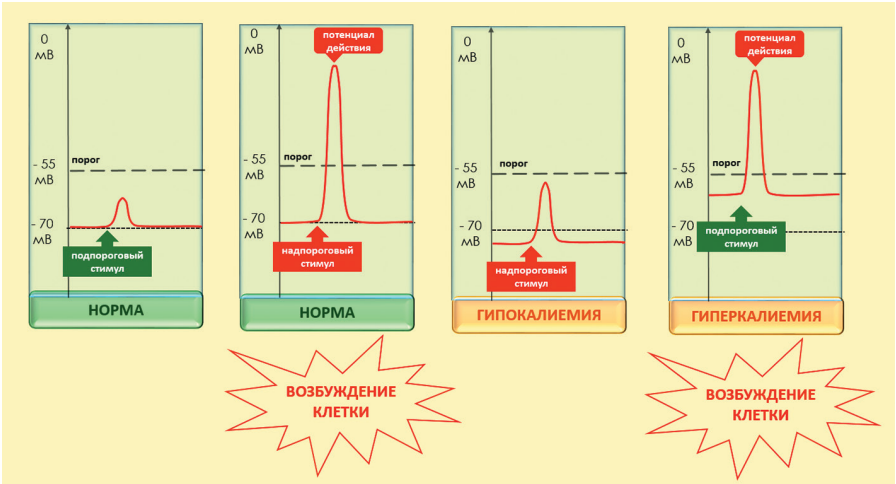

Рисунок 113 Зависимость возбудимости клетки от содержания калия

Поэтому миоциты (сердечной, гладкой и полосатой мускулатуры) меньше реагируют на раздражители. Развивается нарушение двигательной активности кишечника вплоть до паралитической кишечной непроходимости, ортостатическая гипотензия, слабость скелетных мышц. В сердечной мышце гипокалиемия провоцирует аритмию.

Гиперкалиемия является результатом увеличенного поступления калия в организм (нарушение процесса инфузии калия; массивные переливания консервированной крови, т.к. консерват содержит калий, выделившийся из эритроцитов при хранении), массивного выхода калия из клеток в межклеточное пространство (при размозжениях ткани – из погибших клеток; при метаболическом ацидозе – так как увеличение содержания протонов в клетках вытесняет калий, который покидает клетку и попадает во внеклеточную среду; при недостаточности инсулина) и

нарушения выведения калия из организма через почки (недостаточность альдостерона, снижение диуреза).

Гиперкалиемия характеризуется мышечными нарушениями, поскольку их мембраны гипополяризованы, и когда потенциал покоя становится выше порогового это не позволяет формировать потенциал действия. Повышенный уровень внеклеточного калия при умеренной гиперкалиемии (до 6 ммоль/л) приводит к деполяризации мембранных потенциалов клеток и повышает возбудимость (см. рисунок выше). Усиленная деполяризация открывает потенциалзависимые натриевые каналы, но в то же время увеличивает их инактивацию. При превышении определенного уровня калия деполяризация инактивирует натриевые каналы, открывает калиевые каналы, таким образом, при высокой гиперкалиемии клетки становятся невосприимчивыми, что угнетает возбудимость. Развивается мышечная слабость вплоть до паралича.

Нарушение обмена кальция и фосфора

В основном кальций и фосфор содержатся в организме в виде гидроксиапатита кальция в составе костной ткани. Однако около 1% кальция организма присутствует в плазме крови в свободном и связанном с белками состоянии (2,1–2,6 ммоль/л). Именно свободный ионизированный кальций (1,1–1,4 ммоль/л) обладает биологической активностью, благодаря многообразному воздействию на клетки организма, где он участвует в процессах формирования мембранного потенциала и, следовательно, определяет возбудимость клеток, выполняет функции передачи сигнала внутри клеток в качестве вторичного мессенджера, участвует во внутриклеточном метаболизме и функционировании сократительных белков. Кроме того, кальций является фактором свертывания (IV фактор). Поэтому в силу высокой функциональной значимости уровень кальция строго регулируется рядом гормонов, ключевыми из которых являются – *кальцитриол* (активный *витамин D*), *пратгормон*, *тиреокальцитонин*. Влияют на уровень кальция также и другие стероидные гормоны, инсулин, глюкагон.

Витамин D. Большая часть витамина D (витамин D3 или холекальциферол) образуется в коже из холестерина под действием ультрафиолета, а также некоторое количество поступает в организм с пищей и всасывается в тонком кишечнике как и другие жирорастворимые витамины – это витамин D2 или эргокальциферол. Далее неактивная молекула витамина дважды подвергается гидроксилированию сначала по 25 положению в

печени и, затем, по 1 положению в почках, становясь активной. Активный витамин D (кальцитриол) обладает **гипрекальциемическим** действием. Он активирует синтез белков-транспортеров Ca^{2+} в клетках кишечника и усиливает всасывание кальция в кровь. Под действием витамина D усиливается и всасывание фосфатов. В почках витамин D усиливает реабсорбцию кальция и экскрецию фосфатов.

Паратгормон (паратиреодиный гормон, ПТГ). Этот полипептидный гормон синтезируется в главных клетках паращитовидных желез из про-ПТГ в ответ на снижение уровня кальция в крови. Паратгормон – сильнейший **гипрекальциемический** регулятор. Это действие опосредовано тремя механизмами:

- Паратгормон извлекает кальций из основного депо – косной ткани. Он взаимодействует с остеобластами посредством рецептора ПТГ 1 типа и ингибирует образование ими остеопротегерина – регулятора, репрессирующего образование остеокластов. В результате активизируется функция остеокластов в кости и в результате резорбции костной ткани в кровь вымывается кальций.
- Паратгормон усиливает реабсорбцию кальция в нефроне и одновременно уменьшает реабсорбцию фосфатов. Усиленное выведение фосфатов, в свою очередь, препятствует образованию нерастворимых солей фосфатов кальция и, следовательно, увеличивает количество ионизированного кальция.
- Паратгормон усиливает всасывание кальция и фосфатов в тонком кишечнике, поскольку усиливает образование активированного витамина D в почках (активирует фермент 1-α-гидроксилазу)

Тиреокальцитонин. Этот пептидный гормон секретируется парафолликулярными клетками (С-клетками) щитовидной железы и его активность направлена на понижение уровня кальция в крови (**гипокальциемический** регулятор). Эффект достигается главным образом за счет рецепторного взаимодействия с остеокластами и подавления их активности.

Нарушение обмена кальция и фосфатов может проявляться как снижением, так и увеличением их содержания в крови.

Гипокальциемия развивается при снижении уровня кальция в крови ниже 2,1 ммоль/л. Наиболее частыми причинами гипокальциемии являются:

- Дефицит активности витамина D, который может развиваться вследствие: недостаточной инсоляции и недостаточного посту-

пления с пищей; нарушения всасывания в кишечнике; нарушения активации при патологии, вызывающей недостаточность функции почек или печени

- Нарушение активности паратгормона, как следствие повреждения паращитовидных желез при осложнении операций на щитовидной железе или при наследственной патологии, например, в результате недоразвития паращитовидных желез при синдроме Ди-Джордже
- Нарушение процессов реабсорбции в результате повреждения канальцев при почечной недостаточности
- Повышенная активность тиреокальцитонина при опухолях щитовидной железы гистогенетически происходящих из парафолликулярных клеток.

Гипокальциемия приводит прежде всего к повышению возбудимости нервных и мышечных клеток, поскольку снижение внеклеточного кальция увеличивает вероятность открытия потенциалзависимых Na^+-каналов и снижает порог деполяризации. Такое состояние клеток мышечной ткани описывается как положительный батмотропный эффект (усиленная реакция мышц на стимуляцию). Клинически это проявляется судорогами, вплоть до тетании, а также аритмиями. Развиваются нарушения чувствительности по типу парестезии (спонтанно возникающие ощущения жжения, покалывания и др.). Выраженная недостаточность кальция приводит к развитию нарушений свертывания. Хроническая гипокальциемия при рахите (гиповитаминоз D) развивается на фоне декальцификации и резорбции костной ткани, приводящей к деформации костей.

Гиперкальциемия характеризуется увеличением содержания кальция в крови более 2,6 ммоль/л и часто является следствием первичного гиперпаратиреоза в результате развития аденомы, реже аденокарциномы паращитовидных желез. Причиной также может быть гипервитаминоз D и недостаточность тиреокальцитонина.

Поскольку увеличение внеклеточной концентрации кальция увеличивает порог деполяризации мембраны, снижается клеточная возбудимость. Это проявляется в мышцах отрицательным батмотропным эффектом (ослабление реакции на стимуляцию). Гипотонус поперечнополосатых и гладких мышц проявляется мышечной слабостью, утомляемостью, гипорефлексией, паралитической непроходимостью кишечника, частым мочеиспусканием. Хроническая гиперкальциемия приводит к отложению солей кальция (кальцификации) в различных тканях (почки, стенки кровеносных сосудов, сердце и др.), что, в свою очередь, нарушает их функцию.

Гипофосфатемия может являться последствием нарушения всасывания фосфатов в тонком кишечнике , например при увеличении содержания кальция в просвете и образования нерастворимых солей или при действии алкоголя; при увеличении почечной экскреции фосфатов (гиперпаратиреоз, тубулопатии); при усилении поглощения фосфатов клетками из межклеточной жидкости, вследствие потребления фосфатов при усилении гликолиза, на фоне повышения активности инсулина или при дыхательном алкалозе. Гипофосфатемия в свою очередь приводит к снижению образования АТФ и торможению АТФ-зависимых процессов в клетках, что может проявляться заторможенностью, повышенной утомляемостью, мышечной слабостью, в тяжелых случаях – сердечной недостаточностью. Недостаток фосфатов (фосфаты наряду с кальцием являются субстратом для гидроксиапатита кальция – важного компонента основного вещества костной ткани) вызывает нарушение минерализации костей, остеопороз и остеомаляцию (размягчение костей).

Гиперфосфатемия обычно развивается в связи с нарушением экскреции фосфатов на фоне почечной недостаточности, сопровождающейся снижением скорости клубочковой фильтрации, или при гипопаратиреозе, когда усиливается реабсорбция фосфатов. Гиперфосфатемия также может быть последствием выхода фосфатов из поврежденных клеток при массивном размозжении тканей. Проявляется гиперфосфатемия отложениями фосфатов кальция в мягких тканях, а также снижением концентрации кальция вследствие его усиленного связывания, что может приводить к судорогам.

ГИПОКСИЯ

Гипоксия (hypoxia от hypo – уменьшение и oxy<genium> – кисло<род>) — процесс, приводящий к повреждению клеток при нарушении в них процессов биологического окисления и энергообеспечения. Чаще всего это является следствием недостаточного поступления в клетки кислорода и/или нарушения в них окислительных процессов и связанных с ними процессов энергетического обеспечения метаболизма.

ГИПОКСИЯ (КИСЛОРОДНОЕ ГОЛОДАНИЕ) – типовой патологический процесс, характеризующийся повреждением клеток, тканей, органов или организма в целом вследствие недостаточного поступления кислорода или нарушения его утилизации в обменных процессах

При этом, проявление гипоксии в организме связано как с непосредственным гипоксическим повреждением, так и действием приспособительных механизмов.

Гипоксия может проявляться на разных уровнях – клеточном, тканевом, органном или организма в целом (общая или системная гипоксия).

В зависимости от вызывающей ее причины может развиваться остро (иногда молниеносно) или хронически. Выраженность процесса также варьирует – гипоксия бывает легкая, средней тяжести, тяжелая и летальная.

С учетом этиологии и патогенеза выделяют несколько видов гипоксии (классификация И.Р. Петрова, 1949):

1) Экзогенная гипоксия, которая развивается при снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе:
   - Нормобарическая экзогенная гипоксия, когда уменьшение содержания кислорода в воздухе связано с изменением состава газовой смеси на фоне нормального барометрического давления.
   - Гипобарическая экзогенная гипоксия, когда уменьшение содержания кислорода в воздухе определяется снижением барометрического давления
2) Эндогенная гипоксия, обусловленная нарушением или недостаточностью механизмов доставки кислорода в ткани, а также окислительных процессов в самих тканях:
   - Дыхательная эндогенная гипоксия, возникающая при недостаточности функции дыхательной системы
   - Циркуляторная эндогенная гипоксия, возникающая при наруше-

ниях кровообращения, приводящих к недостаточному кровоснабжению органов и тканей
- Гемическая эндогенная гипоксия, связанная со снижением кислородной емкости крови
- Тканевая эндогенная гипоксия, обусловленная снижением способности клеток тканей поглощать кислород или с нарушением эффективности процессов биологического окисления в клетках

3) Смешанная гипоксия

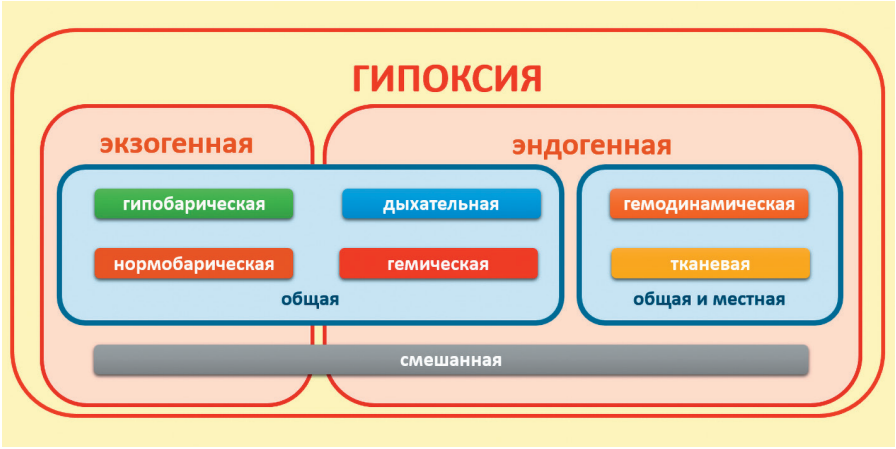

Рисунок 114 Классификация гипоксии

Нормобарическая экзогенная гипоксия возникает когда во вдыхаемом воздухе понижается содержание кислорода при нормальном барометрическом давлении. Это может быть следствием нахождения в изолируемых невентилируемых помещениях, при неисправностях дыхательной аппаратуры. Снижение парциального давления кислорода в вдыхаемом воздухе и, следовательно, в альвеолах замедляет насыщение кислородом гемоглобина в легких и напряжение кислорода в крови или гипоксемии.

ГИПОКСЕМИЯ – снижение содержания кислорода в крови

Гипоксемия в свою очередь является причиной гипоксии тканей.

Гипобарическая экзогенная гипоксия сопровождает развитие высотной и горной болезни и развивается у лиц, находящихся на большой высоте над уровнем моря в отсутствие кислородных аппаратов.

Высотная болезнь связана с быстрым воздействием на организм че-

ловека пониженного барометрического давления и сопровождающей его экзогенной гипоксии на большой высоте (разгерметизация кабины летательного аппарата, подъем на аэростате). В патогенезе высотной болезни участвует действие нескольких повреждающих факторов, однако ведущую роль играет острая экзогенная гипоксия, обусловленная снижением парциального давления кислорода (на уровне моря парциальное давление кислорода в воздухе составляет 160 мм.рт.ст., а на высоте 4000 м – уже 97 мм.рт. ст.). Помимо этого, на при разгерметизации кабин летательных аппаратов на значительных высотах (более 4600 м) возможно развитие газовой эмболии, поскольку в условиях быстрого и существенного падения внешнего барометрического давления происходит переход избытка растворенного в крови и тканевой жидкости азота в газообразное состояние с образованием пузырьков, препятствующих движению жидкости. Газовая эмболия, в свою очередь вызывает острую циркуляторную гипоксию тканей. Таким образом гипоксия становится смешанной. Похожая патология развивается у аквалангистов при быстром всплытии, сопровождающимся быстрым снижением давления и называется *кессонной болезнью*. Помимо гипоксии в ряде случаев патогенетическое значение в развитии высотной болезни имеет также баротравма, связанная с возрастанием разницы давления между полузамкнутыми полостями и окружающей средой, например, травма барабанной перепонки уха. При высотной болезни имеет значение также снижение температуры окружающего воздуха на большой высоте, потенциально способное вызывать переохлаждение.

Горная болезнь обычно считается вариантом высотной болезни (иногда рассматривается как самостоятельное заболевание), когда в процессе подъема в горы действие внешних патогенных факторов на организм человека происходит более медленно, чем при авариях летательных аппаратов. В патогенезе горной болезни также участвует сразу несколько повреждающих факторов. Ключевую роль играет экзогенная гипоксия, действие которой на организм, однако, осложняется интенсивным и достаточно длительным включением компенсирующих гипоксию механизмов, в частности тахипноэ (учащение дыхания). Подобное тахипноэ помимо усиления поступления кислорода в организм (компенсация гипоксии) приводит к избыточному удалению углекислого газа, что в свою очередь вызывает развитие газового алкалоза.

Кроме того, на значительных высотах в горах к гипоксии присоединяется действие пониженной температуры, способное вызвать переох-

лаждение. Также на организм действует повышенный уровень ультрафиолетового облучения, приводящий к повреждениям кожи и тканей глаза (конъюнктивы и сетчатки).

Дыхательная эндогенная гипоксия проявляется при недостаточности дыхательной системы и может быть связана с развитием патологий в любой ее части. Причинами дыхательной гипоксии могут быть:

- Нарушение проходимости дыхательных путей (обструктивные бронхиты, бронхиальная астма, отек и спазм тканей гортани и голосовой щели, инспирация инородных тел дыхательные пути др.)
- Сокращение суммарной площади поверхности альвеол, участвующей в газообмене (экссудативная пневмония с вовлечением большого массива альвеолярной ткани, отек легких, ателектазы или очаги спадения легочной ткани, недостаточность сурфактанта и др.)
- Увеличение толщины альвеолярно-капиллярной мембраны, приводящее к замедлению диффузии кислорода из полости альвеолы в кровь (межуточная пневмония, пневмосклероз
- Нарушение кровотока в капиллярах альвеолярных перегородок при их сдавлении (как это бывает при эмфиземе легкого, когда увеличение объема альвеол приводит к сдавлению перегородок) или тромбозе альвеолярных сосудов (ДВС, коронавирусная инфекция - COVID-19)
- Каркасные патологии, препятствующие расправлению легких и вызывающиеся деформациями и переломами ребер и костей грудного отдела позвоночника или связанные с повышением давления в плевральной полости при попадании туда воздуха (пневмоторакс вплоть до полного спадения – коллапса легкого), кровотечении в плевральную полость (гемоторакс) или отеке плевры (гидроторакс)
- Нарушения работы дыхательной мускулатуры и ее регуляции со стороны нервной системы (миастении; нарушения нервно-мышечной передачи при отравлении ядом кураре; спазмы мускулатуры в том числе дыхательной при действии столбнячного токсина тетаноспазмина на нейроны; инсульты, травмы мозга, отек мозга сопровождающиеся нарушением работы дыхательного центра)

Циркуляторная эндогенная гипоксия является следствием снижения скорости кровотока в тканях при таких гемодинамических нарушениях, как ишемия и венозная гиперемия. В этих типовых процессах гипоксия является ведущим звеном патогенеза. Количество приносимого в ткань кислорода помимо прочего определяется общим объемом крови перфузируемым в ткани за единицу времени (объемная скорость

кровотока) и, поэтому при снижении объемной скорости развивается циркуляторная гипоксия. В свою очередь объемная скорость прямо пропорциональна линейной скорости кровотока (то есть скорости кровотока в каждом капилляре) и общей площади поперечного сечения всех функционирующих капилляров данного участка ткани. При ишемии снижается гидростатическое давление в артериальном конце капилляра, что приводит к снижению разницы давления на концах капилляра (как известно, разница давлений определяет скорость течения жидкости) и, следовательно снижению линейной скорости кровотока в капилляре. При венозной гиперемии, напротив, повышается давление в венозном конце капилляра, что опять же приводит к снижению разницы давлений на концах капилляра и снижению линейной скорости.

Линейная скорость кровотока может также снижаться и при истинном капиллярном стазе, вследствие феномена сладжа (слипания эритроцитов), создающего препятствие кровотоку даже в условиях отсутствия исходного изменения разницы давлений на концах капилляра. Чрезмерное повышение вязкости крови приводит к такому же эффекту.

При ишемии уменьшению объемной скорости кровотока способствует также и уменьшение числа функционирующих капилляров, что приводит к уменьшению суммарной площади капиллярного русла.

Такие процессы могут развиваться в сосудистом русле как системно при сердечной недостаточности, массивной кровепотере, системных нарушениях сосудистого тонуса, например при шоках и др., так и местно – при нарушении тонуса, обтурации или компрессии отдельных артерий (местная ишемия) и обтурации и компрессии отдельных вен (местная венозная гипреемия).

Гемическая эндогенная гипоксия развивается в результате снижения кислородной емкости крови в связи с либо уменьшением количества эритроцитов, либо со снижением способности гемоглобина эритроцитов связывать кислород.

Причинами, приводящими к снижению количества эритроцитов являются:

- Кровепотери с последующим восстановлением объема крови за счет тканевой жидкости в стадию компенсации
- Нарушение эритропоэза в костном мозге при интоксикациях или радиационном повреждении; при недостаточности витамина B_{12} и, связанным с этим, нарушением нуклеинового обмена и клеточного деления

- Гемолиз эритроцитов, развивающийся при иммунном повреждении (несовместимость групп крови, аллергические реакции и др.), отравлении гемолитическими ядами, некоторых инфекционных процессах (малярия) или в результате генетических нарушениях образования гемоглобина (серповидноклеточная анемия, талассемия), при которых уменьшается время жизни эритроцитов.

К снижению способности гемоглобина эритроцитов связывать кислород приводит:

- Угнетение образования гема при гемопоэзе, связанное с недостаточностью железа, которая может в свою очередь быть следствием недостаточного поступления в организм или его усвоения железа; а также следствием потери железа вместе с эритроцитами при хронических кровепотерях. Все эти процессы приводят к недостаточному насыщению вновь образованных эритроцитов гемоглобином
- Снижение способности гемоглобина связывать кислород либо при его качественном изменении вследствие снижения сродства к кислороду при образовании патологического гемоглобина (образование метгемоглобина в котором атом железа в геме окисляется из двухвалентного (Fe^{2+}) состояния в трехвалентное (Fe^{3+}) при отравлении нитритами, образование генетически детерминированного патологического Hb Kansas), либо при образовании гемоглобином прочных связей с конкурирующими с кислородом веществами (угарный газ) из которых он медленно диссоциирует.

Тканевая эндогенная гипоксия связана прежде всего с патологическими процессами в митохондриях клетки, приводящими в результате к снижению образования АТФ. Это могут быть:

- Нарушение процессов биологического окисления, связанное с угнетением активности цитохромов, например, при блокировании цианидами или азидами цитохромоксидазы
- Разобщение окисления и фосфорилирования при действии разобщающих ядов (2,4-динитрофенол), избытка тирооксина, повышении проницаемости внутренней мембраны митохондрий в следствии перекисного повреждения
- Нарушение образования АТФ в результате авитаминозов при дефиците витамина B_1 (**тиамин** – кофермент митохондриальной пируватдегидрогеназы и 2-оксоглутаратдегидрогеназы, участвующих в цикле Кребса и связывании его с гликолизом); дефиците витамина B2 (**рибофлавин** участвует в образовании коферментов

ФМН (флавинмононуклеотид) и ФАД (флавинадениндинуклеотид), необходимых в реакциях энергетического метаболизма и клеточного дыхания); дефиците витамина B_5 (**пантотеновая кислота** входит в состав кофермента А (КоА)

Смешанная гипоксия встречается во многих случаях, когда в патогенезе развития заболевания у одного и того же пациента одновременно или последовательно проявляются несколько из описанных выше видов гипоксии.

Например, экзогенная гипоксия при горной болезни может привести к развитию отека легких вследствие выраженного повышения проницаемости сосудов, что вызывает дыхательную эндогенную гипоксию.

Недостаточность насосной функции левого желудочка приводит к развитию циркуляторной гипоксии, одновременно повышая давление в малом круге кровообращения, что может вызывать отек легких и развитие уже дыхательной гипоксии.

Массивная острая кровепотеря сначала приводит к падению давления вследствие уменьшения объема циркулирующей крови и вследствие этого к развитию циркуляторной гипоксии, в дальнейшем однако объем крови восстанавливается за счет рекрутинга в кровь тканевой жидкости (гидремия), но одновременно происходит ее разбавление с уменьшением количества эритроцитов и, следовательно, гемоглобина в объеме крови, что приводит к развитию уже гемической гипоксии.

Системная гипоксия любого генеза повреждает клетки тканей, вызывая их дисфункцию, что , например, может приводить к угнетению сократительной способности миокарда и дополнительному развитию циркуляторной гипоксии.

Вообще любая гипоксия в тканях вызывает повреждение клеток вследствие угнетения активности дыхательной цепи, а значит имеет тканевой компонент в патогенезе.

Патогенез действия гипоксии на клетки.

Поскольку для осуществления многих реакций, протекающих в клетке, требуются затраты энергии, адекватное протекание процессов в которых энергия образуется и запасается в виде связей молекулы АТФ является ключевым в метаболизме. Основное количество молекул АТФ образуется в процессе окислительного фосфорилирования с участием цепи цитохромов (дыхательной цепи переноса электронов), работа которых сопряжена с функционированием АТФ-синтетазы на внутренней

мембране митохондрий. Конечным акцептором электронов этой цепи является кислород (субстрат реакции IV комплекса дыхательной цепи – ЦитС:O_2-оксидоредуктазы), недостаток которого нарушает работу дыхательной цепи и создает в клетке дефицит АТФ. Таким образом в основе клеточной патологии при гипоксии лежит снижение скорости окислительных процессов и окислительного фосфорилирования в митохондриях.

ОСНОВНОЕ ЗВЕНО В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПОКСИИ – снижение скорости окислительных процессов и фосфорилирования АТФ в митохондриях

В свою очередь дефицит АТФ приводит к торможению синтетических процессов в клетке (нарушается образование белков, высших жирных кислот, стероидов и др.); нарушению работы энергозависимых насосов , например, Na^+-K^+-АТФ-азы, что существенно меняет электролитный состав клеток (накопление в клетке Na^+ и Ca^{2+}, утеря клеткой K^+); активации фосфофруктокиназы, приводящей к ускорению процессов анаэробного гликолиза, а также связанным с ним закислением среды (накопление лактата), усиленной мобилизации и истощению запасов гликогена и т.д. Подобные изменения в обмене приводят к развитию структурных нарушений и дисфункции клетки и, в зависимости от выраженности гипоксии, к ее гибели. Гипоксия также участвует в регуляции развивающегося в ответ на повреждение ткани воспаления. В частности гипоксия способствует активации ядерных факторов транскрипции NF – kB и NF – IL6, а это, в свою очередь стимулирует секрецию целого ряда цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО-α), хемокинов и молекул адгезии (Е-селектин, интегрин ICAM-2 и др.), опосредующих воспаление.

Механизмы компенсации гипоксии.

Поскольку причины, приводящие к возникновению дефицита кислорода нередки, даже в физиологических условиях (так называемая перегрузочная гипоксия при избыточной работе скелетных мышц), эволюционно сложился целый ряд механизмов, защищающих организм прим возникновении гипоксии и вносящих свой вклад в ее проявления. Эти механизмы могут включаться быстро, что актуально при возникновении острой гипоксии, и медленно, действуя на протяжении продолжительного времени, что важно для компенсации гипоксии хронической. В зависимости от вклада систем, участвующих в снабжении тканей кислородом, компенсирующие механизм принято разделять на дыхательные, гемодинамические, гемические и собственно тканевые.

Дыхательные механизмы компенсации гипоксии связаны с усилением газообмена в легких. Усиление легочной вентиляции и газообмена может достигаться за счет рефлекторного возбуждения нейронов дыхательного центра продолговатого мозга при активации периферических хеморецепторов, находящихся в зоне бифуркации общих сонных артерий и дуги аорты, способных реагировать на изменение в крови уровня кислорода, углекислоты и pH, и приводящего к учащению и углублению дыхательных движений – **краткосрочные механизмы дыхательной компенсации**. Реализации этих механизмов способствует также активация центральных хеморецепторов, реагирующих на сдвиги pH и расположенных на вентральной поверхности продолговатого мозга и дне 4 желудочка.

Включение **долгосрочных механизмов дыхательной компенсации** также приводит к усилению легочной вентиляции, но уже преимущественно за счет увеличения глубины дыхания при нормализации частоты, которое обеспечивается развитием гипертрофии дыхательной мускулатуры.

Циркуляторные механизмы компенсации гипоксии основаны на усилении кровоснабжения тканей. **Краткосрочные механизмы циркуляторной компенсации** имеют рефлекторный генез. Избыточная импульсация с хеморецепторов аортальной и синокаротидной рефлексогенных зон при действии на них недостатка кислорода и избытка углекислого газа приводит активации прессорных нейронов центра кровообращения в продолговатом мозге. Результатом является усиление симпатической импульсации, приводящей к увеличению силы и частоты сердечных сокращений, что позволяет увеличить артериальное давление и скорость кровотока в микрососудах. Также происходит перераспределение крови за счет изменения сосудистого тонуса – спазма артерий кожи, органов брюшной полости, почек, что позволяет и усилить кровообращение в наиболее важных и чувствительных к гипоксии тканях мозга и сердца (централизация кровообращения).

Кроме того, в легких также может происходить внутриорганное перераспределение крови. Если альвеолярная гипоксия носит локальный характер, развивается спазм прекапиллярных легочных артерий (гипоксическая легочная вазоконстрикция), что снижает легочный кровоток в областях с пониженным парциальным давлением альвеолярного кислорода и смещает кровоток в хорошо вентилируемые альвеолы и, тем самым, оптимизируя легочный газообмен и оксигенацию крови,

поступающей в системный кровоток.

Долгосрочные механизмы циркуляторной компенсации приводят к усилению сердечной деятельности главным образом за счет увеличения сердечного выброса за удар при нормализации частоты сердечных сокращений (менее энергозатратный режим работы сердца). Это достигается благодаря развитию гипертрофии миокарда.

Кроме того при гипоксии в клетках тканей происходит экспрессия (и угнетение деградации) транскрипционного фактора индуцируемый гипоксией HIF.

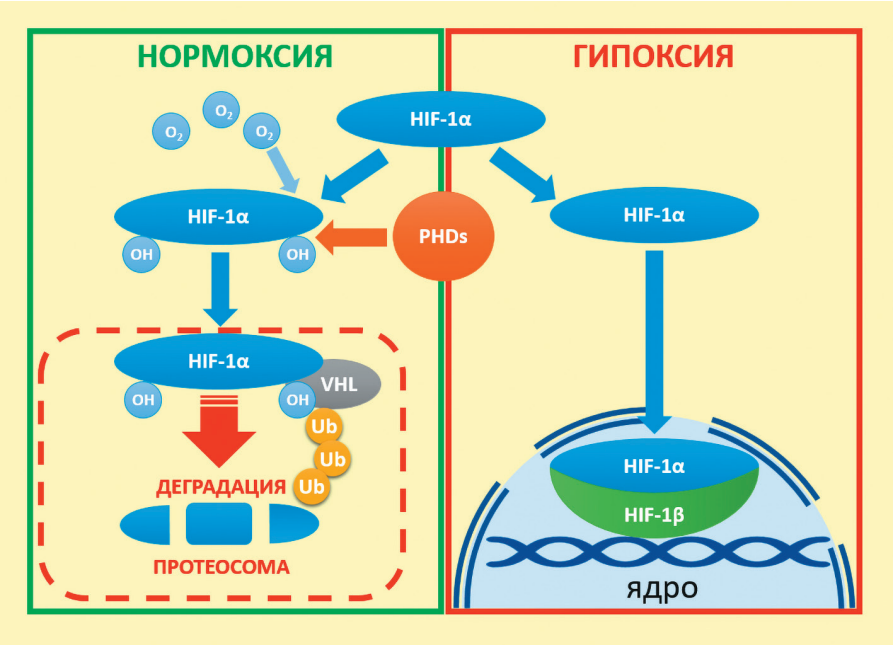

Рисунок 115 Активация фактора индуцируемого гипоксией 1(HIF-1) На рисунке:

В условиях нормоксии белок HIF-1α распознается белком пролилгидроксилазой (PHDs), которая гидроксилирует пролины в домене кислородзависимой деградации HIF. Гидроксилированные пролины распознаются белком фон Хиппеля-Линдау (VHL) и убиквитинируются (Ub) и затем HIF подвергается деградации протеасомой.

В условиях гипоксии HIF-1α и HIF-1ß транслоцируются в ядро, где образуют гетеродимер и запускают транскрипцию.

Под действием HIF происходит активация транскрипции генов-мишеней, приводящая в частности к образованию фактора роста эндотелия сосудов VEGF, что способствует васкуляризации подвергшейся

действию гипоксии ткани. Активация других генов-мишеней HIF, кодирующих матриксные металлопротеиназы (MMP), нарушает экспрессию, локализацию и фосфорилирование белков плотных соединений, тем самым предотвращая плотные эндотелиальные контакты и увеличивая сосудистую проницаемость в зоне гипоксии. Повышение экспрессии HIF является также одним из пусковых механизмов сердечной гипертрофии.

Гемические механизмы компенсации гипоксии в своей основе подразумевают увеличение кислородной емкости крови. Как своеобразный **краткосрочный механизм гемической компенсации** можно рассматривать S-образный характер кривой диссоциации гемоглобина, то есть при снижении напряжения кислорода в крови способность связывать его гемоглобином некоторое время сохраняется на достаточно высоком уровне и только дальнейшее снижение кислорода приводит к выраженному угнетению способности гемоглобина к его связыванию. **Долгосрочным механизмом гемической компенсации** является усиленный гемопоэз, приводящий к увеличению количества эритроцитов и, следовательно, гемоглобина в крови. Образование эритроцитов в красном костном мозге при гипоксии увеличивается под действием гормона эритропоэтина образование которого в почках также усиливается в результате транскрипции, регулируемой генами-мишенями HIF.

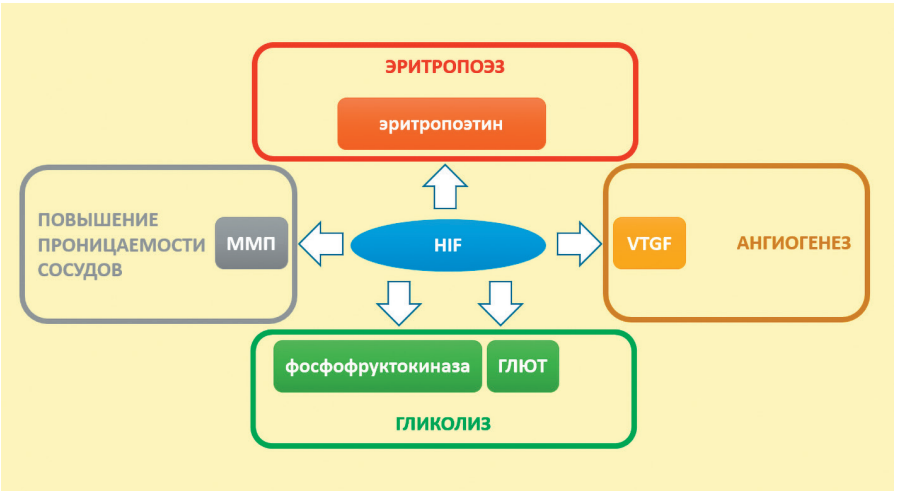

Рисунок 116 Эффекты HIF при гипоксии. На рисунке: MMP - матриксные металлопротеиназы; ГЛЮТ – мембранный транспортер глюкозы; VEGF - фактор роста эндотелия сосудов

Тканевые механизмы компенсации гипоксии направлены на увеличение способности клеток производить энергию. Сохранению способности клеток ткани образовывать энергию способствует усиление процессов гликолиза благодаря выраженной активации ферментов гликолиза: гексокиназы, фосфоглицераткиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы регулируемой генами-мишенями HIF. Поскольку использование анаэробного гликолиза для компенсации торможения окислительного фосфорилирования требует большого количества глюкозы (в анаэробном гликолизе на одну молекулу глюкозы выход всего 2 молекул АТФ) под действием транскрипционного фактора HIF происходит увеличение экспрессии транспортеров глюкозы ГЛЮТ (ГЛЮТ-1, ГЛЮТ-3).

Таким образом, клинико-морфологические проявления гипоксии в организме определяются комплексом изменений, связанных с непосредственным гипоксическим повреждением и действием компенсаторных механизмов.

Список литературы

Abramson N., Melton B. (2000). Leukocytosis: Basics of Clinical Assessment. *Am Fam Physician, 62*(9), 2053–2060.

Ahrens S., Zelenay S., Sancho D., Hanč P., Kjær S., Feest C., Fletcher G., Durkin C., Postigo A., Skehel M., Batista F., Thompson B., Way M., Sousa C. R., Schulz O. (2012). F-actin is an evolutionarily conserved damage-associated molecular pattern recognized by DNGR-1, a receptor for dead cells. *Immunity, 36*(4), 635–645.

Akira, S; Uematsu, S; O, Takeuchi. (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell, 124*(4), 783–801.

Angus Cameron, David Henley, Robin Carrell, Aiwu Zhou, Anthony Clarke, Stafford Lightman. (2010). Temperature-Responsive Release of Cortisol from Its Binding Globulin: A Protein Thermocouple. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 95*(10), 4689–4695.

Arleevskaya M. I., Larionova R. V., Brooks W. H., Bettacchioli E., Renaudineau Y. (2020). Toll-Like Receptors, Infections, and Rheumatoid Arthritis. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology, 58*(2), 172–181.

Banasik J. L., Copstead L.-E. C. (2019). *Pathophysiology, 6th Edition*. St. Louis: Elsevier Science.

Bell M. T., Puskas F., Agoston V. A., ClevelandJr J. C., Freeman K. A., Gamboni F., Herson P. S., Meng X., Smith P. D., Weyant M. J., Fullerton D. A., Reece T. Brett. (2013). Toll-Like Receptor 4–Dependent Microglial Activation Mediates Spinal Cord Ischemia–Reperfusion Injury. *Circulation, 128*(11), стр. 152–156.

Bezu L., Kepp O., Cerrato G. и др. (2018). Trial Watch: Toll-like receptor agonists in cancer immunotherapy. *OncoImmunology, 7*(12).

Blaxter M. (1990). *Health and Lifestyles*. Taylor and Francis.

Blomqvist A., Engblom D. (2018). Neural Mechanisms of Inflammation-Induced Fever. *Neuroscientist, 24*(4), 381–399. doi:10.1177/1073858418760481

Cai X., Chiu Y. H., Chen Z. J. (2014). The cGAS-cGAMP-STING pathway of cytosolic DNA sensing and signaling. *Molecular Cell, 54*(2), 289–296.

Caruso, R; Warner, N; Inohara, N; Nunez, G. (2014). NOD1 and NOD2: signaling, host defense, and inflammatory disease. *Immunity, 41*(6), 898–908.

Cassel S., Sutterwala F. (2010). Sterile inflammatory responses mediated by the NLRP3 infiammasome. *European Journal of Immunology, 40*(3), 607–611.

Cavassani K. A., Ishii M., Wen H., Schaller M. A., Lincoln P. M., Lukacs Ni. W., Hogaboam C. M., Kunkel S. L. (2008). TLR3 Is an Endogenous Sensor of Tissue Necrosis During Acute Inflammatory Events. *The Journal of Experimental Medicine, 205*(11), стр. 2609–2621.

Chen S., Liu R., Wu M., Lin Y., Chen S., Tan D. T., Chou T., Tsai I., Li L., Hsieh S. (2012). CLEC5A regulates Japanese encephalitis virus-induced neuroinflammation and lethality. *PLoS Pathog, 8*(4), e1002655.

Christensen S. R., Shupe J., Nickerson K., Kashgarian M., Flavell R. A., Shlomchik M. J. (2006). Toll-like Receptor 7 and TLR9 Dictate Autoantibody Specificity and Have Opposing Inflammatory and Regulatory Roles in a Murine Model of Lupus. *Immunity, 25*(3), стр. 417–428.

Chuang T., Ulevitch R. J. (2001). Identification of hTLR10: A Novel Human Toll-like Receptor Preferentially Expressed in Immune Cells. *Biochimica et Biophysica Acta, 1518*(1–2), стр. 157–161.

Civril F., Deimling T., de Oliveira Mann C. C., Ablasser A., Moldt M., Witte G., Hornung V., Hopfner K. P. (2013). Structural mechanism of cytosolic DNA sensing by cGAS. *Nature, 498*(7454), 332–337.

Darian-Smith, Ian; KO, Johnson; C, LaMotte; Y, Shigenaga; P, Kenins; P, Champness. (1979). Warm fibers innervating palmar and digital skin of the monkey: responses to thermal stimuli. *Journal of Neurophysiology, 42*(5), 1297–1315.

DeBerardinis R. J., Lum J. J., Hatzivassiliou G., Thompson C. B. (2008). The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation. *Cell Metabolism, 7*(1), 11–20.

del Toro Duany Y., Wu B., Hur S. (2015). MDA5-filament, dynamics and disease. *Current Opinion in Virology, 12*, 20–25.

Dela Justina V., Giachini F. R., Priviero F., Webb R. C. (2020). Double-stranded RNA and Toll-like receptor activation: a novel mechanism for blood pressure regulation. *Clinical Science, 134*(2), 303–313.

Dyck P. J., Karnes J. L.,'Brien P.O., Okazaki H., Lais A., Engelstad J. (1986). The spatial distribution of fiber loss in diabetic polyneuropathy suggests ischemia. *Annals of neurology, 19*(5), 440–449.

Geijtenbeek, T.B.H., Gringhuis, S.I. (2009). Signalling through C-type lectin receptors: shaping immune responses. *Nature Reviews Immunology, 9*(7), 465–479.

Girardin S. E., Boneca I. G., Viala J., Chamaillard M., Labigne A., Thomas G., Philpott D. J., Sansonetti P. J. (2003). Nod2 is a general sensor of peptidoglycan through muramyl dipeptide (MDP) detection. *J. Biol. Chem., 278*(11), 8869–8872.

Gong T., Liu L., Jiang W., Zhou R. (2020). DAMP- sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases. *Nature Reviews Immunology, 20*(2), стр. 95–112.

Gringhuis S. I., den Dunnen J., Litjens M., van het Hof B., van Kooyk Y., Geijtenbeek T. B.H. (2007). C-type lectin DC-SIGN modulates Toll-like receptor signaling via Raf-1 kinase-dependent acetylation of transcription factor NF-kappaB. *Immunity, 26*(5), 605–616.

Gunata M., Parlakpinar H. (2021). A review of myocardial ischaemia/reperfusion injury: Pathophysiology, experimental models, biomarkers, genetics and pharmacological treatment. *Cell Biochemistry & Function, 39*(2), 190–217.
Hall J. E. . (2016). *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 13th Edition.* Philadelphia: Elsevier.
Hammer G. D., M. S. (2019). *Pathophysiology of Disease: An Introduction to Clinical Medicine. 8th Edition.* McGraw-Hill Education.
Hanahan D. . (1 January 2022 г.). Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discovery, 12*(1), 31–46.
Hanahan D., Weinberg R. A. (March 4 2011 г.). Hallmarks of Cancer: The Next Generation. *Cell, 144*(5), 646–674. doi: https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013
Hardison S. E., Brown G. D. (2012). C-type lectin receptors orchestrate antifungal immunity. *Nature Immunology, 13*(9), 817–822.
Harman, A.N., Kim, M., Nasr, N., Sandgren, K.J., and Cameron, P.U. (2013). Tissue dendritic cells as portals for HIV entry. *Reviews in Medical Virology, 23*(5), 319–333.
Hillaire L. B., Nieuwekoop N. J., Boon A. C.M., de Mutsert G., Vogelzang-van Trierum S. E., Fouchier R. A.M., Osterhaus A. D.M.E., Rimmelzwaan G. F. (2013). Binding of DC-SIGN to the hemagglutinin of influenza A viruses supports virus replication in DC-SIGN expressing cells. *PLoS One, 8*(2), e56164.
Hoving J. C., Wilson GJ, Brown G. D. (2014). Signalling C-Type lectin receptors, microbial recognition and immunity. *Cellular Microbiology, 16*(2), 185–194.
Inohara N., Nuñez G. (2001). The NOD: a signaling module that regulates apoptosis and host defense against pathogens. *Oncogene, 20,* pages6473–6481.
Iwasaki, A; Medzhitov, R. (2004). Toll-like receptor control of the adaptive immune responses. *Nature Immunology, 5*(10), 987–995.
Janeway, C. A. Jr. (1989). Approaching the Asymptote? Evolution and Revolution in Immunology. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol, 54*, 1–13.
Jebari-Benslaiman S., Galicia-García U., Larrea-Sebal A., Olaetxea J. R., Alloza I., Vandenbroeck K., Benito-Vicente A., Martín C. (2022). Pathophysiology of Atherosclerosis. *International Journal of Molecular Sciences, 23*(6), 3346.
Kanneganti T., Lamkanfi M., Núñez G. (2007). Intracellular NOD-like Receptors. Immunity, 27(4), 549–559.
Kanneganti T. D., Lamkanfi M., Nunez. G. (2007). Intracellular NOD-like receptors in host Defense and disease. *Immunity, 27*(4), 549–559.
Kim S., Takahashi H., Lin W.-W., Descargues P., Grivennikov S., Kim Y., Luo J.-L., Karin M. (2010). Carcinoma Produced Factors Activate Myeloid Cells via TLR2 to Stimulate Metastasis. *Nature, 457*(7225), стр. 102–106.
Kumar H., Kawai T., Akira S. (2011). Pathogen recognition by the innate immune

system. *International Reviews of Immunology, 30*(1), 16–34.
Kumar V. (2019). A STING to inflammation and autoimmunity. *Journal of Leukocyte Biology, 106*(1), 171–185.
Lammert E., Z. M. (2014). *Metabolism of Human Diseases. Organ Physiology and Pathophysiology.* Springer.
Lammert E., Zeeb M. (eds.). (2014). *Metabolism of Human Diseases: Organ Physiology and Pathophysiology.* New York: Springer.
Leemans J. C., Stokman G., Claessen N., Rouschop K. M., Teske G. J.D., Kirschning C. J., Akira S., van der Poll T., Weening J. J., Florquin S. (2005). Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney. *J Clin Invest, 115*(10), стр. 2894–2903.
Lin Q., Li M., Fang D., Fang J., Su S. B. (2011). The Essential Roles of Toll-like Receptor Signaling Pathways in Sterile Inflammatory Diseases. *International Immunopharmacology, 11*(10), стр. 422–432.
Locker D. (2003). *Social determinants of health and disease. In Sociology as applied to medicine.* Elsevier.
Lu A., Magupalli V. G., Ruan J., Yin Q., Atianand M. K., Vos M. R., Schröder G. F., Fitzgerald K. A., Wu H., Egelman E. H. (2014). Unified polymerization mechanism for the assembly of ASC-dependent inflammasomes. *Cell, 156*(6), 1193–1206.
Male D. K., Peebles S., Male V. (2021). *Immunology.* Philadelphia: Elsevier Ltd.
Manduteanu I., Simionescu M. (2016). Inflammation in atherosclerosis: a cause or a result of vascular disorders? *Journal of Cellular and Molecular Medicine, 16*(9), 1978–1990.
Marakalala M. J., Graham L. M., Brown G. D. (2010). The role of Syk/CARD9-coupled C-type lectin receptors in immunity to Mycobacterium tuberculosis infections. *Clinical and Developmental Immunology,* 567571.
Martinon F., Burns K., Tschopp J. (2002). The inflammasome: a molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of proIL-1b. *Molecular Cell, 10*(2), 417–426.
Medzhitov R., Janeway C. J. (2000). Advances in immunology: Innate immunity. *New England Journal of Medicine, 343*(5), 338–344.
Medzhitov, R; PrestonHurlburt, P; Janeway, CA. (1997). A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity. *Nature, 388*(6640), 394–397.
Midwood K., Sacre S., Piccinini A. M., Inglis J., Trebaul A., Chan E., Drexler S., Sofat N., Kashiwagi M., Orend G., Brennan F., Foxwell B. (2009). Tenascin-C Is an Endogenous Activator of Toll-like Receptor 4 That Is Essential for Maintaining Inflammation in Arthritic Joint Disease. *Nature Medicine, 15*(7), стр. 774–780.

Mishler E. G. . (1981). *Social Contexts of Health, Illness, and Patient Care.* Cambridge University Press.
Mogensen T. H. (2009). Pathogen Recognition and Inflammatory Signaling in Innate Immune Defenses. *Clinical Microbiology Reviews, 22*(2), стр. 240–273.
Nagata M., Izumi Y., Ishikawa E., Kiyotake R., Doi R., Iwai S., Omahdi Z., Yamaji T., Miyamoto T., Bamba T., Yamasaki S. (2017). Intracellular metabolite β-glucosylceramide is an endogenous Mincle ligand possessing immunostimulatory activity. *PNAS, 114*(16), E3285-E3294.
Nakamura K. . (2018). Thermoregulatory behavior and its central circuit mechanism-What thermosensory pathway drives it? *Clinical Calcium, 28*(1), 65–72.
Nakamura K. (2018). Afferent pathways for autonomic and shivering thermoeffectors. *Handb Clin Neurol, 156*, 263–279. doi:10.1016/B978-0-444-63912-7.00016-3.
Pauleau A.-L., Murray P. J. (2003). Role of Nod2 in the Response of Macrophages to Toll-Like Receptor Agonists. *Molecular and Cellular Biology, 23*(21), 7531–7539.
Peisley A., Wu B., Yao H., Walz T., Hur S. (2013). RIG-I forms signaling-competent filaments in an ATP-dependent, ubiquitin-independent manner. *Molecular Cell, 51*(5), 573–583.
Pollard T. D., Earnshaw W. C., Lippincott-Schwartz J., Johnson G. T. (2017). *Cell Biology, 3th Edition.* Philadelphia: Elsevier.
Rantala S, Vuopio-Varkila J, Vuento R, Huhtala H, Syrjänen J. (2009). Predictors of mortality in beta-hemolytic streptococcal bacteremia: a population-based study. *The Journal of Infection., 58*(4), 266–272.
Regan T., Nally K., Carmody R., Houston A., Shanahan F., Macsharry J., Brint E. (2013). Identification of TLR10 as a Key Mediator of the Inflammatory Response to Listeria Monocytogenes in Intestinal Epithelial Cells and Macrophages. *The Journal of Immunology, 191*(12), стр. 6084–6092.
Riddell J. R., Bshara W., Moser M. T., Spernyak J. A., Foster B. A., Gollnick S. O. (2011). Peroxiredoxin 1 Controls Prostate Cancer Growth Through Toll-like Receptor 4-dependent Regulation of Tumor Vasculature. *Cancer Research, 71*(5), стр. 1637–1646.
Roers A., Hiller B., Hornung V. (2016). Recognition of Endogenous Nucleic Acids by the Innate Immune System. *Immunity, 44*(4), 739–754.
Semenza G. L. . (2000). HIF-1: mediator of physiological and pathophysiological responses to hypoxia. *J Appl Physiol, 88*, 1474–1480.
Shi B., Huang Q., Tak P. P., Vervoordeldonk M. J., Huang C.-C., Dorfleutner A., Stehlik C., Pope R. M. (2012). SNAPIN: An Endogenous Toll-like Receptor Ligand in Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis, 71*(8), стр. 1411–1417.
Smith M., García-Martínez E., Pitter M. R. и др. (2018). Trial Watch: Toll-like receptor agonists in cancer immunotherapy. *OncoImmunology, 7*(12), e1511506-e1511506–14.

Stitt J. (2008). *Chapter 59: Regulation of Body Temperature". In Boron WF, Boulpaep, EL (eds.). Medical Physiology: A Cellular and Molecular Approach.* Philadelphia: PA: Elsevier Saunders.

Strasser D., Neumann K., Bergmann H., Marakalala M. J., Guler R., Rojowska A., Hopfner K., Brombacher F., Urlaub H., Baier G., Brown G. D., Leitges M., Rul J. (2012). Syk kinase-coupled C-type lectin receptors engage protein kinase C-δ to elicit Card9 adaptor-mediated innate immunity. *Immunity, 36*(1), 32–42.

Su F., Nguyen N. D., Wang Z., Cai Y., Rogiers P., Vincent J. L. (2005). Fever control in septic shock: beneficial or harmful? *Shock, 23*(6), 516–520.

Suzuki Y., Nakano Y., Mishiro K., Takagi T., Tsuruma K., Nakamura M., Yoshimura S., Shimazawa M., Hara H. (2013). Involvement of Mincle and Syk in the changes to innate immunity after ischemic stroke. *Scientific Reports, 3*, 3177.

Takeda K., Kaisho T., Akira, S. (2003). Toll-like receptors. *Annual Review of Immunology, 21*, 335–376.

Turnera M. D., Nedjaib B., Hursta T., Penningtonc D. J. (2014). Cytokines and chemokines: At the crossroads of cell signalling and inflammatory disease. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — *Molecular Cell Research, 1843*(11), 2563–2582.

Waltenbaugh C., Doan T., Melvold R., Viselli S. (2008). *Immunology. Lippincott's Illustrated reviews.* Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

Warburg O. (1956). On the origin of cancer cells. *Science, 24*(123), 309–314.

Wu B., Hur S. (2015). How RIG-I like receptors activate MAVS. Current *Opinion in Virology, 12*, 91–98.

Wu H., Chen G., Wyburn K. R., Yin J., Bertolino P., Eris J. M., Alexander S. I., Sharland A. F., Chadban S. J. (2007). TLR4 Activation Mediates Kidney ischemia/reperfusion Injury. *The Journal of Clinical Investigation, 117*(10), стр. 2847–2859.

Wu X., Peng S. L. (2006). Toll-like Receptor 9 Signaling Protects Against Murine Lupus. *Arthritis and Rheumatism, 54*(1), стр. 336–42.

Yoneyama M., Kikuchi M., Natsukawa T., Shinobu N., Imaizumi T., Miyagishi M., Taira K., Akira S., Fujita T. (2004). The RNA helicase RIG-I has an essential function in double-stranded RNA-induced innate antiviral responses. *Nature Immunology, 5*(7), 730–737.

Yu L., Wang L., Chen S. (2010). Endogenous Toll- like receptor ligands and their biological significance. *Journal of Cellular and Molecular Medicine, 14*(11), стр. 2592–2603.

Zelenay S., Keller A. M., Whitney P. G., Schrami B. U., Deddouche S., Rogers N. C., Schulz O., Sancho D., Sousa C. R. (2012). The dendritic cell receptor DNGR-1 controls endocytic handling of necrotic cell antigens to favor cross-priming of CTLs in

virus-infected mice. *Journal of Clinical Investigation, 122*(5), 1615–1627.
Zelensky A. N., Gready J. E. (2005). The C-type lectin-like domain superfamily. *The FEBS Journal, 272*(24), 6179–6217.
Zhang X. (2015). Molecular sensors and modulators of thermoreception. *Channels, 9*(2), 73–81.
Zhao Q., Wei Y., Pandol S. J., Li L., Habtezion A. (2018). STING Signaling Promotes Inflammation in Experimental Acute Pancreatitis. *Gastroenterology, 154*(6), 1822–1835.e2.
Адо А. Д. (1985). *Вопросы общей нозологии*. Москва: Медицина.
Давыдовский И. В. (1962). *Проблемы причинности в медицине: Этиология.* Москва: ГИМЛ.
Дондурей Е. А., Осидак Л. В., Суховецкая В. Ф., Головачева Е. Г., Зарубаев В. В., Дриневский В. П., Гладченко Л. Н. (2010). Иммуномодулирующая терапия гриппа и острых респираторных инфекций у детей в условиях стационара. *Вопросы современной педиатрии, 9*(2), 41–49.
Куценко С. А. (2002). *Основы токсикологии.* СПб: Военно-медицинская им. С. М. Кирова.
Литвицкий П. Ф. (2016). Гипоксия. *Вопросы современной педиатрии, 15*(1), 45–58.
Лобзин Ю. В., Марьянович А. Т., Цыган В. Н. (1998). *Терморегуляция и лихорадка.* Москва: Вузовская книга.
Мейл Д., Бростофф Дж., Рот Д. Б., Ройт А. . (2007). *Иммунология.* Москва: «Логосфера».
Пыцкий В. И. (2001). *Причины и условия возникновения заболеваний: Этиология.* Москва: Триада- Х.
Пыцкий В. И., Адрианова Н. В., Артомасова А. В. (1991). *Аллергические заболевания.* Москва: Медицина.
Серов В. В., Пауков В. С. (1995). *Воспаление. Руководство для врачей.* Москва: Медицина.
Симбирцев А. С. (2018). *Цитокины в патогенезе и лечении заболеваний человека.* СПб: Фолиант.
Терещенко С. Ю., Смольникова М. В. (2019). Врожденные дисфункции паттернраспознающих рецепторов в патогенезе инвазивной и рецидивирующей пневмококковой инфекции у детей. *Инфекция и иммунитет, 9*(2), 229–238.
Филатов О. Ю., Кашаева О. В., Бугримов Д. Ю., Климович А. А. (2013). Морфофизиологические принципы иммунологического действия ДНК эукариот. *Российский Иммунологический Журнал, 7*(16), 385–390.
Цыган В. Н.под ред. (2013). *Патофизиология обмена веществ. Учебное пособие.* Санкт Петербург: СпецЛит.