

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

Государственное образовательное учреждение  
высшего профессионального образования  
«Пермский государственный университет»

РОССИЙСКАЯ АКАДЕМИЯ НАУК, УРАЛЬСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ  
Институт иммунологии и физиологии  
Институт экологии и генетики микроорганизмов

***В.А. Черешнев, Ю.И. Шилов, М.В. Черешнева,  
Е.И. Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева***

## **ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ В ПАТОЛОГИИ**

*Рекомендовано Учебно-методическим объединением  
по классическому университетскому образованию  
в качестве учебника для студентов высших учебных заведений,  
обучающихся по направлению 020200 «Биология»  
и биологическим специальностям*

Пермь 2011

УДК 616-092

ББК Р 252

Ч 46

### **Черешнев В.А.**

Ч 46 Экспериментальные модели в патологии: учебник / В.А.Черешнев, Ю.И.Шилов, М.В.Черешнева, Е.И.Самоделкин, Т.В. Гаврилова, Е.Ю. Гусев, И.Л. Гуляева;Перм. гос. ун-т.– Пермь, 2011. – 267 с.: ил.

ISBN 978-5-7944-1438-7

В учебнике изложены современные данные по экспериментальной патологии, необходимые биологам для формирования представлений об общебиологических закономерностях реакции живых систем на повреждение. Рассмотрены проблемы общей патологии, основные патологические процессы и их экспериментальное моделирование, типовые формы патологии системы крови. Заключительный раздел посвящен типовым нарушениям функций иммунной системы при травме (на примере экспериментально-биологической модели проникающего ранения глаза) и подходам к их патогенетической терапии с использованием современных отечественных иммуномодуляторов.

Предназначен для студентов, обучающихся по направлению 020200 БИОЛОГИЯ, также может быть полезен аспирантам и специалистам естественнонаучного профиля.

**УДК 616-092**

**ББК Р 252**

Печатается по решению редакционно-издательского совета  
Пермского государственного университета

Рецензенты: д-р мед. наук, проф. *Б.Я. Сыропятов* (ГОУ ВПО «Пермская государственная фармацевтическая академия» МЗ и СР РФ); д-р мед. наук, проф., засл. деятель науки РФ *Б.Г. Юшков* (Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, г. Екатеринбург)

ISBN 978-5-7944-1438-7

© Черешнев В.А., Шилов Ю.И., Черешнева М.В., Самоделкин Е.И., Гаврилова Т.В., Гусев Е.Ю., Гуляева И.Л., 2011

## ПРЕДИСЛОВИЕ

Значение фундаментальной подготовки современного биолога трудно переоценить. В свете новой концепции высшего профессионального образования, внедряемой в рамках ныне действующего учебного плана, преподавание экспериментальной патологии является одним из важных компонентов подготовки биолога-профессионала.

Хотя основы сравнительной экспериментальной патологии были заложены зоологом И.И. Мечниковым и изучению этих аспектов было уделено значительное внимание отечественными патофизиологами А.А. Богомольцем, Н.Н. Сиротининым и др., общая патология преподается будущим специалистам-биологам недостаточно. Составной частью общей патологии является раздел экспериментальной терапии – важный компонент современных научных исследований, направленных на поиск новых препаратов и подходов в лечении заболеваний как животных, так и человека.

Учебник призван облегчить усвоение теоретических основ общей патологии и помочь студенту разобраться в сложных вопросах общебиологических закономерностей возникновения, развития и исходов патологических процессов и заболеваний, их экспериментального моделирования у животных.

Предлагаемое издание рассматривает проблемы общей нозологии, патологических процессов, типовых форм патологии системы крови и может быть полезным не только для студентов, но и для аспирантов и специалистов естественнонаучного профиля.

В подготовке учебника участвовали не только опытные педагоги вузов России, но и известные ученые научных учреждений РАН, что несомненно важно для формирования у студентов-биологов методологической основы для самостоятельной научно-исследовательской работы в различных областях современной биологии.

При написании отдельных разделов книги авторы использовали результаты собственных научных исследований, поддержанных грантом РФФИ 10-04-96092-р\_урал\_a и Программами Президиума РАН "Молекулярная и клеточная биология" и "Фундаментальные науки – медицине".

## I. ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ПАТОЛОГИЯ КАК НАУКА

**Экспериментальная патология** – это наука, изучающая (преимущественно при помощи экспериментов на животных) общие закономерности возникновения, развития и прекращения болезни и патологических процессов. основополагающие механизмы и общие закономерности, прежде всего функционального характера, на уровне клетки, органов, систем и большого организма в целом, определяющие возникновение и течение болезни, механизмы резистентности, предболезни, выздоровления и исхода болезни, выводятся на основании исследования патологических процессов, состояний и патогенеза различных синдромов и заболеваний. Другими словами, это наука о жизнедеятельности больного организма.

В нашей стране экспериментальная патология сформировалась и развивалась под названием *патофизиология* (от греч. *pathos* – страдание, болезнь, *physis* – природа и *logos* – учение, т.е. дословно учение или наука о природе страдания организма). Патофизиология (как раздел общей патологии) складывалась в основном как экспериментальная наука. Эксперимент, в ходе которого создается модель, предоставляет исследователю неограниченные возможности изучения причин болезни, поскольку есть жесткая связь между действующим причинным фактором и развивающейся патологией, – таким образом, моделирование и есть изучение причины. Модель искусственно конструируется, и в результате исследователь получает возможность создать строго контролируемую совокупность воздействующих на организм факторов, в том числе и патогенных. В практической же медицине изучение причин затруднено из-за обилия и случайности комбинаций действующих факторов (например, злокачественные опухоли).

Эксперимент дает возможность изучения механизмов начальных, самых ранних фаз развития болезни, в обычных условиях скрытых от наблюдения, а ведь именно они являются пусковыми механизмами заболевания. (В начале болезни есть фаза возбуждения с повышением сопротивляемости организма; иногда говорят: "Чувствую себя хорошо – уж не заболел ли?") Эксперимент также представляет неограниченные возможности изучения патогенеза, т.е. самых глубинных, интимных механизмов патологии, он (эксперимент) допускает применение любых приемов, даже травматических, если это действительно необходимо (например, закрытая травма груди). В клинике нельзя нанести вред больному в процессе исследования, и врачи вынуждены применять только безопасные методы.

Можно выделить 6 задач, которые решает общая патология и

соответственно 6 ее разделов.

1. Изучение общих проблем учения о болезни (общая нозология).
2. Изучение общих вопросов причинности в патологии (общая этиология).
3. Изучение общих механизмов возникновения, развития и прекращения болезней и патологических процессов (общий патогенез).
4. Изучение типовых патологических процессов, составляющих фундамент болезни (типичные патологические процессы).
5. Изучение общих типовых закономерностей нарушения и восстановления деятельности отдельных физиологических систем и органов, а также их недостаточности (частная патофизиология).
6. Обоснование новых методов лечения, предполагающих воздействие на причины и механизмы развития болезни на основе знаний этиологии и патогенеза (этиотропная и патогенетическая терапия).

Таким образом, патофизиология – наука методологическая: с одной стороны, она представляет специалисту знания о наиболее общих законах развития болезни, с другой – на основе этих знаний позволяет найти верное решение проблем, возникающих в сложных ситуациях.

Патофизиология обеспечивает взаимосвязь биологических дисциплин с медицинскими, фармацевтическими и ветеринарными науками. Основой патофизиологии как науки являются биология, нормальная физиология, биохимия. Патофизиология связана также и с морфологическими дисциплинами (анатомией, гистологией, патанатомией), так как изучение функции в отрыве от структуры клетки невозможно. Тесная связь с нормальной физиологией не означает тождества. Разнообразие нарушений жизнедеятельности клеток, органов, организма в целом в патологии все же не имеет прообраза этих нарушений в здоровом организме. В зависимости от причины, вызвавшей заболевание, от реактивности организма и влияния внешней среды в организме создаются самые различные комбинации нарушений его функций и реактивных изменений. При болезнях многие изменения обусловлены выработанными в процессе эволюции и закрепленными наследственностью формами реагирования на повреждающие воздействия клеточных элементов, органов, физиологических систем в условиях патологии.

### **Патофизиология как учебная дисциплина**

Знание общих законов развития болезни, общих принципов

управления болезнью, владение правильной методологией анализа болезни и патологических процессов вооружает специалиста-практика методом достижения истины кратчайшим путем и простыми способами, позволяющими быстро и экономично произвести анализ исследуемой патологии; т.е. патофизиология является методологией. Будущие специалисты не только знакомятся с методами исследования в эксперименте, но и развивают умение осмысливать наблюдаемые факты и явления. Биологу знание основ общей патологии необходимо для правильной научной трактовки наблюдаемых им изменений не только у позвоночных, но и у беспозвоночных животных, растений и даже одноклеточных организмов. Каждая болезнь состоит из небольшого количества патологических процессов (их около 20), которые имеют общие законы развития, поэтому думающий специалист может грамотно анализировать любое заболевание, а частные детали уже не вызывают у него особого затруднения (лихорадка, воспаление всегда развиваются по одним законам, переплетаются, образуют различные комбинации).

### **История патофизиологии как науки**

Основателем патологической физиологии является французский ученый Клод Бернар (1813–1878), который сформулировал основные понятия патофизиологии и ввел в научный обиход эксперимент на животных; он также обнаружил дезаминирующую функцию печени – образование мочевины из аммиака – и, что наиболее важно, сформулировал понятие о гомеостазе как постоянстве показателей внутренней среды организма.

В России преподавание патофизиологии началось в XVIII в. с введения отдельных элементов общей патологии в учебные курсы госпитальных и медицинских школ таких, например, преподавателей, как А.М. Шумлянский (1748–1795) – заведующий кафедрой терапии, акушерства и патологической анатомии в Московской госпитальной школе, и М.М. Тереховский (1740–1790) – преподаватель фармакологии, патологии и практической медицины в Кронштадском морском госпитале. Профессор Московского университета А.М. Филомафитский (1807–1849), руководитель кафедры физиологии и общей патологии, впервые в России произвел ряд патофизиологических экспериментов (например, удаление почек, перевязку мочеточников у животных), также он изучал вопросы переливания крови, действие наркотических веществ на организм животного.

В трех разных университетах – Казанском, Московском и Киевском – почти одновременно был совершен поворот общей патологии

В.В. Пашутин



А.Б. Фохт



В.В. Подвысоцкий



от морфологии к физиологии, который был связан с именами В.В. Пашутина (1845–1901), А.Б. Фохта (1848–1930) и В.В. Подвысоцкого (1857–1913). Пройдя разный жизненный путь, они практически в одно и то же время в корне изменили содержание предмета.

Первая в мире кафедра общей и экспериментальной патологии была создана в 1874 г. Виктором Васильевичем Пашутиным в Казанском университете. В 1879 г. он организовал кафедру в Медико-хирургической академии в Петербурге, где в основном и создавалась его научная школа. Будучи учеником И.М. Сеченова и С.П. Боткина, Пашутин развивал идеи нервизма, написал первое оригинальное руководство по патофизиологии. Особенно много он занимался проблемами обмена веществ, газо- и теплообмена.

Александр Богданович Фохт посвятил себя исследованиям патологической физиологии сердечно-сосудистой системы, успешно сочетая исследования в области экспериментальной патологии, патоморфологии и клинической патофизиологии. В 1875–1880 гг. он занимался в Лейпцигском институте общей патологии у Ю. Конгейма. В 1891 г. организовал и возглавил Институт общей и экспериментальной патологии Московского университета. Он является основоположником клинико-экспериментального подхода в научных исследованиях и преподавании общей патологии.

В центре научных интересов Владимира Валерьяновича Подвысоцкого были проблемы воспаления, опухолевого роста, иммунологии. Он впервые в 1905 г. сформулировал концепцию о вирусной этиологии злокачественных опухолей. С этого же года он по приглашению принца А.П. Ольденбургского занял пост директора Института экспериментальной медицины в С.-Петербурге.

Массовое открытие кафедр патофизиологии по стране началось с 1925 г. по инициативе И.П. Павлова и А.А. Богомольца. В 30-е гг. был открыт экспериментальный центр патофизиологии – Институт общей патологии и патологической физиологии (руководитель – академик Георгий Владимирович Крыжановский).

В Перми в 1916 г. при государственном университете было открыто медицинское отделение, потом медицинский факультет, который впоследствии преобразовался в медицинский институт, где в 1930 г. была открыта кафедра патофизиологии. Кафедрой заведовали проф. Абрам Маркович Чарный (1930–1933), проф. Рафаил Иванович Гаврилов (1934–1945), доц. Петр Иванович Щеголев (1946–1948), проф. Георгий Владимирович Пешковский (1948–1956), доц. Юлия Александровна Андриановская (1956–1958), проф. Ростислав Борисович Цынкаловский (1958–1972), проф. Александр Иванович Плаксин (1972–1973), проф. Виктор Николаевич Каплин (1973–1997), проф. Иван Федорович Елькин (с 1997 г. – по настоящее время). Кафедра общей патологии есть и в Пермской государственной фармацевтической академии (зав. – проф. Борис Яковлевич Сыропятов). В Перм-



ском государственном университете самостоятельный курс экспериментальной патологии преподается с 1994 г. на кафедре микробиологии и иммунологии (зав. – академик РАН и РАМН, профессор Валерий Александрович Черешнев).

## II. ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ

**Общая нозология** – общее учение о болезни, важнейшими элементами которого являются повреждение (подробно о нем поговорим позднее), реакции на него, патологический процесс, патологическое состояние.

*Реакция на повреждение* – это явление противодействия организма, направленное на устранение повреждения и восстановление исходного состояния. Между повреждением и реакцией на него существует определенное соответствие: при относительно слабом повреждении уровень реакции соответствует уровню повреждения или превосходит его. При сильном повреждении уровень реакции может быть ниже. Биолог судит об уровне повреждения не по самому повреждению, а по реакции на него. Хорошо, когда уровень реакции достаточен для устранения повреждения – в противном случае необходимо ее усилить.

### *Виды реакций*

1. Защитно-приспособительные (кашель, чихание, рвота), изначально генетически обусловленные и формирующиеся на основе физиологических реакций (повышение артериального давления, температуры тела). Они осуществляют приспособление к повреждению.

2. Патологические, являющиеся по своему механизму также защитно-приспособительными, но вследствие необычного количества или качества приводящие к возникновению вторичного повреждения (перегревание, сдавление тканей экссудатом). Существуют два критерия, которые отличают патологические реакции от защитно-приспособительных: наличие или отсутствие вторичного повреждения и отсутствие необходимости организму или ее наличие.

3. Адаптивные, длительно действующие в организме изменения, возникающие в условиях изменившегося существования организма.

*Патологический процесс* как следующий элемент болезни обязательно включает в себя сочетание явлений повреждения, защитно-приспособительных и патологических реакций. Типовой патологический процесс – это закономерное (генетически закрепленное, устойчивое) сочетание составляющих его элементов при всегда одинаковом,

строго последовательном их включении независимо от места локализации процесса и его вида. Динамичность и фазность являются его характерными чертами.

*Патологическое состояние* представляет собой очень медленно развивающийся патологический процесс или его последствия. Оно рассматривается как процесс без движения и обычно лежит в основе инвалидности.

*Болезнь* – это более сложное явление. Патологический процесс по структуре близок к понятию "болезнь", включает те же составные части, но это не одно и то же. С одной стороны, один и тот же патологический процесс может являться компонентом разных болезней, сохраняя при этом свои существенные черты (например, воспаление, лихорадка, тромбоз, гипоксия). Число болезней (нозологических форм) во много раз превышает число патологических процессов. С другой стороны, болезнь не является простой суммой патологических процессов, лишь единство и взаимосвязь всех компонентов дают болезни ее конкретное содержание и нозологическую определенность. В табл. 1 представлены общебиологические признаки отличия здоровья и болезни. При анализе заболевания необходимо оценивать эти 3 критерия. Помимо биологических показателей следует также учитывать показатели приспособляемости организма к внешней среде.

Болезнь – это сложное явление, которое состоит из ряда основных элементов, важнейшими из которых являются нарушение гомеостаза и взаимодействия организма с внешней средой. В ней всегда есть две стороны: повреждение и реакция на него.

Болезнь – процесс противоречивый. Известно, что после многих перенесенных заболеваний нередко повышается резистентность организма к ряду патогенных факторов, хотя так происходит не всегда: болезнь может привести к инвалидности, снижению резистентности организма и даже смерти. Поэтому необходим диалектический анализ различных процессов патогенеза. Так, вторичная альтерация, возникающая при расплавлении тканей вокруг инородного тела протектолитическими ферментами гноя, имеет как разрушительное, так и определенное приспособительное значение как способ, с помощью которого организм может отторгнуть инородное тело. Или, например, венозная гиперемия имеет также определенное приспособительное значение, так как при этом стимулируется размножение клеток соединительной ткани, что важно при обширных дефектах тканей. С другой стороны, артериальная гиперемия при воспалении оболочек и ткани мозга может создать угрозу кровоизлияния. При незавершенном фагоцитозе лейкоциты, содержащие возбудителей инфекции, могут перенести их из зараженных

**Общебиологические признаки отличия здоровья и болезни**

Здоровье	Болезнь
Структурная целостность и функциональная полноценность организма, нервных центров и их оптимальное функционирование	Наличие ряда патологических процессов с нарушением структуры и функции органа, их комбинация
Гомеостаз – постоянство показателей внутренней среды, способность сохранять это постоянство при изменении условий существования, оптимальный уровень реагирования на воздействие внешних факторов и использование при этом самых экономичных средств	Нарушение гомеостаза, хотя бы частичное
Равновесие организма с внешней средой, независимость от нее, оптимальная его биологическая и социальная активность	Нарушение приспособления организма к изменяющимся условиям среды со снижением биологической и социальной активности

участков в другие ткани.

При болезни имеет место изменение ряда гомеостатических показателей, которые в здоровом организме удерживаются очень жестко (например, рН), так как их сдвиг может привести к гибели, хотя основная масса показателей может в определенной степени колебаться (например, температура тела, биохимический или клеточный состав крови). В принципе, гомеостаз – это максимальная экономичность функционирования организма, возможность более полноценного приспособления к изменяющимся условиям внешней среды. О пользе гомеостаза свидетельствует такой пример: ребенок в утробе матери испытывает минимальную степень влияния окружающей среды за счет гомеостаза организма матери. Сохранность гомеостатической регуляции – признак здорового организма. Утрачивая ее, организм теряет обычные механизмы приспособления к внешней среде, которое будет неполноценным (например, ребенок с лихорадкой более, чем здоровый, чувствителен к воздействию гипоксии).

Представление о болезни связано с качественно отличающейся от здоровья формой существования организма. Но в то же время эти состояния находятся в тесном единстве, так как состояния здоровья и болезни представляют хотя и различные, но неразрывно связанные между собой формы проявления жизни. Особенности биологической природы человека, в отличие от животных, обусловлены его развитием как общественного существа. И социальные факторы имеют часто решающее значение для возникновения заболевания у человека. Это отличает его реакции на различные патогенные влияния от реакций даже высших животных. Поэтому патогенез и симптоматика болезней человека не могут быть воспроизведены в полной мере на животных.

Особенности регуляции функций организма при болезни заключаются в том, что физиологические показатели на длительное время выходят за гомеостатические границы – на более высокий или низкий уровень. Регуляция функций при болезни, конечно, есть, но не гомеостатическая. Когда показатели гомеостаза резко изменяются, необходимо срочное вмешательство, иначе наступит смерть. При болезни функции регулируются по типу аварийного регулирования, что позволяет сохранить жизнь или ткани от гибели, но приводит к ухудшению приспособительных реакций организма как целого. Однако это единственный вариант сохранения жизни в данных условиях. При болезни сохраняются те же нормы функциональной деятельности, что и в здоровом организме, никаких новых функций организм не приобретает, изменяются только качественные показатели, что оправдывает название нашей науки – патофизиология. И.П. Павлов утверждал: "В больном организме есть физиология". Происходит переход физиологической регуляции на новые количественные уровни. В условиях патологии задача регуляции функций организма заключается в том, чтобы обеспечить ему оптимальные физиологические условия существования в данной среде.

Основные зоны регуляции функций организма при болезни иллюстрируются представленной ниже схемой.

3 – смертельная зона изменения показателей
2 – повреждение (по механизму обратной связи)
<b>1 – ЗОНА ГОМЕОСТАТИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ</b>
2 – повреждение (по механизму обратной связи)
3 – границы показателей, не совместимые с жизнью

Таким образом, регуляция функций организма при болезни

характеризуется следующими особенностями.

Во-первых, происходит выход показателей за пределы гомеостатических, но, приближаясь к границам, опасным для жизни, показатели не выходят за их уровень за счет включения защитно-приспособительных реакций, что и обеспечивает адаптацию к повреждению.

Во-вторых, нарушается способность организма к гомеостатической регуляции, но сохраняется способность к выживанию. Способ регуляции, позволяющий сохранить жизнь ценой снижения приспособляемости к внешней среде, называется аварийным регулированием. Включаются новые связи, организм жертвует частью во имя сохранения целого (например, перераспределение крови, шунтирование кровотока, тахикардия, одышка, запредельное торможение центральной нервной системы).

В-третьих, аварийное регулирование, неэкономичное для организма, истощает его энергетические и пластические ресурсы, но это единственный способ выживания.

### **III. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ ЭКСПЕРИМЕНТ**

Предмет экспериментальной патологии – больной организм, а метод – патофизиологический эксперимент, позволяющий воспроизвести на животных модели болезней и патологических процессов и, используя эти модели, решать задачи общей патологии.

Моделируя типовые патологические процессы и отдельные болезни в опытах на лабораторных и сельскохозяйственных животных, можно выявить закономерности развития той или иной патологии начиная с момента взаимодействия этиологического фактора с организмом до исхода. С помощью эксперимента можно установить взаимосвязи между повреждением и функциональным состоянием различных органов, систем и организма в целом.

Важным является сравнительно-патологический подход к экспериментальному моделированию. Он заключается в сравнительном исследовании патологических процессов и болезней в филогенетическом плане, начиная с прокариотов, растений, одноклеточных и беспозвоночных животных и заканчивая высокоорганизованными животными и человеком. Такие исследования были впервые предприняты в конце XIX – начале XX вв. И.И. Мечниковым и остаются актуальными до настоящего времени.

Для изучения разнообразных нарушений в организме при проведении патофизиологического эксперимента используются физиче-

ские, химические, физико-химические, биохимические, молекулярно-биологические, генетические, гематологические, иммунологические, морфологические и другие современные методы биологии. Из инструментальных методов широко применяются те, которые позволяют регистрировать многие функции организма животного без оперативных вмешательств, в частности электрокардиография, энцефалография, электрогастрография, радиотелеметрия, тепловидение, ультразвуковое обследование. Важное значение имеет непосредственное наблюдение за больным животным, позволяющее сделать выводы о функциональных изменениях органов и систем его организма. Эти методы применяются в различных науках. Однако в данном случае они используются в экспериментальных моделях патологических реакций, процессов и болезней для изучения причин и механизмов их развития.

Эксперимент воспроизводит патологические процессы, позволяет анализировать отдельные их элементы, формы связи между многообразными функциями различных органов и систем больного организма, а также между ним и окружающей средой. Смысл патофизиологического эксперимента заключается в том, чтобы вызвать болезнь у животного, изучить ее и использовать полученные данные в практике. Существенно также и то, что при его проведении известны и обстановка, и действующие факторы, влияющие на организм, поэтому экспериментальный метод широко применяется в патофизиологии.

### **Требования, предъявляемые к эксперименту**

1. Наличие точной цели.
2. Правильный выбор животного (анафилактический шок и аллергия лучше всего воспроизводятся на морских свинках; рак кишечника – на крысах; рак молочной железы – на собаках; атеросклероз – на свиньях).
3. Адекватный выбор методики проведения эксперимента.
4. Правильный выбор оснащения.
5. Умение наблюдать, фиксировать полученные данные.
6. Умение делать правильные выводы и интерпретировать их.

По продолжительности проведения выделяют острый и хронический патофизиологический эксперимент. На практике используются различные виды острого (вивисекция, травматический шок, стресс, гипоксия) и хронического (метод условных рефлексов, вживление электродов в ткани, создание фистул) эксперимента.

Независимо от продолжительности эксперимент имеет общую структуру и состоит из трех основных фаз:

- 1) исследование исходного фона, т.е. изучение исходного со-

стояния физиологических показателей (например, определение общего числа лейкоцитов);

2) получение модели болезни, исследование ее патогенеза и механизмов;

3) проведение этиотропной и патогенетической терапии, т.е. воздействие на этиологический фактор и патогенез.

В связи с тем что не всегда возможно исследование исходного фона (например, при исследовании внутренних органов экспериментального животного), вместо него изучают те же самые показатели в контрольной группе экспериментальных животных того же вида, пола, линии, возраста, содержащихся в тех же условиях. С учетом сезонных и суточных ритмов исследование у животных контрольной группы проводят в тот же самый период времени и одновременно с животными опытных групп.

Начиная с 40-х гг. XX в. в экспериментальной патологии широко используются модели патологических процессов на линейных животных. Инбредные линии мышей, крыс, морских свинок, кроликов, собак и других животных получают методом близкородственного скрещивания (братья с сестрами) на протяжении десятков и сотен поколений. В результате инбридинга все животные внутри данной линии полностью генетически идентичны. Наибольшее количество линий получено для мышей и крыс в связи с малой продолжительностью беременности у этих животных и большим количеством детенышей в помете. Некоторые инбредные линии экспериментальных животных имеют генетические дефекты, приводящие к спонтанному развитию определенных заболеваний. В качестве одного из примеров можно привести крыс линии НИСАГ (линия получена в Институте цитологии и генетики СО РАН), у которых развивается наследственная индуцированная стрессом артериальная гипертензия. Животных этой линии можно использовать в качестве экспериментальной модели артериальной гипертензии. Другим примером являются куры линии Obese (тучные), у которых спонтанно развивается аутоиммунный тиреоидит, являющийся экспериментальной моделью болезни Хашимото человека. У мышей линии NZB спонтанно развивается аутоиммунная гемолитическая анемия, а у самок мышей (NZB×NZW) $F_1$  – системная красная волчанка. С конца 80-х гг. XX в. в экспериментальной патологии широко используются трансгенные и нокаутированные (англ. knock-out) по отдельным генам животные. Трансгенное животное – это животное, в геном которого искусственно введен посторонний ген (например, в геном мыши введен конкретный ген, имеющийся только у человека). Генетический нокаут – это метод получения животных с целенаправ-

ленным разрушением строго определенных генов. Иногда последствия нокаута определенных генов неожиданны для исследователя и позволяют по-новому оценить биологическую роль тех или иных генов. Например, у мышей с нокаутом генов лимфотоксина- $\alpha$  и  $\beta$  полностью отсутствуют лимфатические узлы и пейеровы бляшки, а также зародышевые центры в периферических органах иммунной системы вследствие дефекта фолликулярных дендритных клеток.

Эксперимент имеет законное право на существование, так как далеко не все патологические процессы можно изучить на человеке.

Однако у экспериментального метода есть недостатки, к тому же проведение его сопряжено с рядом трудностей.

1. Сложен выбор животного для экспериментального исследования (по ряду характеристик ближе всего к человеку свинья, а не обезьяна).

2. Не все болезни моделируются на животных (например, психические, кожные, венерические).

3. Труден перенос экспериментальных данных в практику – нужна коррекция, поскольку получаемые в эксперименте данные не всегда можно экстраполировать, т.е. переносить на другой биологический вид.

4. Трудно создать модель болезни человека в чистом виде. К тому же, изучая болезни человека на животных, нужно изучить болезни самих животных для их блага.

5. Этические нормы (не навреди) вступают в определенный конфликт с научными целями: эксперимент не должен допускать жестоких мучений животных (при травмах, например, нужен наркоз или местное обезболивание, но в таком случае достигается не вполне адекватная патология).

#### IV. ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ

**Общая этиология** – общее учение о причинности в патологии.

**Причина болезни** – это взаимодействие организма с этиологическим фактором в конкретных условиях, выступающее как начальный пусковой механизм болезни. При рассмотрении этиологии болезней возникают трудности, связанные с тем, что на организм одновременно или последовательно могут действовать многие болезнетворные факторы (холод, микробы, недоброкачественная пища, эмоциональные острые или хронические перегрузки, ультрафиолетовое облучение), каждый из которых способен вызвать повреждение, и поэтому очень



сложно определить, какой же из них является истинной причиной той или иной патологии. Так, например, в 20-е годы прошлого столетия 12-летний мальчик нарвал яблок в частном саду, где его увидел хозяин. Уже перелезая через забор, мальчик получил удар палкой, свалился с забора и умер. Какова причина смерти? Страх, травма, боль, капельное (маленькое) сердце, перегрузка? Вскрытие констатировало смерть от острой сердечной недостаточности из-за капельного сердца, а все остальное – это условия.

В зависимости от того, как решается вопрос о причинах и условиях возникновения патологии, выделяют следующие методологические подходы.

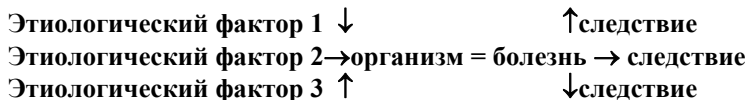
1. Монокаузализм (*monos* – один, *causa* – причина). Сторонники этого подхода считают, что для возникновения заболевания достаточно воздействия всего лишь одного болезнетворного специфического фактора, который полностью определяет картину болезни. Например, именно микобактерии туберкулеза, как этиологический фактор, полностью определяют всю специфику туберкулезной инфекции. Этот подход сформировался благодаря успехам микробиологии по идентификации отдельных возбудителей конкретных болезней и затем был экстраполирован на другие, в том числе неинфекционные заболевания. Однако действия только одного этиологического фактора без соответствующих условий для развития заболевания недостаточно. Например, для развития туберкулезной инфекции помимо поступления микобактерий в организм необходимо действие целого ряда условий (плохие социальные условия жизни, недостаточность питания, стрессорные воздействия, а также другие факторы, приводящие к снижению резистентности организма). Другой пример известен из классических исследований Луи Пастера, который, охлаждая кур, добился заражения их холерным вибрионом, хотя куры обычно холерой не болеют.

2. Кондиционализм (*conditio* – условие). Возник в противовес монокаузализму. Согласно кондиционализму болезнь возникает в условиях действия многих равнозначных факторов, сочетание которых и следует считать причиной заболевания; т.е. этот подход не выделяет специфического ведущего фактора, а видит только их сочетание.

3. Методология анализа факторов риска болезни. Эта концепция выступает как вариант кондиционализма: каждый из факторов получает свое количественное выражение в соответствии с тем, какова его роль в происхождении болезни. В результате анализа большого числа случаев одного конкретного заболевания выясняется относительная частота воздействия определенных факторов на возникновение и развитие болезни: например, роль в возникновении атеросклероза

за эмоционального хронического стресса, несбалансированного питания, курения, гиподинамии, ожирения. Это тоже кондициональный подход, ибо он не предполагает необходимости определения конкретного этиологического фактора болезни.

4. Полиэтиологизм. Специфические формы болезни – согласно этому подходу – могут быть вызваны разными специфическими факторами, что представлено на схеме.



Так, например, опухоль могут вызывать лучевое воздействие, химические канцерогены, биологические агенты. Опухоль – процесс вообще, процесс, который не имеет специфичности, внешние проявления которого одинаковы при любой опухоли; он (процесс) полиэтиологичен, но у каждого конкретного лица – это болезнь. Как считают стоматологи, кариес вызывается различными причинами, по сути же, его вызывает стрептококк, а все остальное снижает резистентность организма и способствует взаимодействию стрептококка с организмом. И эти условия могут действовать раньше этиологического фактора.

5. Диалектический материализм подразумевает, что болезнь возникает вследствие воздействия многих факторов, среди которых выделяют главный, причинный (или этиологический) фактор и условия.

Характерные свойства причинного фактора:

- 1) необходимость;
- 2) способность вызывать возникновение нового явления – следствия;
- 3) способность придавать болезни специфические черты, причем в большей степени именно начальному повреждению.

Следовательно, причина возникновения заболевания – это диалектический процесс взаимодействия конкретного этиологического фактора с организмом в определенных условиях. Условия сами по себе не определяют специфичности болезни, но их действие необходимо для возникновения специфического причинного взаимодействия (см. схему).



Выделяют условия внешние (например, социальные факторы) и внутренние (например, наследственная предрасположенность); способствующие (например, высокая лабильность нервной системы условие развития невроза) и препятствующие возникновению болезни (например, воспаление препятствует развитию опухолей); достаточные и модифицирующие.

Достаточные условия – это те, без которых этиологический фактор не вызовет патологии. Эти факторы количественно определяют взаимодействие причинного фактора с организмом, облегчают это взаимодействие или наоборот, препятствуют ему, но лишены главного признака этиологического фактора – специфичности.

Таким образом, **общая этиология** – это учение о причинах и условиях возникновения болезни; в более узком смысле термином *этиология* обозначают причину возникновения болезни или патологического процесса. Вопрос о том, почему заболел человек, остается в патологии главным с древнейших времен.

## V. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ПОВРЕЖДЕНИЯ

Важнейшие **составные элементы болезни** – повреждение, реакция, патологический процесс. Есть такое выражение: "Болезнь – это жизнь поврежденного организма". В основе любой патологии лежит повреждение и реакция на это повреждение.

**Повреждением** называется нарушение гомеостаза, вызванное действием этиологического фактора в определенных условиях. Это могут быть нарушения *морфологического* гомеостаза – нарушение анатомической целостности тканей и органов, повлекшее за собой нарушение их функции; *нарушение биохимического* гомеостаза – патологические отклонения содержания в организме различных веществ в виде избытка или недостатка (например, гипергликемия – диабет – диабетическая кома; гипогликемия – гипогликемическая кома); нарушение *функционального* гомеостаза – патологические отклонения функций различных органов и систем в виде повышения или понижения показателей их деятельности (например, повышение артериального давления – гипертония, снижение его при шоке и коллапсе – гипотензия).

Выделяют следующие виды повреждения (табл. 2).

Повреждение может быть *первичным*, т.е. вызванным непосредственным действием этиологического фактора – ожог (термический, химический, вызванный кислотами и щелочами), казеозный некроз, вызванный микобактериями туберкулеза и т.д. Характер первичного повреждения определяется природой этиологического фактора.

## Классификация повреждения

Критерий, лежащий в основе	Виды повреждения
Связь с этиологическим фактором	Первичное Вторичное
Специфичность	Специфическое Неспецифическое
Характер течения патологического процесса	Острое Хроническое
Обратимость	Обратимое Необратимое

*Вторичное* повреждение является следствием избыточной или извращенной, неадекватной реакции на первичное повреждение.

Специфичность повреждения определяется этиологическим фактором. Характер *неспецифического* повреждения не зависит от природы этиологического фактора.

Для механического повреждения *специфическим* будет нарушение целостности структуры ткани, клеток, межклеточных образований в виде сдавления, размозжения, ушиба, растяжения, разрыва, перелома или ранения. Для термического повреждения при ожоге специфическим его выражением будет коагуляция и денатурация белково-липидных структур клеток, тканей и органов. При радиационном поражении специфическим является образование свободных радикалов в поврежденных клетках и вызываемое ими повреждение ДНК, что приводит к гибели клеток преимущественно быстрорегенерирующих тканей и органов (органы кроветворения и желудочно-кишечного тракта). При химическом повреждении – токсическом воздействии – специфическими могут быть необратимые повреждения клеток и их гибель вследствие торможения или ингибирования отдельных клеточных ферментов или групп ферментов. Например, отравление цианидами вызывает подавление активности цитохромоксидазы. Отравление нервными ядами и фосфорорганическими соединениями ведет к ингибированию холинэстеразы. Отравление флоридзином приводит к торможению процессов фосфорилирования глюкозы гексокиназой в эпителии почечных канальцев. Гемолитические яды – фенилгидразин,

змеиный яд, мышьяк, токсины гемолитического стрептококка – вызывают разрушение оболочки эритроцитов и их гемолиз. Специфическое биологическое повреждение характерно для многих инфекций, что связано со свойствами возбудителя как биологического вида, либо со специфическим действием его продуктов, в частности токсинов. Например, повреждение клеток центральной нервной системы вирусом клещевого энцефалита; разобщение окислительного фосфорилирования и тканевого дыхания в митохондриях миокарда и других тканей дифтерийным токсином; повреждение CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов вирусом иммунодефицита человека при СПИД, так как этот вирус проникает в клетку при участии мембранной молекулы CD4.

Примером неспецифического повреждения может служить ацидоз или сдвиг кислотно-щелочного равновесия в кислую сторону, который вызывается разными факторами (недостаточное парциальное давление кислорода, нарушение кровообращения, нарушение углеводного и липидного обмена и др.). Другими примерами являются повышение осмотического давления в клетке, накопление воды в свободном состоянии – вакуолизация, изменение коллоидного состава протоплазмы.

*Острое* повреждение – это результат мгновенных изменений гомеостаза при действии мощных повреждающих факторов. Например, остро развивающаяся ишемия клетки сопровождается резким снижением количества макроэргических соединений, нарушением перекисного окисления липидов, снижением мембранного потенциала и гибелью клетки. Примером *хронического* повреждения является медленно развивающаяся ишемия клетки, которая характеризуется накоплением липидов из-за снижения их перекисного окисления и отложением пигментов (например, пигмента старения клетки – липофусцина, который постепенно накапливается и определяет продолжительность жизни клетки).

По обратимости изменений различают *обратимое* повреждение – некробиоз и паранекроз и *необратимое* – некроз. Острое набухание клетки обратимо, когда при прекращении ишемии исчезают признаки набухания. Необратимое острое набухание сопровождается снижением концентрации макроэргических соединений и приводит к гибели клетки из-за неспособности продолжать жизнь. Смерть сопровождается некрозом клетки, необратимыми изменениями клеточных структур в результате аутолиза белков, углеводов, липидов ферментами лизосом – гидролазами. Гибель клетки может наступить и без некроза, обязательно сопровождающегося повреждением мембран, – в результате генетически запрограммированного процесса – апоптоза.

Последний характеризуется фрагментацией ДНК, которая запускается при участии ферментов – каспаз.

Исходом повреждения в зависимости от степени его первоначальной выраженности, характера защитно-приспособительных и патологических реакций, развивающихся в ответ на него, может быть полное восстановление, неполное восстановление и гибель клетки, ткани, органа, организма.

### Уровни повреждения

Для современной биологической науки характерно познание сущности патологии с точки зрения возникновения повреждения на следующих шести уровнях: молекулярном, клеточном, тканевом, органном, уровне функциональных систем, организменном.

#### *1 уровень – молекулярный*

Повреждение молекул белков (под действием ультрафиолетового излучения, специфических ядов) проявляется в нарушении их пространственной (вторичной, третичной и четвертичной) структуры. В результате молекулы приобретают новую конформацию, что приводит к нарушению функций, выполняемых конкретными белками (пластической, каталитической, транспортной, регуляторной, дыхательной, защитной и др.). Нарушение активности ферментов проявляется в их ингибировании или патологической активации. Особенно опасна активация гидролаз лизосом.

Помимо белков нарушается структура и других макромолекул. Может развиваться фрагментация ДНК с последующим ее полным гидролизом. Происходит гидролиз компонентов межклеточного матрикса, включая гетерополисахариды соединительной и опорных тканей.

Характерным проявлением повреждения является усиление процессов свободнорадикального окисления, ведущего к повышению перекисного окисления липидов клеточных мембран, повреждению нуклеиновых кислот и других макромолекулярных компонентов клетки. Ведущую роль играет образование активных форм кислорода, обладающих свойствами свободных радикалов, в частности супероксиданиона, гидроксид-радикала, перекиси водорода, а также активных форм галогенов и оксида азота.

В механизмах повреждения на молекулярном уровне большую роль играют **медиаторы повреждения**: биогенные амины (гистамин, серотонин), катехоламины (адреналин, норадреналин, дофамин), ацетилхолин, продукты обмена арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены, тромбоксан A<sub>2</sub>), кинины, активированные факторы свер-

тывающей системы крови и системы комплемента и др. Важную роль играет фактор активации тромбоцитов, который вызывает агрегацию тромбоцитов и образование в сосудах тромбов.

Система простагландинов играет важную роль в реакциях повреждения. При воспалении и аллергии простагландин  $E_2$  вызывает расширение кровеносных сосудов и увеличение их проницаемости; усиливает болевой эффект, вызываемый гистамином и брадикинином; подавляет эффекторные функции фагоцитов и фагоцитоз в поздней стадии повреждения; угнетает активацию, пролиферацию и дифференцировку Т- и В-лимфоцитов при развитии иммунного ответа.

Гистамин находится во всех органах и тканях, особенно много его в тучных клетках и базофилах. Он освобождается при повреждении и повышает проницаемость клеточных мембран, вызывает расширение сосудов микроциркуляторного русла и увеличивает их проницаемость за счет активации  $H_1$ -рецепторов и сокращения эндотелиальных клеток посткапиллярных венул, что приводит к развитию отека, через  $H_2$ -рецепторы повышает выделение желудочного сока.

Серотонина много в тучных клетках, тромбоцитах, селезенке, нервной ткани. При повреждении клеток он освобождается и регулирует давление в микроциркуляторном русле, вызывая констрикцию собирательных венул, увеличивает проницаемость посткапиллярных венул, регулирует проведение возбуждения в центральной нервной системе и процессы проницаемости клеточных мембран.

Брадикинин – важный фактор регуляции проницаемости – образуется из сывороточного  $\alpha_2$ -глобулина. Этот медиатор расширяет сосуды микроциркуляторного русла, увеличивает проницаемость посткапиллярных венул, вызывает образование щелей между эндотелиальными клетками, является самым мощным медиатором боли.

#### *Уровень – клеточный*

На этом уровне рассматривается повреждение составных частей клетки, особенно ее наружной мембраны, лизосом, митохондрий, ядра.

Повреждение клеточных мембран является наиболее ранним проявлением повреждения клетки, которое может закончиться ее гибелью. Клеточная мембрана – это слой фосфолипидов, в которые встроены белковые молекулы, липо- и гликопротеиды. Белковые молекулы выполняют 3 функции: ферментативную, насосную, или транспортную, и рецепторную. Упаковка компонентов мембранных структур осуществляется за счет гидрофобных связей. При повреждении мембраны прежде всего повышается ее проницаемость, что приводит к нарушению неравновесного состояния клетки по отношению к

окружающей среде, а при обширном повреждении – даже к ее гибели вследствие осмотического шока и цитолиза. Ранними проявлениями повреждения мембраны являются снижение ферментативной активности; нарушение электропроводимости и ее заряда. Все это ведет к нарушению ионного гомеостаза, в клетке накапливаются ионы натрия и вода, вне клетки –  $K^+$ ,  $Mg^{2+}$ . Возникает угроза лизиса клетки. Гипергидратация клеток приводит к развитию отека, набуханию и увеличению объема клеток, что сопровождается микроразрывами цитолеммы и мембран органоидов.

Лизосомы содержат приблизительно 40 гидролитических ферментов, расщепляющих пептидные, гликозидные, сложноэфирные, фосфорнодифирные и другие связи белков, поли- и олигосахаридов, липидов, фосфолипидов, нуклеиновых кислот. Лизосомы выполняют функцию своеобразной внутриклеточной пищеварительной системы, превращающей биополимеры в мономеры, которые затем используются клеткой либо для извлечения энергии, либо для построения своих собственных макромолекул. В некоторых клетках лизосомы выполняют специализированные функции. Например, в фагоцитирующих клетках они участвуют в образовании фаголизосомы и деградации фагоцитированного материала. Все гранулоциты (нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки) и мононуклеарные фагоциты (моноциты и макрофаги) способны к выбросу ферментов лизосом в окружающую среду в результате экзоцитоза. В гепатоцитах лизосомы определяют состояние полярности клетки и направление выделения желчных пигментов. Лизосомальная мембрана достаточно стабильна и препятствует выходу из лизосомы агрессивного для клетки содержимого при обратимом ее повреждении. Однако ряд факторов, такие как гипоксия, голодание, ацидоз, избыток или недостаток жирорастворимых витаминов, эндотоксины бактерий, токсины некоторых грибов, радиация и др., увеличивают проницаемость лизосомальных мембран. Повреждение лизосом ведет к тому, что лизосомальные гидролазы способны расплавить любые структуры организма, вызывая разрывы в десмосомах. В частности, при участии нейтрофилов именно по этому механизму реализуется гнойное плавление тканей. Происходит активация протеолиза, накопление аминокислот, полипептидов, жирных кислот, что усугубляет состояние клетки. Поскольку повреждение лизосом можно отнести к наиболее частым проявлениям повреждения клетки при различных заболеваниях, в настоящее время разрабатываются методы их сохранения и восстановления.

Повреждение митохондрий (энергетической станции клетки) ведет к нарушению окислительного фосфорилирования: энергетиче-



ский уровень резко падает, уменьшается количество АТФ, нарушаются кислородозависимые митохондриальные пути катаболизма (окислительное декарбоксилирование пировиноградной кислоты,  $\beta$ -окисление жирных кислот, цикл Кребса) и компенсаторно активируется гликолиз, происходит накопление недоокисленных продуктов органических кислот – молочной, пировиноградной, янтарной,  $\alpha$ -кетоглutarовой и других кислот цикла Кребса. Таким образом, повреждение митохондрий ведет к понижению энергетического потенциала клетки, а за счет накопления недоокисленных продуктов – к ацидозу.

Изменения ультраструктур митохондрий и лизосом, как правило, неспецифичны и стереотипны. Проводятся функционально-морфологические исследования с целью изучения значения этих повреждений для исхода всего патологического процесса. Изучение ультраструктуры митохондрий позволяет выявить стереотипные для действия многих повреждающих факторов изменения – набухание и вакуолизация их, фрагментация и гомогенизация крист, утрата гранулярной структуры и гомогенизация матрикса, потеря двухконтурности наружной мембраны. Электронная микроскопия информативна в оценке функционального напряжения клеточных ультраструктур. Например, рядом расположенные митохондрии могут иметь разную структуру: одни могут быть темные, другие – светлые, что характеризует их метаболический статус. В целом ультраструктурные исследования очень важны для оценки всего патологического процесса.

К типовым нарушениям структуры клеточного ядра относится его разрушение: растворение (кариолизис), распад (кариорексис), сморщивание (кариопикноз).

Наиболее общим патофизиологическим показателем повреждения клеток и субклеточных структур является нарушение равновесного состояния клетки с окружающей ее средой. Состав и энергетика неповрежденной клетки не соответствуют окружающей среде: выше энергетика, иной ионный состав; воды в 10 раз, ионов  $K^+$  в 20–30 раз, глюкозы в 10 раз больше, чем в окружающей среде; зато  $Na^+$  меньше в 10–20 раз. Поврежденная клетка утрачивает свою неравновесность и приближается к показателям окружающей среды, а мертвая клетка имеет точно такой же состав за счет простой диффузии. Равновесие организма с внешней средой и обеспечивается этой неравновесностью клетки по отношению к окружающей среде. Потеря неравновесности вследствие повреждения ведет к утрате клеткой  $K^+$ , воды, глюкозы, энтропического потенциала, рассеиванию энергии во внешнюю среду (энтропия – выравнивание энергетического потенциала).

Типовыми морфологическими проявлениями повреждения на

уровне клетки являются дистрофии, дисплазии, некробиоз и некроз. В зависимости от преимущественного нарушения вида обмена веществ к числу основных разновидностей клеточных дистрофий относят: белковые (диспротеинозы) – мутное набухание, зернистое перерождение, гиалиновая, гидропическая; жировые (липидозы) – жировая декомпозиция, инфильтрация; углеводные; пигментные (диспигментозы); минеральные. Дисплазии – нарушение процесса развития (дифференцировки, специализации) клеток, проявляющееся стойким изменением их структуры и функции, ведущим к растройству жизнедеятельности. Примерами дисплазий являются образование мегалобластов в костном мозге при пернициозной анемии, серповидных эритроцитов при серповидно-клеточной анемии. Они также являются проявлением атипизма опухолевых клеток. Некроз – гибель клеток, сопровождающаяся необратимым прекращением их жизнедеятельности. Некроз может быть завершающим этапом дистрофий и дисплазий, а может быть следствием прямого действия повреждающего фактора. Некробиоз – глубокая, частично необратимая стадия повреждения клетки, непосредственно предшествующая моменту ее смерти.

### *III уровень– тканевой*

Этот уровень изучен достаточно хорошо. Так, исследованиями L. Aschoff показана роль ретикуло-эндотелиальной системы (РЭС), или эндотелиально-макрофагальной системы в защитных реакциях организма. Эти исследования были продолжены и развиты академиком А.А. Богомольцем в его учении о физиологической системе соединительной ткани. Определено ее значение в процессах старения, возникновения опухолей, сопротивляемости организма к инфекциям. В патологии может быть избирательное, преимущественное повреждение соединительной ткани, которое может проявляться в виде таких заболеваний, как системные заболевания соединительной ткани, к которым относятся ревматизм, ревматоидный артрит и системная красная волчанка.

Переходным компонентом от клеточного уровня повреждения к тканевому является повреждение функционального элемента органа. В состав функционального элемента органа входят:

паренхиматозная клетка, обеспечивающая специфику данного органа: например, в печени – гепатоцит, в нервной системе – нейрон, в мышце – мышечное волокно, в железах – железистая клетка, в почках – нефрон;

соединительно-тканые компоненты: фибробласты и фиброциты, гиалиновые и коллагеновые волокна, т.е. соединительно-тканый остов, исполняющий роль опорного аппарата;

нервные образования: а) рецепторы – чувствительные нервные окончания – начало афферентной части рефлекторной дуги; б) эффекторные нервные окончания, регулирующие различные функции: сокращение мышц, отделение слюны, слез, желудочного сока и т.д.;

микроциркуляторное русло;  
лимфатические капилляры.

Все более интенсивно в последние десятилетия изучаются процессы нарушения микроциркуляции. Например, в отношении легочной ткани изучается способность эпителия легких удалять из крови излишки жидкости. Это имеет огромное значение в лечении застойных явлений и отека легких.

**Микроциркуляция** – это кровообращение на участке артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров и венул. Система микроциркуляции обеспечивает функциональный элемент органа кислородом и питательными веществами, а также удаляет углекислый газ и продукты обмена веществ. Кроме того, через микроциркуляторное русло осуществляется движение биологически активных веществ и медиаторов (катехоламинов, биогенных аминов, гормонов, кининов, простагландинов, метаболитов и параметаболитов, ионов, ферментов и других элементов, определяющих состояние гомеостаза). Структурной особенностью прекапилляров является то, что они оканчиваются прекапиллярным сфинктером, при сокращении которого кровь, минуя капилляры, сбрасывается в вены по артерио-венозным шунтам. Возникает патологическое депонирование крови, стаз в капиллярах, гипоксия.

В динамике нарушения микроциркуляции выделяют четыре феномена Книзелли:  $K_0$  – кровоток сплошной;  $K_1$  – кровоток с промежутками;  $K_2$  – кровоток прерывистый;  $K_3$  – полная остановка кровотока – стаз.

#### *IV уровень – органный*

Исследования на органным уровне предполагают изучение функции органов, их специфики и поведения, во-первых, в своем организме, во-вторых, изолированных от организма – законсервированных и, в-третьих, пересаженных в другой организм. Известно, что наиболее тяжелые изменения в организме, которые могут привести к его гибели, возникают при сердечной, почечной, печеночной недостаточности. Современная медицина стоит у порога принципиально нового этапа развития органозамещающей терапии. В нашей стране исследования по различным вопросам пересадки органов и тканей проводятся более чем в 100 научно-исследовательских коллективах, а в 1965 г. академиком Б.В. Петровским была успешно проведена первая в ми-

ре пересадка почки.

*V уровень – уровень физиологии и патологии специализированных функциональных систем*

Учение о функциональных системах создано учеником И.П. Павлова академиком П.К. Анохиным. Это учение является крупнейшим достижением нашей отечественной физиологии. В 1980 г. академиком Г.Н. Крыжановским разработано учение о патологической системе, формирующейся при неврозах, гиперкинезах. Подробно вопросы этиологии и патогенеза повреждения отдельных функциональных систем рассматриваются частной патофизиологией (патология системы крови, кровообращения, дыхания, пищеварения, мочевыделения, нервной и эндокринной систем). Общими же механизмами их патологии является повреждение различных компонентов функциональной системы (по П.К. Анохину):

- 1) рецепторного воспринимающего аппарата – афферентного звена рефлекторной регуляции функции;
- 2) центрального звена регуляции, представленного в ЦНС различными центрами – дыхательным, вазомоторным и пищевым;
- 3) исполнительного аппарата, или рабочих органов;
- 4) акцептора действия.

Их повреждение проявляется конкретной нозологической формой заболевания (например, язва желудка, пневмония, миокардит).

*VI уровень – организменный*

На этом уровне рассматривается патология организма как целого. Повреждение на организменном уровне проявляется в виде болезни и характеризуется следующими признаками: наличие ряда патологических процессов с нарушением структуры и функции органов; нарушение гомеостаза; снижение биологической активности, работоспособности и социальной деятельности. Это самый сложный и самый важный уровень. Успехи в исследованиях организма как целого определяют главную идею медико-биологических наук – профилактику заболеваний. Познание механизмов "незаболевания" было и остается главной задачей этих наук.

## **VI. ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ**

**Общий патогенез** – учение о механизмах возникновения, развития и прекращения болезней и патологических процессов. Учение о патогенезе основано на общих представлениях о болезни; анализе роли причинного фактора в патологии, основного звена и причинно-следственных отношений; общих и местных изменений в реакции це-

лостного организма и связано с философскими аспектами медицины.

Этиологию многих заболеваний человека невозможно понять без учета социальных факторов, которые оказывают влияние на патогенез заболеваний, хотя в его основе лежат общебиологические закономерности. Нередко взаимодействие этиологического фактора с организмом происходит в течение короткого промежутка времени в виде пускового механизма: действие электрического тока, кислот или высокой температуры совершается в течение долей секунды. Однако развивающиеся в результате этого патологические процессы формируют ожоговую болезнь, которая протекает длительный период, а последствия ожогов нуждаются в использовании различных методов лечения. Патогенез при действии подобных экстремальных этиологических факторов определяется внутренними патогенетическими факторами, проявляющимися в момент взаимодействия этиологического фактора с тканями и органами, а также в результате их деструкции и образования биологически активных веществ.

К *патогенетическим факторам* относятся:

- 1) раздражение рецепторов и нервных проводников;
- 2) выделение из поврежденных тканей биологически активных веществ (гистамина, серотонина, адениловых нуклеотидов и других);
- 3) влияние на организм гуморальных факторов ответной и не всегда адекватной реакции нейроэндокринной системы (накопление медиаторов нервного возбуждения, глюкокортикоидов, катехоламинов).

Во многих случаях дальнейшее течение болезни определяется развитием типовых патологических процессов (лихорадка, нарушение обмена веществ). Этот вариант взаимодействия этиологического фактора и организма характеризуется ведущей ролью патогенетических факторов, что и определяет лечение, которое должно быть преимущественно патогенетическим.

Возможно взаимодействие этиологического фактора и организма, которое характеризуется большей ролью этиологического фактора в разворачивании патогенеза. Например, при некоторых интоксикациях токсины, блокируя те или иные ферменты, определяют развитие патологических процессов, а своевременная антидотная терапия может прервать их дальнейшее течение. Однако и при этом варианте значительную роль играют вторично возникающие нарушения функций, которые при запоздалом применении антидотов определяют дальнейшее развитие патологического процесса.

Роль и значение этиологического фактора в развитии болезни может изменяться. Так, при некоторых инфекционных болезнях выра-

батывается иммунитет. Значение возбудителя инфекции постепенно ослабевает, хотя он и может присутствовать в организме (после выздоровления микроорганизмы могут быть в выделениях здоровых бактерионосителей). Течение болезни при постоянном участии в ее патогенезе этиологического фактора приобретает волнообразный характер (дифтерия, ботулизм).

Большое значение для анализа патогенеза имеет вопрос о взаимоотношении явлений повреждения и защиты. Лечебные мероприятия должны быть направлены на усиление защитно-приспособительных процессов и ослабление патологии.

### **Элементы патогенеза**

Среди разнообразных проявлений болезни выделяют главное (основное) звено патогенеза и патогенетическую цепь.

*Главное звено патогенеза, или пусковой фактор* – это такое явление, которое под влиянием повреждения определяет развитие процесса с характерными для него специфическими особенностями. Именно с него включается патогенетическая цепь, и без него невозможно дальнейшее развитие патогенеза.

*Цепь патогенеза* – последовательное включение ведущих механизмов болезни (или ведущих факторов), связанных между собой причинно-следственными отношениями.

*Ведущие факторы патогенеза* – стержневые механизмы, обеспечивающие специфичность данного заболевания. Они включаются по времени позднее главного звена, и важно среди многообразия различных проявлений болезни выявить эти факторы.

Для иллюстрации цепи патогенеза разберем схему развития патогенеза острой кровопотери: этиологический фактор – кровопотеря - вызывает пусковой фактор (главное звено) – уменьшение общего объема циркулирующей крови (ОЦК) и реакции на понижение ОЦК (рефлекторное сужение сосудов, повышение выброса крови и жидкости из депо, усиление внешнего дыхания). Своевременное восполнение ОЦК переливанием кровезаменителей или крови приостанавливает дальнейшее развитие процесса. Органный кровоток при уменьшении ОЦК распределяется в пользу жизненно важных органов (мозга, сердца, эндокринных желез) за счет органов желудочно-кишечного тракта, печени, почек, скелетных мышц, кожи и других. Благодаря этому организм может самостоятельно справиться с последствиями массивной кровопотери, так как относительно хорошее кровоснабжение жизненно важных органов обеспечивает время, необходимое для мобилизации депонированной крови и тканевой жидкости и в итоге

частичного или полного устранения дефицита ОЦК. Однако при недостаточности этих адаптивных механизмов или чрезмерной централизации кровообращения, именно централизация кровообращения становится патологическим явлением (из-за патологического депонирования крови в различных органах) и превращается в основное звено необратимых состояний по типу "соматической смерти". На данной стадии процесса введение крови или кровезаменителей не нормализует микроциркуляцию многих органов, гипоксия которых при этом прогрессирует. В следующей стадии гипотензии резко нарушаются обменные процессы в тканях в результате длительной гипоксии, уменьшения энергетических ресурсов в клетках и нарушения ферментных систем, что приобретает характер основного звена патогенеза. Положительный эффект может быть достигнут добавлением к указанной терапии ферментов, гормонов и других препаратов. Таким образом, при недостаточности защитно-приспособительных механизмов цепь патогенеза разветвляется, количество повреждающих факторов нарастает, они трудно преодолимы. Поэтому мало определить патогенез – нужно выяснить его конкретный этап.

Важнейшим механизмом развития болезни является нарушение регуляции гомеостаза, и особенно нарушение механизма функционирования обратных связей. Это лежит в основе образования **порочных кругов патогенеза**, т.е. замыкания цепи патогенеза по круговому типу, когда возникшее патологическое отклонение уровня функционирования органа или системы начинает поддерживать и усиливать себя в результате появления положительной обратной связи. Например, при кровопотере патологическое депонирование крови, выход ее жидкой части из сосудистого русла увеличивают дефицит объема циркулирующей крови, в результате чего нарастает гипотензия, которая в свою очередь через барорецепторы активизирует симпатoadренальную систему, усиливает сужение сосудов, централизацию кровообращения. В конечном итоге нарастает патологическое депонирование крови и дальнейшее развитие гипоксии центральной нервной системы, падение возбудимости дыхательного и вазомоторного центров.

Своевременная диагностика начальных стадий образования порочного круга и меры по предупреждению его становления имеют большое значение для успешного лечения болезни. Исход заболевания зависит от соотношения приспособительных и компенсаторных механизмов с патологическими явлениями, обусловленными разрушающим действием этиологического фактора: неадекватностью, нецелесообразностью ответных реакций организма, в результате которых возникают истощающие организм гиперреакции либо замыкаются порочные

круги патогенеза, ликвидация которых возможна только при проведении комплексного лечения.

Во многих случаях патология усугубляется вследствие слишком активной и неадекватной реакции организма, например при аллергических реакциях, болевом шоке. Слишком сильное раздражение чувствительных нервов вызывает их определенную местную деструкцию, не угрожающую жизни, но организм может погибнуть от болевого шока.

### Роль нервных механизмов в патогенезе заболеваний

Повреждение вызывает различные реакции организма. Важнейшее значение среди них имеют *нервные* и *гормональные механизмы регуляции*, именно они обуславливают реакции целостного организма (рис. 1).

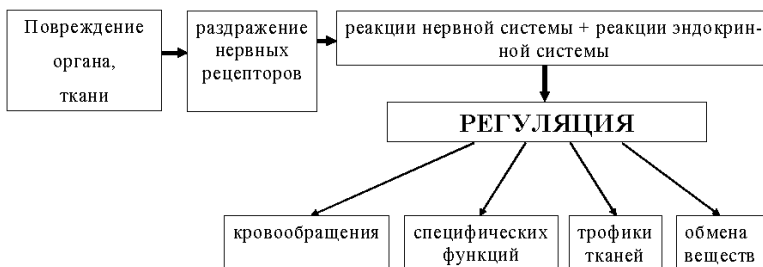


Рис. 1. Роль нервной и эндокринной систем в реакции организма на повреждение

Нервные механизмы играют роль *запускающих* в защитно-приспособительных реакциях, а гормональные механизмы включаются позднее нервных и *поддерживают* нервную реакцию.

Важнейшими формами участия нервной системы в патогенезе болезней и патологических процессов являются возбуждение и торможение.

**Возбуждение** – универсальная реакция нервной системы, на базе которой регулируются механизмы защиты и приспособления и запускаются гормональные реакции. В начале действия повреждающих агентов возникает диффузное генерализованное возбуждение, захватывающее все этажи нервной системы. В зависимости от силы повреждающего агента длительность диффузии возбуждения будет разная: при действии относительно слабого



повреждающего агента возбуждение будет достаточно долгим, а при действии повреждающих агентов большой силы общее возбуждение будет коротким – секунды. Возбуждение может быть моторным, психоэмоциональным, иногда появляется раздражительность, повышается работоспособность. Эти явления предшествуют заболеванию. В норме возбуждение в ЦНС передается по вектору, а при патологии может быть иррадиация возбуждения против вектора. Известны различные формы возбуждения: физиологическая доминанта, патологическая доминанта и детерминанта.

*Физиологическая доминанта* – временное возбуждение определенного нервного центра для выполнения текущей деятельности, удовлетворения потребности организма. Она очень лабильна и подкрепляется раздражителями, которые адресуются в другие – временно заторможенные – центры и не достигают их.

*Патологическое возбуждение* происходит по механизму формирования патологического генератора (патологическая доминанта и детерминанта). В основе его формирования лежит очаг возбуждения в ЦНС, направляющий целостную деятельность организма в данный момент и в данных условиях. Этот очаг характеризуется повышенной возбудимостью, застойностью, инерцией и подкрепляется неспецифическими раздражителями. При *патологической доминанте* очаг возбуждения захватывает центр, группу центров и ведет к доминированию (+) патологической системы, вызывая вокруг себя торможение (-). *Патологическая детерминанта* замкнута в пределах одной системы, не влияет на другие, не требует подкрепления: группа нейронов создает возбуждение, что и лежит в основе нейропатологических синдромов – изменяется реактивность организма. Но зона захвата этим возбуждением постепенно расширяется внутри данной системы нейронов (((+))) – формируется *детерминирующая станция отправления* (ДСО). В фазе разгара заболевания длительное возбуждение локализуется в подкорковых центрах (преимущественно в гипоталамусе, в его симпатическом центре), а на других этапах болезни обычно происходит торможение с отключением или ослаблением деятельности организма.

Возбуждение может приобретать характер патологической реакции. Нарушение различных функций развивается по механизму патологической доминанты, выступающей как пусковой механизм болезни: например, возбуждение вазомоторного центра вызывает длительный спазм артериол и повышение артериального давления при гипертонии.

**Торможение** также играет существенную роль в защите нерв-

ной системы, являясь наряду с возбуждением важнейшим фактором, обеспечивающим реактивность организма. Торможение может проявляться в одной из двух форм.

1. *Активное, регулирующее, центральное торможение* (как механизм защиты) характеризуется возникновением комплекса различного рода тормозных процессов, сопряженных с возбудительными, взаимодействие которых обеспечивает анализ действующих на организм факторов и организацию приспособительного поведения для сохранения гомеостатического равновесия с внешней средой. Центральное торможение является неременным условием формирования ощущений, представлений, накопления сенсорных впечатлений, основой аппарата памяти и всех форм мышления, т.е. лежит в основе формирования поведенческих и психических реакций в связи с тормозящим влиянием центров головного мозга (в особенности ретикулярной формации). Оно обеспечивает снижение чувствительности нервных образований к патологическому раздражению, вызванному повреждением, предохраняя организм от перераздражения. Характерной чертой центрального торможения является осуществление им сохраненности адекватного ответа организма на раздражители различной силы. Активным торможением в ЦНС во многом определяется и уровень воспитанности человека.

2. *Запредельное торможение* возникает при действии очень длительного или сильного возбуждения или повреждения и характеризуется фазностью, изменением реакции на раздражители различной силы или разного биологического значения. Выделяют следующие фазы торможения: уравнивательная, парадоксальная, наркотическая (тормозная), ультрапарадоксальная (возникает только в коре головного мозга).

Торможение начинается с коры головного мозга и по мере действия раздражителя спускается на более низкие, но более устойчивые этажи, а высвобождение идет снизу вверх. Эффект торможения двойной: с одной стороны, оно предохраняет сами нервные клетки от гибели, т.е. защищает их; с другой – вызывает снижение приспособления организма, что, в свою очередь, может стать причиной его гибели.

### **Теория функциональных систем**

Важное значение для понимания участия нервной системы в патологии имеет теория функциональных систем П.К. Анохина, разработанная им в 1935–1974 гг. Любая функциональная система включает в себя следующие шесть основных звеньев, представленных на рис. 2. Эти звенья постоянно обеспечивают выбор организмом наиболее це-

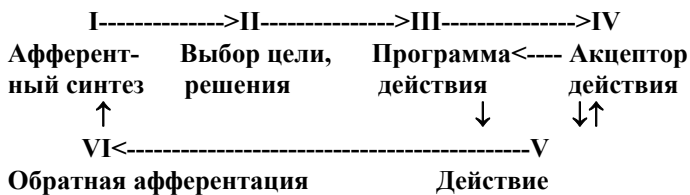


Рис. 2. Роль нервной и эндокринной систем в реакции организма на повреждение

лесообразного решения.

*I. Афферентный синтез.* Выбор из множества раздражителей нужного и формирование определенного изоритма нервной деятельности.

*II. Выбор цели, решения.* Характеризуется тем, что группа нервных клеток начинает работать в изоритме; является сугубо индивидуальным решением.

*III. Программа действия.* В результате формирования доминанты и работы в изоритме многих нервных центров происходит действие, однако определенная часть нервных центров продолжает работать в собственном ритме.

*IV. Акцептор действия* (опережающее, потребное будущее, загад) – идеальный образ итога действия. Ориентирован не на конкретное движение – в нем заложены параметры результатов будущего действия. По мере осуществления действия от мышц постоянно поступает импульсация к акцептору и практический результат сопоставляется с теорией, т.е. с акцептором. Если итог полностью совпадает с акцептором, действие прекращается, если не совпадает – акцептор посылает импульсы к мышцам, заставляя их исправлять действие. Одновременно из акцептора идут импульсы к программе – для коррекции правильности действия

*V. Само действие.* Единственно видимое на глаз проявление активности функциональной системы. По образному выражению И.М. Сеченова (1863), все многообразие мозговой деятельности сводится к мышечному сокращению, и только блеск и томность глаз никак не объяснимы. Афферентных волокон (передающих возбуждение в организме от ткани к ЦНС) в 5 раз больше, чем эфферентных (передающих возбуждение от ЦНС к тканям). Двигательные клетки анализатора движения разбросаны по всей коре головного мозга, хотя преимущественно находятся в передней центральной извилине. Они обладают

самым низким порогом возбуждения. От них идут пирамидные и экстрапирамидные пути:

$\alpha$ -большие мотонейроны (пирамидный путь = произвольные движения);

$\alpha$ -малые мотонейроны (экстрапирамидный = произвольные движения);

$\gamma$ -мотонейроны – импульсы к проприорецепторам мышц, сухожилий, связок, основной компонент следующего звена.

*VI. Обратная афферентация.* Передача по афферентному чувствительному пути через задние рога спинного мозга информации  $\gamma$ -мотонейронам о состоянии мышц.

Рассмотренная система называется функциональной, саморегулирующейся, замкнутой потому, что создается лишь на осуществление конкретного действия, после завершения которого она распадается. Замкнутость – это осуществление реакции не по рефлекторной дуге, а по кольцу.

В механизмах "полома" функциональной системы огромное значение имеют афферентный синтез (станция отправления) и программа действия (станция назначения). Учение о детерминирующей станции отправления создал Г.Н. Крыжановский. ДСО – структура в ЦНС, которая осуществляет усиленную функциональную посылку импульсов в верхние этажи головного мозга и во многом обуславливает характер ответной реакции, это генератор импульсов, возникающих на базе релейных переключений нейронов в ЦНС. Количество возбуждения в генераторе может быть увеличено за счет усиления раздражения или уменьшения тормозных влияний. Тормозные механизмы возникли более поздно и, соответственно, более уязвимы при гипоксии, гипогликемии, инфекциях.

## **VII. ВИДЫ ТЕРАПИИ**

Одним из основных разделов экспериментальной патологии является экспериментальная терапия, цель которой – разработка на экспериментальных моделях оптимальных схем лечения для их последующего использования в медицинской или ветеринарной практике при конкретных заболеваниях.

Выделяют следующие виды терапии.

1. Этиотропная терапия – наиболее эффективный вид терапии, направленной на устранение этиологического фактора, однако ее возможности ограничены, поскольку обычно действие этиологического

фактора кратковременное, но направленное – например, при травме. При инфекционных заболеваниях действие этиологического фактора длительное, конкретный микроорганизм определяет не только начало заболевания, но и все последующее его развитие и исход.

2. Патогенетическая терапия направлена на механизмы болезни – на патогенез. Это ведущий метод, имеющий огромное значение. Ее основной задачей является выбор методов и средств, которые могут устранить или ослабить действие основного звена и ведущих факторов патогенеза и усилить компенсаторные процессы в организме.

3. Симптоматическая терапия направлена не на патогенез, а лишь на устранение симптомов болезни, беспокоящих пациента (например, головная боль появляется при многих заболеваниях и устранение ее не влияет на патогенез, но облегчает состояние пациента).

Принципы патогенетической терапии

- Патогенетическая терапия должна быть динамичной, изменчивой и соответствовать тому этапу патогенеза болезни, на который она направлена.

- Патогенетическую терапию нужно начинать очень рано. Успех ее зависит от ранней диагностики, пока цепь патогенеза не разветвилась. Наиболее эффективна патогенетическая терапия, направленная против пускового звена патогенеза. Если его вовремя устранить, то болезнь прекращается.

- Вмешательство должно быть обязательно и неотложно:

- при возможности устранить или уменьшить повреждение;
- при действии экстремальных факторов, когда организм самостоятельно не справится с повреждением;
- при недостаточности защитно-приспособительных механизмов организма – даже при относительно небольшом повреждении;
- при образовании порочного круга – его нужно немедленно разорвать, иначе может быть гибель всего организма или его части.

- Не следует вмешиваться при невозможности воздействовать на повреждение при достаточном уровне защитно-приспособительных реакций, так как организм способен к самовыздоровлению, самоисцелению. Заготовленные природой механизмы выздоровления оптимальны, и попытки усилить реакции, когда они достаточны и соответствуют повреждению, становятся опасными, т. к. могут вызвать патологические реакции и вторичное повреждение (кашу все же можно испортить маслом). При воздействии на защитные реакции организм теряет тренированность на будущее (так, некоторые вакцинации нарушили индивидуальное развитие иммунной системы и привели к уве-

личению частоты развития аллергических заболеваний). При подавлении симптомов болезнь затягивается или усугубляется (снятие болевого синдрома анальгетиками при аппендиците чревато при отсутствии своевременной хирургической помощи развитием грозных осложнений).

## VIII. ШОК

**Шок** – типовой фазово-развивающийся патологический процесс, возникающий вследствие расстройств нейрогуморальной регуляции, вызванных экстремальными воздействиями, и характеризующийся нарушением гемодинамики, микроциркуляции, гипоксией, глубокими изменениям метаболизма тканей и угнетением функций (с развитием органной и полиорганной недостаточности). В зависимости от причин, вызвавших шок, обычно различают следующие его разновидности: ноцицептивный (болевой), гуморальный, психогенный.

Ноцицептивный шок, в свою очередь, подразделяется на экзогенный, возникающий вследствие действия повреждающих факторов окружающей среды (травматический, операционный, ожоговый, при отморожении и др.), и эндогенный, возникающий в результате избыточной афферентной импульсации при заболеваниях внутренних органов (инфаркт миокарда, перфорация язвы желудка, почечнокаменная болезнь и др.).

Гуморальный шок подразделяется на гемотрансфузионный, анафилактический, септический, инсулиновый, пептонный, адреналовый.

Психогенный шок может возникнуть в результате избытка отрицательных или положительных эмоций.

Несмотря на некоторые отличия в клинической картине, все перечисленные разновидности шока имеют одинаковые главные и ведущие факторы патогенеза. Исходя из этого, рассмотрим механизм развития шока на примере травматического.

**Травматический шок** – типовой патологический процесс, возникающий в результате повреждения органов, раздражения рецепторов и нервов травмированной ткани, кровопотери и поступления в кровь биологически активных веществ, т.е. факторов, вызывающих в совокупности чрезмерные и неадекватные реакции адаптивных систем, особенно симпатико-адреналовой; стойкие нарушения нейроэндокринной регуляции гомеостаза, особенно гемодинамики; нарушения специфических функций поврежденных органов; расстройства микроциркуляции, кислородного режима организма и обмена веществ.

Основные проявления шока: кожа холодная, влажная, бледно-цианотичная или мраморной окраски; беспокойство и затемнение сознания; диспноэ; тахикардия; падение артериального давления и снижение амплитуды его размаха. Наблюдается уменьшение количества выделяемой мочи (олигурия), что связано со снижением почечного кровотока и нарушением микроциркуляции и метаболизма в почках.

Выделяют эректильную, торпидную и терминальную фазы развития травматического шока.

*Эректильная фаза* является начальным этапом реакции организма на тяжелое (механическое) повреждение. Внешне она проявляется двигательным и речевым возбуждением, криком, иногда мочеиспусканием и дефекацией. Возбуждение распространяется и на вегетативные центры. Это приводит к выбросу в кровь катехоламинов, в результате чего стимулируется деятельность сердца, повышается тонус сосудов, увеличивается артериальное давление, возникает бледность кожных и слизистых покровов, усиливается обмен веществ, повышается уровень глюкозы и свертываемость крови. Длительность этой фазы от нескольких минут до 1 ч. Следующим этапом может быть выздоровление или переход во вторую, более тяжелую фазу – торпидную.

*Торпидная фаза* – фаза угнетения – наступает быстро, без предвестников и проявляется гиподинамией, гипореклексией, значительными циркуляторными расстройствами, в частности артериальной гипотензией, тахикардией, нарушением внешнего дыхания (вначале – тахипноэ, затем брадипноэ и периодическое дыхание), олигурией, гипотермией и т.д. Пострадавшие лежат, слабо реагируют на окружение. Слизистые оболочки цианотичные, пульс слабый, нитевидный. Торпидная фаза – это наиболее типичная и продолжительная фаза шока, которая может длиться от нескольких часов до 2 суток (максимум).

Затем развивается *терминальная фаза*, заканчивающаяся смертью. Терминальная фаза характеризуется определенной динамикой: появляется расстройство внешнего дыхания (типа Биота или Кусмауля), неустойчивость и резкое снижение артериального давления, замедление пульса. Для терминальной фазы характерно сравнительно медленное развитие и большее истощение механизмов адаптации, а также более глубокие нарушения функций органов. Восстановление же этих функций при терапии происходит медленнее.

**Патогенез травматического шока** связан с изменением деятельности нервной системы: мощная афферентная (болевая) импульсация в мозг приводит к генерализованному возбуждению большинства нервных центров, что нарушает соотношение возбуждения и тор-

можения. По мере развития возбуждения появляются предпосылки для возникновения запредельного торможения, которое возникает сначала в зрительных буграх (коллекторах чувствительности) и носит активный нисходящий характер с сохранением сознания. Запредельное торможение, как парабитическое, имеет фазы – уравнительную, парадоксальную, наркотическую, тормозную. Нарушение нервной регуляции сочетается с реакцией эндокринной системы: первоначально происходит активация гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (АКТГ, глюко- и минералокортикоидов, катехоламинов), повышение свертывания крови, а затем – постепенное угнетение периферического звена механизмов эндокринной регуляции, развитие венадпочечниковой глюкокортикоидной недостаточности.

Изменения в рефлекторной и гуморальной регуляции прежде всего сказываются на деятельности системы кровообращения: в эректильной фазе повышается артериальное давление. Но как только артериальное давление превысит 160 мм рт. ст., открываются артериовенозные шунты и часть крови идет в венозное русло (централизация кровообращения), минуя капилляры, что ведет к увеличению венозного давления, нарушению оттока крови из капилляров и их ретроградному заполнению. Уменьшение капиллярного кровотока на фоне стимуляции обменных процессов уже в эректильной фазе приводит к развитию гипоксии и кислородного долга. Спазм посткапиллярных сфинктеров приводит к "заболачиванию" тканей. Задержка крови в капиллярах и посткапиллярных венах (особенно внутренних органов) – депонирование – в сочетании с кровопотерей ведет к быстрому развитию гиповолемии, этому же способствует экстравазация жидкости.

С расстройствами кровообращения, как уже отмечалось, связана гипоксия ткани, которая, в свою очередь, вызывает цепь изменений:

*гипоксия > активация гликолиза (анаэробный путь) > гиперлактацидемия > ишемический метаболический ацидоз тканей > повышение уровня вазоактивных метаболитов ( $K^+$ ,  $CO_2$ , гистамин, серотонин, брадикинин) > повышение проницаемости сосудов, снижение их тонуса > расширение сосудов > снижение сердечного выброса и минутного объема > гипотензия.*

Развитие гипотензии является началом торпидной фазы шока. Метаболиты также повышают проницаемость сосудистых мембран: экстравазация вызывает сгущение крови, потерю форменными элементами крови отрицательного электрического заряда. В итоге развивается сладж, происходит склеивание эритроцитов и других формен-



ных элементов крови в монетные столбики с образованием агглютинатов. В кислой среде в тканях активируются ферменты лизосом, которые еще больше повышают проницаемость сосудов снаружи и усиливают экстравазацию и запустевание сосудов. В сосуды из ткани входит тканевой тромбопластин и сгусток превращается в тромбоз.

К травматическому шоку по механизму близок **шок при электротравме**. Для него также характерна короткая эректильная фаза с последующей длительной торпидной. Пусковой фактор – раздражение током рецепторов и нервных стволов, что ведет к первоначальному спазму сосудов и перераспределению крови. В результате развиваются типичные расстройства кровообращения и уменьшение минутного объема, артериальная гипотензия, расстройства дыхания и обмена веществ.

**Ожоговый шок** тоже близок к травматическому, так как ведущая роль в его патогенезе принадлежит повреждению тканевых элементов и раздражению обширных рецепторных зон (появлению очага возбуждения) и затем торможению ЦНС. Вместе с изменениями эндокринной регуляции это ведет к развитию гемодинамических и обменных нарушений из-за дегидратации тканей и расстройства водного обмена, сгущения крови, повышения ее вязкости, интоксикации продуктами распада поврежденных тканей, нарушения функций почек.

**Кардиогенный шок** при обширном инфаркте миокарда характеризуется значительным первоначальным уменьшением минутного объема крови вследствие ослабления сократительной функции сердца. Большую роль в патогенезе играет интенсивная афферентная импульсация из зоны некроза. Венозный возврат при этом непропорционально изменен, что может привести к нарушениям кровообращения в малом круге и при действии других факторов – к развитию отека легких.

**Анафилактический шок** отличается тем, что пусковым механизмом в его патогенезе является реакция "антиген-антитело", в результате чего активируются протеиназы крови, высвобождаются из тучных клеток гистамин, серотонин и другие вазоактивные вещества, вызывающие первичную дилатацию резистивных сосудов. При этом виде шока отсутствует эректильная фаза, понижается периферическое сопротивление и развивается артериальная гипотензия.

К анафилактическому шоку близок **гемотрансфузионный**, при котором основным механизмом является взаимодействие антигенов чужеродных эритроцитов (несовместимых по системе АВ0) с антителами сыворотки крови. В итоге происходит агглютинация эритро-

цитов, их гемолиз и высвобождение вазоактивных веществ, что приводит к дилатации сосудов и блокаде микроциркуляторного русла агглютинированными эритроцитами, повреждению эпителия паренхиматозных органов продуктами гемолиза и развитию ДВС-синдрома.

## IX. СТРЕСС

**Стресс** – универсальная неспецифическая нейрогормональная реакция организма в виде напряжения неспецифических адаптационных механизмов в ответ на повреждение или сигнал угрозы жизни или благополучию организма, проявляющаяся в повышении резистентности организма. основоположниками учения о стрессе являются американский физиолог W. Cannon (1914, 1932, 1934) и канадский патофизиолог и эндокринолог Н. Selye (1936, 1962, 1977). агенты, вызывающие стресс, Н. Selye назвал стрессорами.

Различают следующие виды стрессоров.

I. Психоземotionalные стрессоры, оказывающие психотравмирующее воздействие на организм. Они очень разнообразны, условно их можно разделить на 3 группы.

1. Стрессоры активной деятельности – их в свою очередь делят на 3 подгруппы:

а) экстремальные, т.е. связанные с риском – участие в боевых действиях, космических полетах, подводных походах;

б) производственные – работа, сопряженная с информационной перегрузкой, с большой ответственностью и дефицитом времени;

в) психосоциальные – например, увольнение с работы в связи с сокращением штатов.

2. Стрессоры оценок предстоящей или прошедшей деятельности – их также делят на 3 подгруппы:

а) старт-стрессоры и стрессоры памяти – предстоящие состязания, защита диплома и диссертации, сдача экзамена, ожидание угрозы, операции, воспоминания о пережитом горе;

б) стрессоры побед или поражений – победа или поражение в соревновании или конкурсе, любовь, рождение ребенка;

в) стрессоры зрелища – спортивные состязания, драматические и комедийные кинофильмы или спектакли.

3. Стрессоры рассогласования различной деятельности, разобщения: конфликты в семье, общественных местах; стрессоры психосоциальных и физических ограничений: невозможность исполнения желаний, тюремное заключение, голод, жажда и заболевание.

II. Физические, механические, химические и биологические

стрессоры, т.е. факторы, приводящие к биологическому повреждению организма. К ним можно отнести любые воздействия, вызывающие избыточное, чрезвычайное раздражение экстеро-, проприо- и интерорецепторов: сильное механическое сдавление, удар, шум (выше 1 мкВт/см<sup>2</sup>), интенсивный ультразвук, очень низкую или очень высокую температуру, электрический ток, невесомость, химические вещества в концентрациях выше предельно допустимых, вирусы, бактерии и т.д.

### **Виды стресса**

В зависимости от вида стрессора выделяют

а) *эмоциональный стресс*, развивающийся под действием психотравмирующих факторов при определенных условиях (важную роль играет структура личности) и приводящий к психотравме;

б) *биологический (физический) стресс*, вызываемый экстремальными агентами, приводящими при определенных условиях к биологическому повреждению.

В зависимости от скорости включения и механизма различают

а) *срочный, или немедленный (симпато-адреналовый) стресс*, который возникает моментально (секунды) и направлен на быстрый выход из опасной ситуации; механизм его – возбуждение симпатоадреналовой системы;

б) *долговременный (глюкокортикоидный) стресс, или общий адаптационный синдром*, который включается позднее (часы), направлен на длительное сопротивление стрессору; в основе его механизма – включение в реакцию гормонов гипофиза и коры надпочечников.

### **Характеристика и патогенез срочного стресса**

Срочный стресс – немедленная реакция организма, возникающая в ответ на воздействие экстремальных агентов, направленная на кратковременное повышение резистентности; механизм его связан с активацией симпатоадреналовой системы. W. Cannon и его школа (1932) показали важную роль симпатоадреналовой системы в вегетативных механизмах неспецифического ответа на повреждение или его угрозу как реакцию "борьбы или бегства" (англ. "fight or flight"). Его суть – немедленно предельно усилить мышечную и мозговую деятельность путем активации систем кровообращения и дыхания. В природе эти реакции играют важную роль в борьбе за существование и определяют взаимоотношения между хищными животными и их жертвами.

Срочный стресс формируют катехоламины через активацию

мозговых структур. Он не в состоянии обеспечить долговременную адаптацию к стрессору: не хватает симпатoadреналовых ресурсов.

Патогенез срочного стресса выглядит следующим образом.

Запуск срочного стресса осуществляется через центры гипоталамуса с последующей активацией симпатoadреналовой системы и выбросом катехоламинов: адреналина (мозговая часть надпочечников) и норадреналина (мозговая часть надпочечников и медиаторы симпатического возбуждения). Запуская стресс, эти гормоны обеспечивают повышение адаптации, вызывая усиление гемодинамики и изменение метаболизма.

Гемодинамическое обеспечение стресса осуществляется за счет

- развития тахикардии;
- увеличения минутного объема кровообращения;
- повышения артериального давления;
- ускорения кровотока;
- перераспределения крови к мозгу, мышцам, сердцу;
- усиления свертывания крови и газообмена.

Метаболическое обеспечение стресса осуществляется за счет

• мобилизации глюкозы из гликогена печени в кровь под влиянием адреналина, норадреналина и гормона поджелудочной железы глюкагона (глюкоза крови используется как источник энергии мозгом, сердцем и мышцами);

• усиления под действием катехоламинов гликогенолиза в мышцах (свободная глюкоза при этом не образуется, а распад гликогена идет до молочной кислоты или при наличии достаточного количества кислорода – до углекислоты и воды);

• усиления мобилизации свободных жирных кислот из жировых депо и их  $\beta$ -окисления в тканях с освобождением энергии;

• усиления газообмена, расширения бронхов.

### **Характеристика и патогенез долговременного стресса**

Этот вид стресса, его проявления и стадии описаны в 1936 г. Н. Selye под названием **общего адаптационного синдрома (ОАС)**.

ОАС – это общая неспецифическая нейрогормональная реакция организма в ответ на действие экстремальных агентов, направленная на долговременное повышение резистентности к ним. Механизм данной реакции связан с действием адаптивных гормонов гипофиза и коры надпочечников.

## Стадии ОАС и их характеристика

Первая стадия – *стадия тревоги* – подразделяется на две фазы: шока и противошока (рис. 3). В *фазе шока* возникает угроза всем жизненно важным функциям организма, развиваются гипоксия, гипотермия, гипогликемия, происходит снижение артериального давления. Организм оказывается беззащитным перед повреждением и может погибнуть, если не включится механизм действия адаптивных гормонов. В *фазе контршока* начинается активация надпочечников, происходит выброс кортикостероидов, при этом нарастает резистентность – и наступает вторая стадия ОАС.

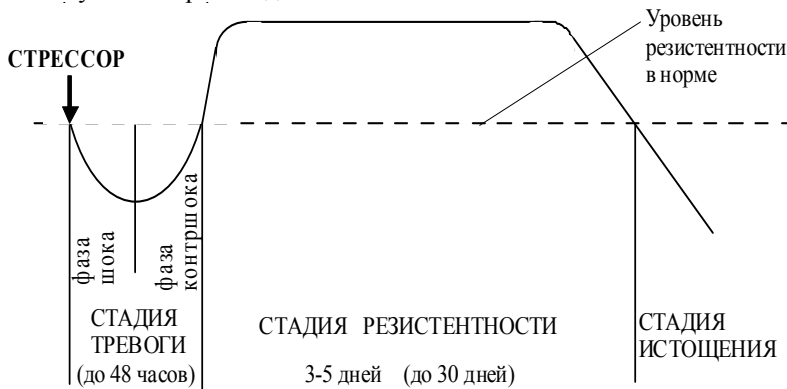


Рис. 3. Динамика уровня резистентности организма в зависимости от стадии общего адаптационного синдрома

Вторая стадия – *стадия резистентности* – уровень устойчивости долгое время повышен и достаточен для сопротивления организма стрессору, при этом резистентность неспецифически повышена ко всем возможным агентам. Если стрессор прекращает действие, то резистентность возвращается к норме и организм выживает. Если стрессор продолжает действовать, то возможно наступление третьей стадии.

Третья стадия – *стадия истощения* – характеризуется всеми признаками, типичными для фазы шока: резистентность падает, организм подвержен повреждающему действию стрессоров вплоть до гибели.

Морфологическим проявлением сформировавшегося ОАС является так называемая классическая триада:

- 1) гипертрофия надпочечников с увеличением кортикальной

зоны;

2) сильная инволюция тимико-лимфатического аппарата: уменьшение в размерах тимуса, лимфатических узлов, селезенки;

3) наличие глубоких кровоточащих язв в желудочно-кишечном тракте.

Гематологические изменения при ОАС:

1) лимфопения – проявление апоптоза лимфоцитов (обеспечивает выброс из них энергетических и пластических (РНК, ДНК, белки субстанций) и/или их ухода в ткани (обеспечивает иммунную защиту);

2) эозинопения – следствие ухода эозинофилов в ткани (обеспечивает в них разрушение гистамина, что уменьшает повреждение в тканях), признак защиты;

3) нейтрофильный лейкоцитоз – результат выброса из костного мозга в кровеносное русло имеющегося запаса нейтрофилов и активации созревания нейтрофилов в нем (обеспечивает неспецифическую защиту от бактерий);

4) тромбоцитоз – следствие активации тромбоцитопоэза (направлен на борьбу с возможной кровопотерей), защитная реакция.

Развитие лимфопении впервые описано Н. Selye, а нейтрофильного лейкоцитоза, эозинопении и тромбоцитоза отечественными исследователями (П.Д. Горизонтов и др., 1983; Б.Г. Юшков и др., 1999).

Биохимические изменения при ОАС:

1) изменение обмена белков и аминокислот, в котором выделяются две фазы:

первая фаза – катаболическая (распад белков и аминокислот, распад и лизис клеток в очаге повреждения и по всему организму) – при одномоментном действии стрессора продолжается не более трех суток;

вторая фаза – анаболическая – наблюдается на стадии резистентности, когда усиливается синтез белка, активируется пролиферация, происходит активное замещение погибших клеток на новые;

2) гипергликемия: активируется распад гликогена до глюкозы в печени; происходит синтез глюкозы из белков в результате активации глюконеогенеза под действием гормонов коры надпочечников;

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

4) задержка воды и натрия в организме.

Ведущую роль в описанных ранее биохимических, гематологических и морфологических изменениях при общем адаптационном синдроме играют адаптивные гормоны передней доли гипофиза и ко-

ры надпочечников. Поэтому необходимо остановиться на их характеристике.

Адренокортикотропный гормон (АКТГ) – пептидный, катаболический; запускает выброс глюкокортикоидов и, в меньшей степени, минералокортикоидов.

Глюкокортикоиды – стероидные гормоны (гидрокортизон или кортизол, кортикостерон и другие) регулируют белковый и углеводный обмен, усиливая катаболизм белков и аминокислот, повышая их дезаминирование и превращение в углеводы за счет активации глюконеогенеза; стабилизируют мембраны, уменьшают их проницаемость, предупреждая повреждение клеток; усиливают генетически запрограммированную гибель лимфоцитов (апоптоз) и ингибируют их активацию и пролиферацию (иммунодепрессивный эффект); тормозят клеточную эмиграцию при воспалении за счет снижения экспрессии молекул клеточной адгезии и синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов (противовоспалительный эффект).

Минералокортикоиды (альдостерон, дезоксикортикостерон) – стероиды, которые регулируют водно-солевой обмен, задерживают в организме  $\text{Na}^+$  и воду, выводят  $\text{K}^+$ .

Говоря о влиянии гормонов на воспаление, необходимо отметить, что если глюкокортикоиды (противовоспалительные гормоны) снижают воспаление, то минералокортикоиды (провоспалительные) усиливают его.

Патогенез общего адаптационного синдрома представлен на рис. 4.

Как установлено в последние годы, основное назначение повышения продукции глюкокортикоидов при стрессе состоит не только в повышении естественной неспецифической резистентности организма к различным повреждающим агентам, а, главным образом, в ограничении вторичного повреждения, связанного с повышением синтеза провоспалительных цитокинов – интерлейкина (IL)- $1\beta$ , IL- $1\alpha$ , IL-6, факторов некроза опухолей (TNF)- $\alpha$  и  $\beta$  и др. Глюкокортикоиды поэтому высокоэффективны как противовоспалительные и иммунодепрессивные препараты для терапии системного воспалительного ответа при многих тяжелых экстремальных патологических состояниях. Основной причиной летальных исходов при этих процессах является генерализованное повреждение эндотелия, которое при участии вышеуказанных цитокинов может привести к развитию ДВС-синдрома. Поэтому назначение глюкокортикоидов в составе комплексной терапии является обязательным.

Кроме того, лечебное применение адаптивных гормонов (глю-

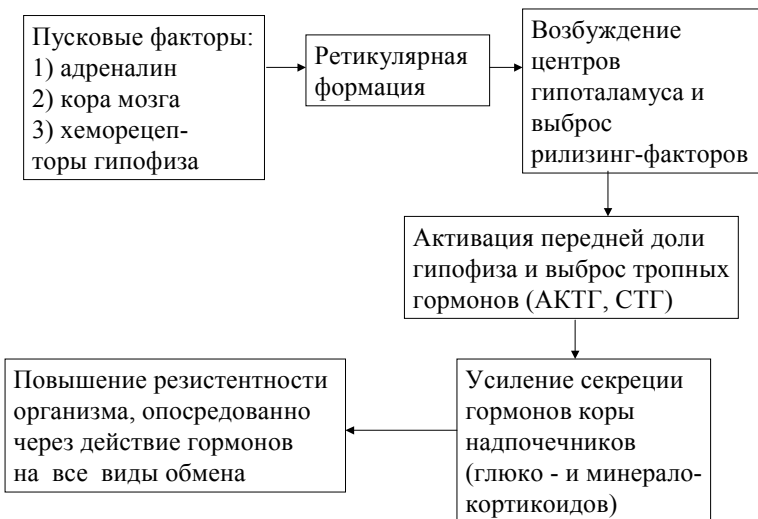


Рис. 4. Патогенез общего адаптационного синдрома

кокортикоидов) при недостаточности других средств показано при патологическом хроническом течении воспаления (ревматоидный артрит); при тяжелых аллергических реакциях (анафилактический шок); с целью иммунодепрессии при аутоиммунных заболеваниях (симпатическая офтальмия) и трансплантации органов и тканей; для усиления защиты при экстремальных состояниях (для подавления избыточной продукции провоспалительных цитокинов при травматическом шоке).

Выделяют две основные формы течения общего адаптационного синдрома: эустресс и дистресс (Н. Selye, 1937).

**Эустресс** – это вариант ОАС с оптимальным уровнем адаптивных реакций нейроэндокринной системы, который характеризуется точным соответствием ответной реакции уровню повреждения.

**Дистресс** – это вариант ОАС с патологическим течением, в связи с чем необходимо лечебное вмешательство. Различают несколько форм дистресса.

1. *Эмоциональный дистресс.* Длительное действие психотравмирующих стрессоров вызывает тяжелые неврозы и соматические заболевания (гипертоническую болезнь, атеросклероз, ишемическую болезнь сердца, язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, бронхиальную астму и другие аллергические заболевания, особенно кожи).



2. Дистресс, связанный с *патологией гормональных механизмов*:

а) глюкокортикоидная недостаточность, проявляющаяся в снижении резистентности организма – вплоть до шока – при действии повреждающего фактора вследствие невозможности ответить развитием общего адаптационного синдрома, причиной которой являются следующие ситуации:

- при экстремальных состояниях глюкокортикоидов может не хватать, особенно на стадии тревоги, когда возникает их дефицит;

- при экстремальных состояниях глюкокортикоидов может быть много, но рецепторы клеток к ним нечувствительны;

- после длительной терапии глюкокортикоидами синтез собственных глюкокортикоидов снижен;

- врожденная глюкокортикоидная недостаточность у детей, которая сопровождается тимико-лимфатическим статусом;

б) избыточная глюкокортикоидная активность, которая проявляется в виде истощения, снижения резистентности к инфекции, артериальной гипертензии, гипергликемии и возникает или в случае избыточной секреции глюкокортикоидов при медленном их разрушении, или при избыточной чувствительности рецепторов к глюкокортикоидам, или при длительной терапии этими гормонами;

в) избыточная минералокортикоидная активность, которая проявляется в виде активации воспаления (артриты, миокардиты, периаартерииты, склерозирование сосудов с развитием нефросклероза и артериальной гипертензии) и возникает в условиях, усугубляющих усиленное действие минералокортикоидов (охлаждение, избыточное потребление хлористого натрия и белков, перенесенные заболевания).

### **Методы определения степени выраженности стресса**

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

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

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

4. Определение степени выраженности эозинопении.

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

6. Определение степени эмоционального стресса по тону мышц живота: чем выше тонус, тем выше степень выраженности

стресса.

7. Определение содержания катехоламинов в крови и показателей состояния вегетативной нервной системы.

8. Определение выраженности стрессорных метаболических сдвигов по уровню ключевых метаболитов углеводного и липидного обмена в крови (концентрация глюкозы и неэтерифицированных жирных кислот).

## **X. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ РЕАКТИВНОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ ОРГАНИЗМА. БИОЛОГИЧЕСКИЕ БАРЬЕРЫ**

**Реактивность** (лат. *ge* – против + *activus* – действенный, деятельный) – это выработанное в процессе эволюции свойство организма отвечать изменением жизнедеятельности на различные воздействия окружающей среды, благодаря чему обеспечивается его приспособление к постоянно меняющимся условиям существования – способность реагировать.

Механизмы реактивности (формы и проявления) организма зависят от 4 уровней регуляции.

1. *Уровень метаболитов.* На этом уровне осуществляется регуляция многих функций организма по принципу положительных и отрицательных обратных связей. Например, центральный метаболит углеводного обмена, глюкоза, может связываться с глюкорецепторами, и изменение уровня глюкозы прежде всего контролирует синтез и секрецию инсулина, контринсулярных гормонов, состояние вегетативной нервной системы, поведенческие реакции (через чувство голода или сытости). Другой метаболит – CO<sub>2</sub> – играет важную роль в регуляции системы дыхания и кровообращения.

2. *Уровень ауто- и паракриной регуляции.* Важную роль играют гормоноподобные соединения, участвующие в регуляции *in situ*, т.е. рядом с местом их образования. В отличие от гормонов, действующих дистантно, т.е. через кровь, эти соединения связываются с рецепторами близлежащих клеток и осуществляют регуляцию по аутокринному и паракринному механизму. К таким регуляторам относятся биогенные амины (гистамин, серотонин, тирамин,  $\gamma$ -аминомасляная кислота и другие продукты декарбоксилирования аминокислот); продукты обмена арахидоновой кислоты (простагландины, лейкотриены, тромбоксаны); цитокины (интерлейкины, факторы некроза опухолей, интерфероны, хемокины, факторы роста фибробластов, регуляторы ангиогенеза – более ста полипептидных регуляторов, ин-

тенсивно изучаемых в последние годы); каллекреин-кининовая система; полиамины (путресцин, кадаверин и др.).

3. *Уровень эндокринной регуляции.* Осуществляется при участии гормонов. Основной особенностью этого уровня регуляции является дистантное действие гормонов на клетки-мишени через кровь (тироксин, инсулин, адреналин).

4. *Уровень нервной регуляции.* Нервная система выполняет интегративные регуляторные функции, обеспечивая через систему различных анализаторов связь организма с внешней средой, адекватность реакции на ее изменения, в том числе и через вегетативную и эндокринную регуляцию изменения функций всех органов. Говоря о роли нервной системы, надо учитывать, что видовые особенности реактивности и резистентности человека обусловлены наличием у него второй сигнальной системы и влиянием социальной среды. Слово, как мощный раздражитель, вызывает не только психические, но и вегетативные сдвиги. Слово лечит, но слово и ранит: психическая травма может быть причиной заболеваний (психосоматические болезни), может также ухудшать их течение, может вызывать развитие психозов и неврозов.

Реактивность – такое же свойство всего живого, как обмен веществ, размножение и рост. На нее влияет среда обитания, барометрическое давление, освещенность, время суток, время года. Выделяют видовую и индивидуальную реактивность. Видовая реактивность определяется наследственными анатомо-физиологическими особенностями данного вида. Так, некоторые виды лягушек по-разному относятся к фармакологическим воздействиям. Другими примерами являются направленные движение (таксис) простейших и сложнорефлекторные инстинкты жизнедеятельности беспозночных: пчел, пауков и др. Индивидуальная реактивность зависит от пола, возраста, конституции, причём имеет значение не столько морфологическое строение тела, сколько функциональные особенности организма. При этом велика роль нервной системы, ее типологических особенностей.

При характеристике реактивности по количественному принципу выделяют следующие типы реактивности: гиперергия, нормергия, гипоергия и анергия.

### *Формы (разновидности) проявления реактивности*

1. Анабиоз у животных – наиболее ранняя и примитивная форма реагирования на неблагоприятные условия, при которой почти полностью прекращается жизнедеятельность, зато повышается устойчивость к неблагоприятным воздействиям. Способность к анабиозу наиболее развита у низкоорганизованных животных и одноклеточных. У человека в условиях патологии при тяжелом повреждении проявляются отдельные компоненты этой формы реактивности в виде толерантной стратегии адаптации.

2. Зимняя и летняя спячка животных – сезонные изменения жизнедеятельности.

3. Пассивная защита у животных и человека, создающая устойчивость к повреждению, которое должно вызвать реакцию.

4. Активное реагирование на действие различных повреждающих агентов – самая разнообразная оптимальная форма реагирования.

5. Адаптация – приспособление к изменениям условий окружающей среды, в том числе и к экстремальным, которое может осуществляться по двум механизмам. Первый механизм – стрессорная, или колоригенная, стратегия адаптации – у человека и позвоночных животных осуществляется при обязательном участии нейроэндокринной системы (рассмотренном в разделе "стресс"). Второй механизм – толерантная стратегия адаптации – проявляется в отсутствии или в слабой реакции на сильное, в том числе и повреждающее воздействие (ареактивность или гипореактивность).

6. Компенсация – восполнение утраченных функций либо за счет включения дополнительных механизмов (например, компенсация недостатка кислорода при подъеме на высоту защитно-приспособительными реакциями сердечно-сосудистой и дыхательной систем); либо путем викаривания, т.е. включения функционального резерва (например, после удаления одной почки развивается викарная гипертрофия второй).

Среди факторов, вызывающих изменение реактивности, наиболее важными являются нарушения интегративных функций ЦНС, адаптационно-трофической функции нервной системы, вегетативной иннервации, функций желез внутренней секреции.

**Резистентность** (от лат. *resisto* – противостоять, сопротивляться) – это устойчивость организма к воздействию различных повреждающих факторов, способность противостоять им путем поддержания гомеостаза. Организм человека и животных в процессе филогенеза приобрел функциональные свойства, обеспечивающие его существование в условиях непрерывного взаимодействия со средой, многие

факторы которой (физические, химические, биологические) могли бы вызвать нарушение жизнедеятельности и даже гибель организма при недостаточной его устойчивости – недоразвитии или ослаблении защитных механизмов и приспособительных реакций. Способность противостоять повреждающим воздействиям, в конечном счете, определяется реакцией организма как единого целого на эти воздействия. Резистентность организма представляет собой одно из основных следствий реактивности. Однако понятие "резистентность организма" охватывает более широкий круг явлений. В ряде случаев она зависит от свойств различных органов и систем, не связанных с реакциями на воздействие. Например, барьерные свойства многих структур, препятствующих проникновению через них микроорганизмов и чужеродных веществ, в значительной мере обусловлены их физиологическими особенностями. Резистентность – это количественное понятие, поскольку отражает степень устойчивости к конкретному патогенному фактору, может быть измерена в каждом отдельном случае (например, дозой токсина, вызывающей смерть животного при отравлении). Для ее измерения часто используют показатели  $LD_{50}$ ,  $LD_{100}$ , 30-суточная выживаемость и др.

Важную роль в формировании как реактивности, так и резистентности играет иммунная система организма. В результате исследований были выделены следующие виды реактивности и резистентности: 1) первичная реактивность и первичная резистентность, соответствующая понятию о врожденном иммунитете; 2) иммунная реактивность, характеризующаяся иммунным ответом на антигенное раздражение (соответственно иммунная резистентность или иммунитет); 3) аллергическая реактивность, или повышенная чувствительность в результате сенсибилизации; 4) резистентность в результате повторного введения антигенов или веществ неантигенного характера (депрессивный иммунитет, тахифилаксия, привыкание к ядам – митридатизм).

Чрезвычайно важным является вопрос о взаимоотношении реактивности и резистентности. По резистентности судят о надежности различных тканевых структур. При нормальной реактивности организма у него должна быть оптимальная резистентность (например, кожа обладает большим сопротивлением к действию электрического тока,  $\beta$ -излучению и микробам; кости и связки – большим сопротивлением к деформации при механическом воздействии). Помимо таких относительно пассивных механизмов резистентности имеют значение приспособительные реакции, направленные на сохранение гомеостаза при вредных воздействиях окружающей среды или изменениях, наступающих в самом организме (видовая резистентность). Резистент-

ность может также изменяться в зависимости от действия различных факторов (голодание, охлаждение, гипокинезия, избыточные нагрузки при тренировке и др.).

Выделяют четыре варианта взаимоотношений реактивности и резистентности.

1. Высокая реактивность и высокая резистентность. Например, стадия резистентности ОАС к повреждающим факторам в виде охлаждения, боли, перегревания.

2. Высокая реактивность и низкая резистентность. Наблюдается также при стадии резистентности ОАС, вызванном повреждающими факторами в виде инфекции.

3. Низкая реактивность и высокая резистентность. Например, во время наркоза по отношению к повреждающему фактору в виде боли, гипоксии.

4. Низкая реактивность и низкая резистентность. Имеет место в стадии истощения ОАС к повреждающему фактору в виде охлаждения и гипоксии.

Эти взаимоотношения реактивности и резистентности можно продемонстрировать на следующем эксперименте. Подопытные животные – мыши. Повреждающий фактор – гипоксия (за счет пребывания животного в герметически закрытой банке). Модель низкой реактивности – мышь, подвергнутая наркозу. Контроль – интактная мышь. Показателем реактивности служит частота дыхания, показателем резистентности – срок выживания. При помещении мышей в две одинаковые по объему герметически закрытые стеклянные банки регистрируется более редкое дыхание с последующей более поздней гибелью от гипоксии у опытной мыши, предварительно подвергнутой наркозу. В данной ситуации высокая резистентность к гипоксии обусловлена низкой реактивностью, вызванной наркозом.

Реактивность и резистентность связаны с породой и чистыми линиями животных. Так, кролики различной породы по-разному вырабатывают антитела; алжирская порода овец более устойчива к сибирской язве, чем другие; мыши разных линий обладают неодинаковой восприимчивостью к раку.

Соотношение реактивности и резистентности имеет большое биологическое значение. Знание этих соотношений широко используется в практике для управления жизненно важными процессами.

*Методы управления реактивностью и резистентностью.* Повышение реактивности и резистентности происходит за счет витаминизации организма, пирогенотерапии, ультрафиолетового облучения; в результате занятий лечебной физкультурой; также повышают

реактивность и резистентность следующие препараты: кофеин, пантокрин, ФИБС, стекловидное тело, женьшень, апилак, золотой корень. Понижение реактивности организма наблюдается при применении местной анестезии, наркоза, во время сна, при гипотермии, при приеме транквилизаторов.

**Физиологические барьеры организма** – это один из механизмов резистентности, который служит для защиты организма или отдельных его частей, предотвращает нарушение постоянства внутренней среды (физических, химических и биологических свойств крови, лимфы, тканевой жидкости) при воздействии на организм факторов, способных разрушить это постоянство. Условно различают внешние и внутренние барьеры.

К *внешним барьерам* относят, во-первых, кожу, охраняющую организм от физических и химических изменений в окружающей среде и принимающую участие в терморегуляции. Во-вторых, слизистые оболочки, которые обладают выраженной антибактериальной защитой. Так, мощной защитой обладает дыхательный аппарат, который постоянно контактирует с огромным количеством микробов и различных вредных веществ окружающей нас атмосферы. Механизмами защиты, которыми обладает дыхательный аппарат, являются выброс патогенных агентов при кашле, чихании, перемещении ресничками эпителия; секреция лизоцима; выработка противомикробных антител, относящихся к классу IgA и секретируемых слизистыми оболочками и их лимфоидными образованиями (при недостатке IgA развиваются хронические воспалительные заболевания). Механизмами защиты, которыми обладает пищеварительный тракт, являются выброс микробов и токсических продуктов при рвоте, диарее; бактерицидное действие слюны, желудочного, кишечного и панкреатического соков, желчи (за счет содержащихся в них и секретируемых слизистой лизоцима, IgA, соляной кислоты в желудке, щелочной реакции в двенадцатиперстной кишке).

*Внутренние барьеры* регулируют поступление из крови в органы и ткани необходимых энергетических ресурсов и своевременный отток продуктов клеточного обмена веществ, что обеспечивает постоянство состава, физико-химических и биологических свойств тканевой (внеклеточной) жидкости и сохранение их на определенном оптимальном уровне. К таким гистогематическим барьерам могут быть отнесены все без исключения барьерные образования между кровью и органами. Из них наиболее специализированными являются гематоэнцефалический, гематофтальмический, гематолабиринтный, гематоплевральный, гематосиновиальный, гематотимический, гематотироидный,

гематотестикулярный, гематоовариальный и плацентарный.

Структура гистогематических барьеров определяется в основном строением органа, в систему которого они входят. Основным элементом данных барьеров являются кровеносные капилляры. Эндотелий капилляров в различных органах обладает характерными морфологическими особенностями. Различия в механизмах осуществления барьерной функции зависят от структурных особенностей основного вещества (неклеточных образований, заполняющих пространства между клетками). Основное вещество образует мембраны, окутывающие макромолекулы фибриллярного белка, оформленного в виде протофибрилл, составляющего опорный остов волокнистых структур. Под эндотелием располагается базальная мембрана капилляров, в ее состав входит большое количество нейтральных мукополисахаридов. Базальная мембрана, основное аморфное вещество и волокна составляют барьерный механизм, в котором главным реактивным и лабильным звеном является основное вещество. Наиболее изученным является открытый в результате работ выдающегося отечественного ученого-женщины академика Л.С. Штерн гематоэнцефалический барьер.

**Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ)** – физиологический механизм, избирательно регулирующий обмен веществ между кровью и центральной нервной системой и препятствующий проникновению в мозг чужеродных веществ и промежуточных продуктов. Он обеспечивает относительную неизменность состава, физических, химических и биологических свойств цереброспинальной жидкости и адекватность микросреды для отдельных нервных элементов. Морфологическим субстратом ГЭБ являются анатомические элементы, расположенные между кровью и нейронами: клетки эндотелия капилляров, без промежутков накладывающиеся друг на друга, как черепичная крыша; трехслойная базальная мембрана и клетки глии; сосудистые сплетения, оболочки мозга и естественное основное вещество (комплекс белка и полисахаридов). Особую роль выполняют клетки нейроглии. Конечные периваскулярные (присосковые) ножки астроцитов, прилегающие к наружной поверхности капилляров, могут избирательно экстрагировать из кровотока необходимые для питания вещества (сжимаемые капилляры, они замедляют кровоток) и возвращать в кровь продукты обмена. Проницаемость ГЭБ в различных отделах неодинакова и может по-разному изменяться. Установлено, что в мозге имеются "безбарьерные зоны" (*area postrema*, нейрогипофиз, ножка гипофиза, эпифиз и серый бугорок), куда введенные в кровь вещества поступают почти беспрепятственно. В некоторых отделах мозга, например в гипоталамусе, проницаемость ГЭБ по отношению к биогенным аминам, электроли-



там, некоторым чужеродным веществам выше, что и обеспечивает своевременное поступление гуморальной информации в высшие вегетативные центры. Избирательная проницаемость ГЭБ при переходе из крови в спинномозговую жидкость и ЦНС значительно выше, чем обратно. Проницаемость ГЭБ изменяется при определенных состояниях организма: во время менструации и беременности, при изменении температуры окружающей среды и тела, при нарушении питания и авитаминозе, утомлении, бессоннице, различных дисфункциях, травмах, нервных расстройствах.

Изучение защитной функции ГЭБ имеет особое значение для выявления патогенеза и терапии заболеваний ЦНС. Снижение проницаемости барьера способствует проникновению в центральную нервную систему не только чужеродных веществ, но и продуктов нарушенного метаболизма; в то же время повышение сопротивляемости ГЭБ частично или полностью закрывает путь защитным антителам, гормонам, метаболитам, медиаторам.

## XI. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Цельс (А.С. Celsus, 25 г. до н. э.) описал 4 основных клинических признака воспаления: красноту (*rubor*), припухлость (*tumor*), боль (*dolor*) и повышение температуры (*calor*). Гален (Galen, 130–210 гг. н. э.) добавил пятый признак – нарушение функции (*functio laesa*).

Со времен Р. Вирхова (R. Virchow, 1821–1902 гг.) различают 4 стадии воспаления: альтерация (*alteratio*), экссудация (*exudatio*), эмиграция (*emigratio*), пролиферация (*proliferatio*).

Причинами воспаления могут являться физические, химические, биологические факторы, а также расстройства кровообращения, опухолевый рост, иммунные реакции.

**Воспаление** – сложный комплекс выработанных в процессе эволюции местных защитно-приспособительных и патологических реакций организма со стороны микроциркуляторного русла, системы крови и соединительной ткани в ответ на повреждение, направленный на изоляцию и удаление повреждающего агента и ликвидацию последствий повреждения. При воспалении как типовом патологическом процессе явления повреждения (первичного и вторичного) закономерно сочетаются с реакциями организма (защитно-приспособительными и патологическими). Исходом воспаления является восстановление либо замещение поврежденной ткани, а при неблагоприятном течении – переход в хроническое (в том числе гранулематозное) воспаление. Таким образом, для воспаления характерно обязательное сочетание

трех компонентов: 1) явлений первичного и вторичного повреждения – первичной и вторичной альтерации; 2) изменений со стороны микроциркуляторного русла, сопровождающихся выходом жидкой части крови – экссудации; 3) клеточных реакций, включающих эмиграцию лейкоцитов из сосудистого русла; явления фагоцитоза и биоцитоза, с запуском и регуляцией низкомолекулярными медиаторами и цитокинами фагоцитирующих клеток местных реакций соединительной ткани и общих реакций организма (лихорадка, синтез белков острой фазы, повышение продукции стрессорных гормонов и др.); пролиферацию элементов соединительной ткани, восстановление или замещение поврежденных структур.

Способность противостоять повреждению, способность к заживлению ран, к восстановлению, по крайней мере, некоторых утраченных тканей – важнейшие свойства живых организмов. И эти свойства определяются тем, что здоровый организм немедленно отвечает на повреждение рядом общих и местных реакций. Общие реакции организма обусловлены изменениями функционального состояния нервной, эндокринной и иммунной систем, они сопровождаются изменениями реактивности всего организма в целом. Местные реакции, возникающие в зоне повреждения и в непосредственной близости от нее, характеризуют процесс, называемый воспалением. Биологический смысл воспаления в том, чтобы ограничить, задержать, остановить развитие повреждения и далее, если это удастся, расчистить зону повреждения от продуктов распада и разрушенных тканей, подготовив тем самым почву для собственно восстановительных процессов.

**Альтерация** – это главное звено патогенеза воспаления, по сути – пусковой механизм. Альтерация может быть первичная или вторичная.

*Первичная альтерация* развивается сразу после воздействия повреждающего фактора и формируется на уровне функционального элемента органа. Она проявляется как специфическими, так и неспецифическими изменениями, которые развиваются стереотипно, независимо от свойств и особенностей действия патогенного фактора. Эти изменения связаны, во-первых, с повреждением наружной клеточной мембраны, во-вторых, с повреждением мембран митохондрий, в-третьих, с повреждением лизосом.

Нарушение структуры мембраны клеток ведет к повреждению клеточных насосов, в результате чего теряется способность клетки адекватно реагировать перестройкой собственного метаболизма на изменения гомеостаза окружающей среды. Изменяются также ферментативные системы митохондрий. В клетке накапливаются недоокис-

ленные продукты обмена: пировиноградная, молочная и янтарная кислоты. Первоначально эти изменения являются обратимыми и могут исчезнуть: если этиологический фактор прекращает свое действие, клетка полностью восстанавливает свои функции. Если же повреждение продолжается и в процесс вовлекаются лизосомы, то изменения носят уже необратимый характер. Поэтому лизосомы называют "стартовыми площадками воспаления": именно с них начинается формирование вторичной альтерации.

*Вторичная альтерация* обусловлена повреждающим действием лизосомальных ферментов: усиливаются процессы протеолиза, липолиза и гидролиза других биомолекул. В результате распада белков в тканях увеличивается количество полипептидов и аминокислот, при распаде жиров увеличивается концентрация жирных кислот. Все это вызывает физико-химические нарушения в тканях. Развивается гиперосмия с повышением концентрации ионов  $K^+$ ,  $Na^+$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Cl^-$ ; гиперонкия – повышение количества белковых молекул из-за распада крупных на более мелкие;  $H^+$ -гиперония в связи с диссоциацией большого количества кислот с высвобождением ионов водорода. Активация гликолиза ведет к накоплению молочной кислоты, а нарушение процессов аэробного окисления углеводов, жирных кислот и аминокислот, цикла Кребса – к увеличению уровня недоокисленных продуктов. И как следствие такого повышения числа кислых продуктов обмена развивается метаболический ацидоз. В процесс вовлекаются все компоненты ткани, и альтерация приобретает необратимый характер, итогом которого является аутолиз клеток.

При воспалении образуются вещества, которые могут не только усиливать, но и ослаблять альтерацию, оказывая влияние на различные компоненты воспаления, т.е. регулируя микроциркуляцию, экссудацию, эмиграцию лейкоцитов и пролиферацию клеток соединительной ткани. Эти биологически активные вещества получили название *медиаторов воспаления*.

По происхождению медиаторы воспаления необходимо разделить на:

- вещества, происходящие из тканей (и, следовательно, из клеток), – клеточные;
- вещества, формирующиеся в жидких средах организма, в частности в крови, – плазменные, или гуморальные.

По направлению их действия медиаторы можно также разделить на две группы:

- вещества, увеличивающие проницаемость сосудов;
- вещества, обладающие хемотаксическим действием на лей-

коциты и/или участвующие в механизмах фагоцитоза.

По времени проявления их активности выделяют ранние и поздние медиаторы.

Источниками медиаторов воспаления могут быть белки крови и межклеточной жидкости, все клетки крови, нервные клетки, клетки и неклеточные элементы соединительной ткани. Различают преформированные и вновь образующиеся медиаторы. Преформированные медиаторы синтезируются постоянно, без всякого повреждения; они накапливаются в специальных хранилищах и высвобождаются немедленно после повреждения (например, гистамин). Синтез вновь образующихся медиаторов (например, простагландинов) начинается после повреждения, как ответная мера.

Повреждение ткани сопровождается активацией специальных протеолитических систем крови, что ведет к появлению в очаге воспаления различных пептидов, играющих роль медиаторов воспаления. Образование вазоактивных кининов запускается активированным фактором Хагемана, катализирующим превращение прекаллекреина в каллекреин – последний расщепляет высокомолекулярный кининоген с образованием брадикинина. Помимо этого фактор Хагемана активирует фибринолиз, в результате чего из неактивного плазминогена образуется активный фермент плазмин. Плазмин расщепляет фибрин (своевременное переваривание фибрина необходимо для успешного заживления ран), при этом образуются пептиды, способные расширять сосуды и поддерживать увеличенную сосудистую проницаемость. Плазмин активирует систему комплемента. Система комплемента, включающая около 20 различных белков, активируется, кроме фактора Хагемана, еще тремя путями: классическим (комплексами антиген-антитело), альтернативным (липополисахаридами микробных клеток) и недавно открытым лектиновым (при участии маннозо-связывающего белка плазмы крови). В воспалении участвуют C3а и C5а компоненты комплемента, которые способствуют дегрануляции тучных клеток и базофилов с высвобождением медиаторов и являются мощными хемотаксантами для лейкоцитов. Помимо этого при активации комплемента образуется мембранатакующий комплекс (C5b6789), непосредственно лизирующий бактерии и патологически измененные собственные клетки, а также компонент C3b и продукты его более глубокой деградации (iC3b и C3dg), которые благодаря наличию к ним рецепторов на соответствующих клетках участвуют в опсонизации объектов фагоцитоза. Компоненты комплемента вызывают адгезию, агрегацию и дегрануляцию клеток крови, выход лизосомальных ферментов, образование свободных радикалов, провоспалительных цитокинов (IL-1 $\alpha$  и IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$ ), стимулируют хемотаксис, гранулоцито- и моноцитопоз, синтез иммуноглобулинов.

Медиаторы плазменного и клеточного происхождения взаимосвязаны и действуют по принципу аутокаталитической реакции с обратной связью и взаимным усилением. Нарушение микроциркуляции в очаге воспаления характеризуется изменением тонуса микроциркуляторных сосудов, усиленным током жидкой части крови за пределы сосуда (экссудацией) и выходом форменных элементов крови (эмиграцией).

### **Изменения со стороны микроциркуляторного русла**

Для сосудистой реакции характерны 4 стадии: 1) кратковременный спазм сосудов; 2) артериальная гиперемия; 3) венозная гиперемия; 4) стаз.

*Спазм* сосудов возникает при действии повреждающего агента на ткани и связан с тем, что первыми возбуждаются вазоконстрикторы, поскольку они чувствительнее вазодилататоров. Спазм быстро сменяется артериальной гиперемией.

*Артериальная гиперемия* формируется следующими тремя путями:

- как результат паралича вазоконстрикторов;
- как результат воздействия медиаторов с сосудорасширяющей активностью;
- как результат реализации аксон-рефлекса.

Расслабляются прекапиллярные сфинктеры, увеличивается число функционирующих капилляров, и кровотока через сосуды поврежденного участка может в десятки раз превышать его скорость в неповрежденной ткани. Расширение микроциркуляторных сосудов, увеличение количества функционирующих капилляров и повышенное кровенаполнение органа определяет первый макроскопический признак воспаления – покраснение. Если воспаление развивается в коже, температура которой ниже температуры притекающей крови, то температура воспаленного участка повышается – возникает жар. Поскольку в первое время после повреждения линейная и объемная скорости кровотока в участке воспаления достаточно велики, то оттекающая из очага воспаления кровь содержит большее количество кислорода и меньшее количество восстановленного гемоглобина и поэтому имеет ярко-красный цвет. Артериальная гиперемия при воспалении сохраняется недолго (от 15 мин до 3 ч) и затем переходит в венозную гиперемию, при которой увеличенное кровенаполнение органа сочетается с замедлением и даже полным прекращением капиллярного кровотока (кроме асептического воспаления).

*Венозная гиперемия* начинается с максимального расширения прекапиллярных сфинктеров, которые становятся нечувствительными к вазоконстрикторным и вазодилататорным стимулам, в результате

чего венозный отток затрудняется. После этого замедляется ток крови в капиллярах и приносящих артериолах. Главной причиной развития венозной гиперемии является экссудация – выход жидкой части крови из микроциркуляторного русла в окружающую ткань. Экссудация сопровождается повышением вязкости крови, в результате этого периферическое сопротивление кровотоку возрастает, скорость тока крови падает. Кроме того, экссудат сдавливает венозные сосуды, что затрудняет венозный отток и также усиливает венозную гиперемию. Развитию венозной гиперемии способствует набухание в кислой среде форменных элементов крови, сгущение крови, нарушение десмосом, краевое стояние лейкоцитов, образование микротромбов. Кровоток постепенно замедляется и приобретает новые качественные особенности из-за повышения гидростатического давления в сосудах: кровь начинает двигаться толчкообразно, так как в момент систолы сердца кровь продвигается вперед, а в момент диастолы останавливается. При дальнейшем повышении гидростатического давления кровь во время систолы продвигается вперед, а в момент диастолы возвращается обратно, т.е. возникает маятникообразное движение. Толчкообразное и маятникообразное движение крови определяет возникновение пульсирующей боли.

*Стаз* – заключительная стадия сосудистой реакции при воспалении. Как правило, стаз возникает в отдельных сосудах венозной части микроциркуляторного русла из-за резкого повышения ее проницаемости и нарастающей экссудации. При этом жидкая часть крови быстро переходит во внесосудистое пространство и сосуд остается заполненным массой плотно прилежащих друг к другу форменных элементов крови. Высокая вязкость такой массы делает невозможным ее продвижение по сосудам, и возникает стаз. Эритроциты образуют "монетные столбики", границы между которыми постепенно стираются, и образуется сплошная масса в просвете сосуда – сладж (грязь).

*Экссудация.* Экссудация при воспалении обусловлена прежде всего повышением проницаемости микроциркуляторного русла для белка вследствие существенного изменения сосудистого эндотелия. Изменение свойств эндотелиальных клеток микроциркуляторных сосудов – это главная, но не единственная причина экссудации при воспалении. Образованию различного экссудата способствует рост гидростатического давления внутри микроциркуляторных сосудов, связанный с расширением приносящих артериол, а также увеличение осмотического давления интерстициальной жидкости, обусловленное накоплением во внесосудистом пространстве осмотически и онкотически активных продуктов распада ткани. Более значительно процесс экссу-

дации выражен в венах и капиллярах. Экссудация формирует четвертый признак воспаления – припухлость.

В состав экссудата входит жидкая часть крови, ее форменные элементы и разрушенные ткани. По составу экссудата выделяют 5 видов воспаления: 1) серозный, 2) катаральный (слизистый), 3) фибринозный, 4) геморрагический, 5) гнойный (ихорозный, или гнилостный – как разновидность гнойного).

Экссудация при воспалении имеет защитно-приспособительное значение: в результате нее происходит снижение концентрации бактериальных и других токсинов за счет разбавления и разрушения их поступающими из плазмы крови протеолитическими ферментами. В очаг воспаления в ходе экссудации поступают сывороточные антитела, которые нейтрализуют бактериальные токсины и опсонизируют бактерии. Воспалительная венозная гиперемия обеспечивает переход в очаг воспаления лейкоцитов крови, способствует фагоцитозу. Фибриноген экссудата превращается в фибрин, нити которого создают структуру, облегчающую переход лейкоцитов в рану. Кроме того, фибрин играет важную роль в процессе заживления ран, образуя фибринную гемостатическую пробку.

Однако экссудация имеет и отрицательные последствия: отек тканей может привести к угрожающим для жизни состояниям: удушью (отек гортани, бронхов) или к повышению внутричерепного давления (отек мозга). Излишнее отложение фибрина может препятствовать последующему восстановлению поврежденной ткани и способствовать избыточному разрастанию соединительной ткани. Нарушения микроциркуляции также способны привести к ишемическому повреждению тканей.

### **Клеточные реакции при воспалении**

*Эмиграция.* Клеточная эмиграция и изменения микроциркуляторного русла при воспалении детально описаны в конце XIX в. Юлиусом Конгеймом (J. Conheim), проводившим биомикроскопические исследования в эксперименте на языке и брызжейке лягушки, а также на ухе кролика. Как было показано в этих опытах, выход лейкоцитов из сосудистого русла происходит в посткапиллярных венах, начиная со стадии артериальной гиперемии и достигая максимальных величин на стадии венозного застоя. Ю. Конгейм показал, что проникновение лейкоцитов через стенку сосуда включает три стадии: 1) пристеночное (краевое) стояние лейкоцитов; 2) выход лейкоцитов из сосудистого русла; 3) движение лейкоцита в очаге воспаления.

Явление прилипания (адгезии) лейкоцитов и тромбоцитов к внутренней стенке микрососуда при воспалении было впервые описано Р. Вир-

ховым (R. Virchow) более 100 лет назад.

Большинство исследователей, описывавших клеточную эмиграцию еще до открытия молекул клеточной адгезии, отмечали факт значительного повышения адгезивных свойств клеток эндотелия, мембраны лейкоцитов и тромбоцитов. Ю. Конгейм еще в 1882 г. в своих лекциях по общей патологии высказал мнение, что повышение адгезивных свойств эндотелия связано с молекулярными изменениями. Характерны и морфологические изменения эндотелия микрососудов, которые на стадии пристеночного стояния лейкоцитов приобретают вид "бульбной мостовой".

При воспалительной эмиграции лейкоцит должен преодолеть две преграды: эндотелий и базальную мембрану. Слой эндотелия лейкоциты проходят, протискиваясь между эндотелиальными клетками, а базальную мембрану временно растворяют своими протеиназами. Весь процесс перехода лейкоцита через стенку сосуда занимает от 2 до 12 мин и не вызывает повреждения стенки сосуда. Главным местом эмиграции лейкоцитов являются посткапиллярные венулы. При остром воспалении прежде всего эмигрируют нейтрофилы и значительно позднее – моноциты. Эозинофилы, базофилы и лимфоциты также способны к эмиграции. Эмиграция лейкоцитов связана с появлением в очаге воспаления специальных медиаторов – хематтрактантов. Экзогенными хематтрактантами являются липополисахариды, входящие в состав бактериальных эндотоксинов. К наиболее сильным эндогенным хематтрактантам относятся фрагменты активируемого при воспалении комплемента, особенно C5a, лейкотриен B<sub>4</sub>, фактор активации тромбоцитов и калликреин, а также специализированные на регуляции хемотаксиса лейкоцитов несколько десятков низкомолекулярных пептидных цитокинов – хемокинов, которые по структуре разделены на семейства – α-, β-, γ- и δ-хемокинов. Эмиграция лейкоцитов в очаг воспаления начинается с их адгезии к эндотелию сосудов микроциркуляторного русла. Адгезивность увеличивается в результате повышения экспрессии на мембране эндотелиальных клеток молекул клеточной адгезии (рис. 5). Прохождение лейкоцитов через сосудистую стенку – это результат присущей этим клеткам способности к движению – локомоции, которая активируется хематтрактантами. Активация через рецепторы к хемоаттрактантам, а также интегрины и другие молекулы клеточной адгезии реализуется через целый ряд внутриклеточных сигнальных путей, что приводит к реорганизации компонентов клеточного цитоскелета и сократительных белков клетки. Важную роль играют полимеризация низкомолекулярного G-актина в F-актин, сшивка нитей микрофиламентов актиногелином (MARCKS) – белком, перекрестно связывающим актин, в результате чего F-актин переходит в состояние геля. Интегрины и актиновые филаменты взаимодействуют через различные адапторные белки, такие как талин, который запускает полимеризацию актина у плазматической мембраны. Взаимодейст-



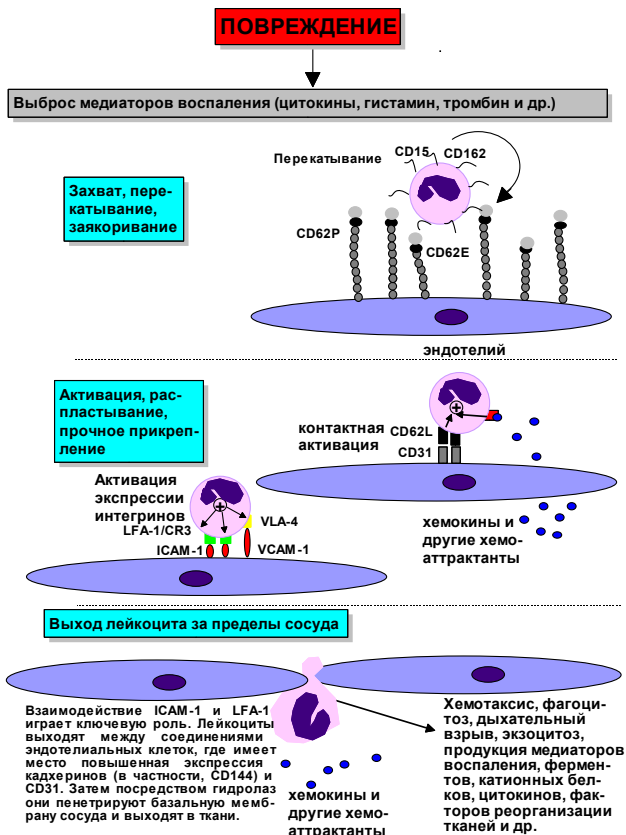


Рис. 5. Участие молекул клеточной адгезии в клеточной эмиграции при воспалении

вие хематтрактантов с поверхностными рецепторами лейкоцитов сопровождается активацией различных находящихся в них ферментов, в том числе фосфолипаз  $A_2$  и C; локальным гидролизом фосфатидилинозитол-4,5-дифосфата с образованием инозитолтрифосфата и диацилглицерола; увеличением уровня внутриклеточного кальция; повышением активности протеинкиназы C. В контроле полимеризации актина ведущую роль играют Rho ГТФ-азы, к которым относятся более чем десять раз-

личных ферментов, запускающих различные пути перестройки цитоскелета. В частности, одна из ГТФ-аз этого семейства – RAC – способна вызывать конформационные изменения WASP (англ. Wiskott-Aldrich syndrome protein) – белка синдрома Вискотта-Олдрича, контролирующего состояние актина и дефектного при вышеуказанном синдроме. Под действием хемоаттрактантов происходит поляризация клеточного цитоскелета, в результате которой молекулы клеточной адгезии, взаимодействующие с соответствующими лигандами на мембране эндотелия, собираются в виде кластеров на полюсе клетки, контактирующем со стенкой вены. Выбрасывается содержимое гранул, в том числе протеиназы, способные растворять базальную мембрану сосудов.

Наибольшей функциональной активностью обладают нейтрофильные лейкоциты. Первыми в очаг воспаления приходят полиморфноядерные лейкоциты, их называют клетками "аварийного реагирования" и одноразового пользования.

Моноциты находятся в крови до 3 суток, затем уходят в ткани и находятся в них около 10 дней. Часть их дифференцируется в оседлые тканевые макрофаги, часть находится в неактивном состоянии и может вновь активироваться. Поэтому моноциты называют клетками многократного пользования. Такая последовательность выхода форменных элементов крови за пределы сосуда была выявлена И.И. Мечниковым и называется "закон клеточной эмиграции".

Согласно этому закону клеточные реакции при воспалении протекают в три стадии:

- 1) полинуклеарная (эмиграция нейтрофилов и эозинофилов) – до 2 суток;
- 2) моноклеарная (эмиграция моноцитов и лимфоцитов) – до 5–6 суток;
- 3) фибробластическая (пролиферация фибробластов и других местных соединительно-тканевых клеточных элементов в очаге воспаления).

Как установлено в последние годы, последовательность эмиграции определяется динамикой экспрессии на разных типах лейкоцитов различных молекул клеточной адгезии, а также временным паттерном появления их лигандов на эндотелии. Однако в большей степени она обусловлена временными параметрами синтеза специализированных цитокинов хемотаксиса – хемокинов.

Выделяют четыре семейства хемокинов –  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -хемокины. Хемокины отличаются более высокой избирательностью действия на отдельные типы лейкоцитов. Установлено, что  $\alpha$ -

хемокины – это хемоаттрактанты преимущественно для нейтрофилов и некоторых лимфоцитов, а  $\beta$ -хемокины – преимущественно для моноцитов, эозинофилов, базофилов, Т- и В-лимфоцитов, НК-клеток. Семейство  $\alpha$ -хемокинов включает в себя 16 цитокинов, а  $\beta$ -хемокинов – 28 белков;  $\gamma$ -хемокины представлены только двумя белками – лимфотактином  $\alpha$  и  $\beta$ , являющимися избирательными хемоаттрактантами для Т-лимфоцитов и НК-клеток. Из  $\delta$ -хемокинов наиболее изучен фракталкин, синтезирующийся эндотелиальными клетками и привлекающий в очаг воспаления моноциты, НК-клетки и Т-лимфоциты. Среди отдельных хемокинов есть цитокины как с узконаправленным, так и с широким спектром активности в отношении различных клеточных мишеней. Как установлено в последние годы, избирательность действия отдельных хемокинов на разные типы лейкоцитов во многом связана с гетерогенностью рецепторов. К настоящему времени описано 10 типов рецепторов для  $\beta$ -хемокинов (CCR1, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR6, CCR7, CCR8, CCR9, CCR10), 6 типов для  $\alpha$ -хемокинов (CXCR1, CXCR2, CXCR3, CXCR4, CXCR5, CXCR6), отдельные типы рецепторов для  $\gamma$ - (XCR1) и  $\delta$ -хемокинов (CX<sub>3</sub>CR1). Помимо этого имеются мембранные белки, связывающие хемокины, но не проводящие сигнал внутрь клетки (D6, CCR11, Duffy). Некоторые из них способны к перекрестному связыванию разных типов хемокинов (Duffy). Таким образом, большое разнообразие синтезируемых в очаге воспаления хемокинов и рецепторов к ним, неодинаково экспрессирующихся на разных типах лейкоцитов, создает условия для узконаправленной регуляции подвижности и активности фагоцитирующих клеток и лимфоцитов.

Важнейшей функцией лейкоцитов в очаге воспаления является *фагоцитоз* – захват, убиение и переваривание бактерий, а также переваривание продуктов распада тканей и клеток собственного организма.

В ходе фагоцитоза различают 4 стадии:

- 1) стадия приближения фагоцита к объекту;
- 2) стадия прилипания (адгезии) фагоцита к объекту;
- 3) стадия поглощения фагоцитом объекта;
- 4) стадия внутриклеточных превращений поглощенного объекта.

Первая стадия обусловлена способностью фагоцитов к хемотаксису. В механизмах распознавания и адгезии фагоцитом объекта (вторая стадия) большую роль играют опсонины – антитела, фрагменты комплемента, фибронектин. Значительное усиление фагоцитоза этими молекулами определяется высокоспецифическим связыванием

соответствующих комплексов с мембраной фагоцита через соответствующие рецепторы (рецепторы к Fc-фрагменту иммуноглобулинов, рецепторы к белкам системы комплемента, рецепторы  $\beta_1$ -,  $\beta_2$ -,  $\beta_3$ -семейств интегринов). Помимо этого возможно и первичное распознавание патогенных агентов через многочисленные паттерн-распознающие рецепторы, к которым относятся интенсивно изучаемые Toll-подобные рецепторы (TLR1-TLR11), рецепторы "мусорщики" (англ. scavenger receptors – SR-A и MARCO), макрофагальный маннозный рецептор,  $\beta$ -глюкановый рецептор и др. (R. Medzhitov, C. Janeway, 2000; R. Metzhitov, 2003, 2008). Собственно в фагоцитозе и эндоцитозе наибольшая роль принадлежит 3 последним группам рецепторов. Лигандами паттерн-распознающих рецепторов являются молекулярные структуры, общие для многих патогенных микроорганизмов (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны по терминологии, предложенной Русланом Метжитовым и Чарльзом Джаневэем). Активация внутриклеточных сигнальных путей через Toll-подобные рецепторы приводит к увеличению экспрессии генов, кодирующих синтез провоспалительных цитокинов, индуцибельной NO-синтазы, антимикробных пептидов, молекул главного комплекса гистосовместимости и костимулирующих молекул CD80 и CD86, необходимых для презентации антигенных пептидов Т-лимфоцитам.

Механизм стадии поглощения объекта связан с активной перестройкой компонентов клеточного цитоскелета и сократительных белков клетки. Захват осуществляется путем постепенного обволакивания фагоцитом микробной клетки, т.е. путем прогрессирующего прилипания поверхности фагоцита к поверхности микроба до тех пор, пока весь объект не будет "обклеен" мембраной фагоцита. Вследствие этого поглощаемый объект оказывается внутри фагоцита, заключенным в мешок, образованный частью мембраны фагоцитирующей клетки. Этот "мешок" называется фагосомой. Образование фагосомы начинается стадию внутриклеточных превращений поглощенного объекта внутри фагосомы, т.е. вне внутренней среды фагоцита.

Основная часть внутриклеточных превращений поглощенного при фагоцитозе объекта связана с переходом содержимого цитоплазматических гранул фагоцитов внутрь фагосомы. В этих гранулах у всех облигатных фагоцитов содержится большое количество биологически активных веществ – преимущественно ферментов, которые убивают и затем переваривают микробы и другие поглощенные объекты. В нейтрофилах имеется 3 вида гранул, которые содержат: лизоцим – фермент, растворяющий микробную стенку; лактоферрин – белок, связывающий железо и тем самым оказывающий бактериостатическое

действие; миелопероксидазу; нейтральные протеиназы; кислые гидролазы; белок, связывающий витамин В<sub>12</sub> и другие активные компоненты. Как только образуется фагосома, к ней вплотную подходят гранулы. Мембраны гранул сливаются с мембраной фагосомы, и содержимое поступает внутрь фагосомы.

Нейтрофилы – первые лейкоциты, инфильтрирующие зону воспаления. Они обеспечивают эффективную защиту от бактериальных и грибковых инфекций. Если же рана не инфицирована, то содержание нейтрофилов в ней быстро снижается, и через 2 суток в очаге воспаления преобладают макрофаги. Как и нейтрофилы, воспалительные макрофаги – это подвижные клетки, защищающие организм с помощью фагоцитоза от различных инфекционных агентов. Они также способны секретировать лизосомальные ферменты и кислородные радикалы, но отличаются от нейтрофилов рядом качеств, которые делают эти клетки особенно важными на более поздних этапах острого воспаления и в механизмах заживления ран. Во-первых, макрофаги живут гораздо дольше (месяцы, а нейтрофилы – неделю). Во-вторых, они способны распознавать, а затем поглощать и разрушать поврежденные и нежизнеспособные клетки собственного организма, в том числе и нейтрофилы. С этим связана их чрезвычайная роль в "уборке" воспалительного экссудата. Макрофаги – это главные клетки, участвующие в растворении и удалении из очага воспаления поврежденной соединительной ткани, что необходимо для последующей реконструкции тканей. Они синтезируют и секретуют нейтральные протеиназы: эластазу, коллагеназу, активатор плазминогена, разрушающие внеклеточные коллагеновые и эластиновые волокна соединительной ткани.

Макрофаги играют одну из ключевых ролей в *репарации* тканей. У животных в эксперименте, лишенных мононуклеаров, раны не заживают. Это объясняется тем, что макрофаги синтезируют факторы роста для фибробластов и других мезенхимальных клеток; продуцируют факторы, увеличивающие синтез коллагена фибробластами, в частности семейства TGF- $\beta$ ; являются источниками факторов, управляющих различными этапами ангиогенеза – реваскуляризации поврежденной ткани.

Воспаление делят на острое и хроническое.

*Острое воспаление* развивается в связи с внезапным повреждением – ожогом, отморожением, механической травмой, некоторыми инфекциями. Его продолжительность обычно не превышает нескольких суток. Острое воспаление характеризуется выраженными экссудативными реакциями, в ходе которых вода, белки и лейкоциты покидают кровоток и поступают в зону повреждения. При неблагоприятных

условиях возможен переход острого воспаления в хроническую форму с вытекающими отсюда последствиями.

*Хроническое воспаление* развивается, когда повреждающий агент действует в течение длительного времени. Хроническое воспаление продолжается недели, месяцы и годы. Оно характеризуется не столько экссудацией, сколько пролиферацией фибробластов и клеток сосудистого эндотелия, а также скоплением в очаге воспаления специальных клеток – макрофагов, лимфоцитов, плазматических клеток и фибробластов. Наиболее тяжелые заболевания человека характеризуются как раз хроническим воспалительным процессом – это лепра, ревматоидный артрит, туберкулез, хронический пиелонефрит, сифилис, цирроз печени и т.д. Хроническое воспаление обычно сопровождается необратимыми повреждениями нормальной паренхимы, дефекты которой заполняются фиброзной соединительной тканью, деформирующей пораженные органы. В оптимальном случае прекращение действия повреждающего агента сопровождается затуханием воспалительного процесса и полным устранением всех последствий самих воспалительных реакций, т.е. происходит возврат к нормальному состоянию. Это означает прекращение образования медиаторов и исчезновение их из зоны повреждения, прекращение эмиграции лейкоцитов, восстановление сосудистой проницаемости, удаление жидкости, белков, продуктов распада бактерий и клеток (в том числе нейтрофилов и макрофагов).

Исчезновение медиаторов обусловлено отчасти их спонтанной диффузией из очага воспаления и частично инактивацией различными ферментами, причем система инактивации развивается в ходе самого воспаления. Если повышение проницаемости сосудов не связано с грубым повреждением эндотелиальных клеток, то проницаемость быстро нормализуется после исчезновения медиаторов. Большая часть скопившейся в очаге воспаления жидкости удаляется с током лимфы. Отложившаяся фибрина растворяются фибринолитическими ферментами крови, ферментами клеток воспаления и также удаляются по лимфатическим сосудам. Возможно, что по лимфатическим сосудам уходят и макрофаги. Часть макрофагов, нагруженных нетоксичными неразрушенными веществами, может долгое время оставаться на месте бывшего воспаления.

Исход воспаления зависит от характера процесса, его локализации и распространенности. За счет регенерации специфических элементов наступает практически полное восстановление их структуры и функции, либо на месте очага воспаления образуется рубец, который может не сказаться на функциях или привести к органическим измене-

ниям и нарушениям функций, либо при резко выраженной первичной и вторичной альтерации возможна гибель органа и всего организма. Например, при травме глаза эрозия в оптической зоне роговицы заканчивается полной эпителизацией и восстановлением остроты зрения; проникающее ранение роговицы с захватом ее оптической зоны заканчивается рубцеванием со снижением центрального зрения; разможевание глазного яблока, не поддающееся хирургическому восстановлению, является показанием к удалению глазного яблока, так как орган погиб.

Вопрос о воспалении как общей реакции организма следует рассматривать с двух сторон: 1) влияние очага воспаления на организм и 2) влияние организма на воспаление. Первое зависит от причины воспаления, его локализации, степени повреждения и возникновения недостаточности функции органа; влияние организма на течение и исход воспаления зависит от его реактивности и резистентности, иммунитета, состояния желез внутренней секреции, питания, конституции, пола, возраста, ранее перенесенных заболеваний. В зависимости от состояния организма воспаление может быть: нормергическим – при хорошей реактивности у здоровых лиц; гиперергическим (очень бурное) - при аллергии или у холериков; гипоергическим – как положительная гипо- и анергия при иммунитете и отрицательная гипо- и анергия при низкой реактивности, голодании, истощении регуляторных систем (нервной и эндокринной).

*Биологическая сущность воспаления.* И.И. Мечников в течение 25 лет исследовал фагоцитоз. Его метод сравнительной патологии – изучение процесса в эволюционном аспекте. Он доказал, что воспаление встречается у всех представителей животного мира. У одноклеточных существ защита и питание совпадают. У низших многоклеточных (губки) фагоцитировать могут все клетки. При формировании зародышевых листков фагоцитоз закрепляется за мезодермой. При формировании сосудистой системы открытого типа (например, у членистоногих) фагоциты проще и быстрее доставляются в очаг воспаления, а у высших к фагоцитарной реакции присоединяется реакция сосудов, нервной системы и соединительной ткани. Воспаление – это реакция целостного организма, выработанная в процессе эволюции, и она имеет защитно-приспособительное значение. В основе защиты лежит фагоцитоз, все остальное есть лишь "аксессуары" воспалительной реакции.

Ниже представлены современные методы функциональной оценки фагоцитов.

## **I. Ориентировочные скринирующие показатели:**

- гемограмма с определением общего числа лейкоцитов, относительного и абсолютного содержания нейтрофилов, моноцитов, эозинофилов, базофилов, типов ядерных сдвигов при наличии нейтрофильного лейкоцитоза или нейтропении;
- исследование клеточного состава экссудатов при наличии очагов воспаления.

## **II. Интегральные тесты:**

### ***In vitro***

- оценка поглотительной (собственно фагоцитарной) активности лейкоцитов периферической крови с бактериальными, грибковыми, эритроцитарными и пр. объектами в тесте с использованием цельной крови;
- бактериологический метод оценки антимикробной бактерицидной активности лейкоцитов крови;

### ***In vivo***

- метод кожного "окна" по J. Rebeck и J. Crowley;
- метод кожной камеры по M. Mass и B. Goldberg;
- клиренс коллоидов (интегральная оценка системы мононуклеарных фагоцитов, преимущественно клеток Купфера);
- провакцинационные внутрикожные тесты с неспецифическими флогогенными агентами.

## **III. Оценка отдельных стадий и функций фагоцитирующих клеток *in vitro***

1. Исследование хемотаксиса и хемокинеза с различными хемоаттрактантами с использованием камер Бойдена, исследованием миграции под агарозой, из агарозных микрокапель в 96-луночном плоскодонном планшете, из капилляров или в капиллярах и т.д.
2. Исследование адгезии:
  - сравнительная оценка поглощения объектов фагоцитоза, опсонизированных антителами и/или комплементом и неопсонизированных объектов;
  - исследование адгезии к различным поверхностям (пластик, стекло и пр.);
  - оценка экспрессии интегринов CD11a/CD18, CD11b/CD18, CD11c/CD18, селектинов L (CD62L) и E (CD62E), лиганда для селектинов P и E фагоцитов (CD15s), рецептора для липополисахаридов (CD14) и других молекул клеточной поверхности.
3. Оценка поглощения различных опсонизированных и неопсонизированных объектов:
  - микроскопический вариант;
  - радиозотопные методы;
  - проточная лазерная цитометрия.
4. Оценка кислородозависимых и кислородонезависимых механизмов бактерицидности:
  - микроскопическая оценка "завершенности" фагоцитоза с бактериальными антигенами (наименее точный метод);



- микробиологические методы с точным учетом числа оставшихся жизнеспособными бактерий;
- люминисцентные методы (в том числе, проточная цитометрия) с меткой объектов фагоцитоза;
- определение продуктов деградации и расщепления бактериальных клеток;
- оценка продукции лизоцима, протеиназ и т.д.;
- оценка продукции активных форм кислорода по спонтанной и индуцированной хемилюминисценции, в НСТ-тесте и т.д.
- оценка продукции NO.

5. Исследование продукции цитокинов.

6. Оценка других функций фагоцитирующих клеток:

- секреторной (включая выброс из гранул и лизосом различных биологически активных веществ – лизосомальных ферментов, медиаторов воспаления, цитокинов и других);
- естественной и антителозависимой цитотоксичности;
- антигенпрезентирующей, иммунорегуляторной, гемопоэзрегулирующей функций и др.

В эксперименте важно оценивать функции не только фагоцитирующих клеток крови, но и перитонеальных фагоцитов, клеток органов лимфомиелоидного комплекса, а также непосредственно при индукции воспаления – клеточный состав экссудата и функциональную активность содержащихся в нем клеток. Информативны методы кожного "окна" и кожной камеры, а также индукции воспалительного ответа в брюшной полости экспериментальных животных, позволяющие оценить кинетику эмиграции и функций фагоцитирующих клеток при развитии воспаления.

При оценке поглотительной активности фагоцитов лейкоцитов крови микроскопическим методом оценивают следующие показатели:

- 1) процент фагоцитоза (экстенсивный показатель) – число фагоцитирующих клеток на 100 потенциальных фагоцитов;
- 2) фагоцитарное число – количество объектов фагоцитоза, в среднем захваченных одним потенциальным фагоцитом;
- 3) фагоцитарный индекс, или интенсивность поглощения – количество захваченных объектов фагоцитоза, которое приходится на долю каждого участвующего в фагоцитозе лейкоцита;
- 4) абсолютные показатели фагоцитоза – количество объектов фагоцитоза, захваченных фагоцитами, содержащимися в  $1 \text{ мм}^3$  крови, а также абсолютное количество участвующих в фагоцитозе клеток в  $1 \text{ мм}^3$  крови;
- 5) общее количество лейкоцитов и лейкоформула.

## ХП. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ АЛЛЕРГИИ

**Аллергия** (от греч. *allos* – иной, *ergon* – я действую) – иное действие по сравнению с иммунными реакциями. Аллергия – состояние повышенной и качественно измененной реакции на вещества с антигенными свойствами и даже без них (гаптен присоединяется к белкам организма, и образуются полноценные антигены). Аллергия отличается от иммунитета тем, что сам по себе аллерген не вызывает повреждения, но при аллергии повреждение клеток и тканей вызывает комплекс аллерген-аллергическое антитело (антиген+антитело) или аллерген-сенсibilизированный Т-лимфоцит. Аллергические реакции характеризуются строгой специфичностью, которая определяется иммунологической специфичностью антител или Т-клеточных рецепторов.

Все аллергены можно разделить на две группы: экзогенные и эндогенные.

*Экзогенные:*

- 1) вирусы, бактерии, грибы, простейшие, гельминты;
- 2) аллергены растительного происхождения: пыльца, плоды, листья, корни (наиболее часто – пыльца амброзии, пух тополя, одуванчика, хлопка);
- 3) аллергены животного происхождения (шерсть кошек и собак, перья канареек, эпидермальные элементы);
- 4) бытовые аллергены, например, домашняя и библиотечная пыль, содержащая продукты жизнедеятельности домашнего клеща (специфичны для конкретной квартиры);
- 5) пищевые продукты (особенно для детей): коровье молоко, куриные яйца, шоколад, цитрусовые, земляника, рыба, крабы, злаковые часто вызывают аллергию;
- 6) лекарственные средства, особенно сыворотки крови и антибиотики;
- 7) продукты химического синтеза: моющие и косметические средства, синтетические изделия, промышленные химические соединения, промышленная пыль.

*Эндогенные:*

- 1) естественные, или первичные (нормальные ткани): хрусталик и сетчатка глаза; ткани нервной системы, щитовидной железы, мужских половых желез и др.;
- 2) приобретенные, или вторичные (патологически измененные ткани), индуцированные из собственных тканей под влиянием внешних воздействий:

- а) неинфекционные (ожоговые, холодовые, лучевые);
- б) инфекционные (комплексные: ткань+микроб, ткань+токсин; вирус-индуцированные – промежуточные антигены).

Существуют две классификации типов аллергических реакций, основанные на их патогенезе. Первая классификация предложена Куком (R.A. Cooke) в 1930 г., который разделил все аллергические реакции на два типа – немедленный и замедленный. В последующем А.Д. Адо обозначил реакции немедленного типа как химергические, а замедленного как китергические, что в большей степени отражает участие антител или Т-лимфоцитов в их патогенезе. Основные особенности этих типов аллергических реакций представлены в табл. 3.

Вторая классификация предложена Джеллом и Кумбсом (P.G.H. Gell и R.R.A. Coombs). По ней выделяют четыре типа аллергических реакций, из них I, II и III относятся к реакциям немедленного типа, а IV – к реакциям замедленного типа. Более детально патогенез аллергических реакций в соответствии с этой классификацией будет рассмотрен ниже. Следует отметить, что в реальной жизни чаще встречаются комбинации этих типов.

### **Общий патогенез аллергических реакций**

Выделяют 3 стадии развития аллергических реакций по классификации А.Д. Адо: иммунологическую, патохимическую и патофизиологическую, или стадию клинических проявлений.

1-я стадия – иммунологическая – характеризуется образованием антител или накоплением Т-эффекторов гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ). При развитии реакции гиперчувствительности немедленного типа (ГНТ) после первого попадания аллергена (**сенсibilизирующее воздействие**) в течение 2–3 недель вырабатываются и накапливаются аллергические антитела – происходит активная сенсibilизация. Сенсibilизация при ГНТ может быть и пассивной (при введении готовых антител с сывороткой для фиксации на ткани нужно не менее двух часов), она сохраняется 2–4 недели. В случае развития реакции ГЗТ после поступления аллергена в организм происходит его распознавание соответствующими клонами Т-лимфоцитов с образованием в результате пролиферации и дифференцировки большого количества Т-эффекторов ГЗТ, рецепторы которых специфичны для данного аллергена. Помимо активной сенсibilизации при реакции ГЗТ возможна и адоптивная сенсibilизация путем переноса в интактный организм лимфоцитов от ранее сенсibilизированного донора.

При повторном или **разрешающем воздействии** аллергена реакция аллергена с антителами или Т-клеточными рецепторами при-

**Общая характеристика видов аллергических реакций**

Признаки	Реакции немедленно-го типа, химергические	Реакции замедленного типа, китергические
Механизм развития	Накопление антител	Накопление Т-эффекторов ГЗТ
Основные проявления	Анафилактический шок, бронхиальная астма, крапивница, отек Квинке, мигрень, сывороточная болезнь, атопии	Аутоиммунные заболевания, отторжение трансплантата, контактный дерматит
Время развития при вторичном поступлении аллергена	Минуты	Через 4–6 ч, максимум через 24–48 ч
Наличие антител против аллергена в сыворотке крови	Есть, IgE, IgG, IgM, IgA	Нет
Чем осуществляется перенос сенсибилизации	Сывороткой	Т-лимфоцитами
Местное проявление кожной реакции	Зудящий волдырь	Тестообразное возвышение
Морфология кожной реакции	Полинуклеарная инфильтрация	Мононуклеарная инфильтрация
Десенсибилизация	Эффективна	Неэффективна

водит к развитию следующей стадии.

2-я стадия – патохимическая – характеризуется выделением медиаторов аллергического воспаления.

3-я стадия – патофизиологическая – характеризуется развитием всего комплекса клинических проявлений аллергической реакции.

По классификации Кумбса и Джелла (Coombs, Gell) выделяют,

как уже отмечалось, четыре типа аллергических реакций, из которых I, II и III относятся к реакциям немедленного типа, а IV – к реакциям замедленного типа.

### **Реагиновый тип повреждения тканей (I тип)**

*Иммунологическая стадия.* После первого контакта с аллергеном образуются антитела класса IgE, концентрацию которых ввиду их крайне низкого содержания определяют с помощью иммуноферментного или радиоиммунного методов. В связи с тем что раньше уровень IgE определяли только биологическими методами (прямая кожная проба; реакция Праустница-Кюстнера – пассивный перенос сыворотки крови от больного добровольцу с последующим выявлением донорских антител в кожной пробе у реципиента), а в обычных серологических реакциях они не выявлялись, их назвали реагинами. IgE, или реагины – основные аллергические антитела. Они имеют большое сродство к коже и тканям. Блокирующие антитела, относящиеся к классу IgG, появляются в период выздоровления, могут связывать антиген и блокировать его контакт с реагинами, выполняя защитную роль. Преимущественное образование реагинов определяется повышением образования цитокинов Т-хелперами 2 типа (Th2-клетки): интерлейкинов (IL)-4, 5, 10 и 13, что, в свою очередь, определяется как свойствами антигена (аллергена), так и наследственной предрасположенностью, а также нарушением формирования иммунной реактивности в онтогенезе. Важную роль в развитии ответа на аллергены по Th2-типу отводят недостатку контакта организма ребенка с антигенами, вызывающими иммунный ответ с образованием Т-хелперов 1 типа (Th1-клеток), цитокины которых (например, интерферон- $\gamma$ ) подавляют активность Th2-клеток и их дифференцировку из "наивных" Th-клеток. Так, законодательная отмена в ряде высокоразвитых стран вакцинации противотуберкулезной вакциной БЦЖ, которая является мощным индуктором реакций Th1 типа, привела к увеличению частоты аллергических реакций реагинового типа. Реагины своим Fc-фрагментом (англ. Fragment crystallizable – кристаллизуемый фрагмент, имеющий константную последовательность аминокислот внутри каждого класса и подкласса иммуноглобулинов) фиксируются на тучных клетках и базофилах через высокоаффинный рецептор Fc $\epsilon$ RI без предварительного образования комплекса антиген-антитело, что характерно для антител других классов. Поэтому антитела класса IgE называются гомоцитотропными. Возможна и фиксация к низкоаффинному рецептору – Fc $\epsilon$ RII, или CD23, который представлен на эозинофилах, моноцитах, В-

лимфоцитах. Другой конец молекулы, Fab-фрагмент (англ. Fragment antigen binding, т.е. фрагмент, связывающий антиген и имеющий вариабельную последовательность аминокислот), связывается с антигеном, причем одна молекула IgE имеет два активных антигенсвязывающих центра. IgE синтезируются в плазматических клетках лимфоидной ткани слизистых оболочек (пейеровы бляшки, лимфоидные образования слизистой бронхов, конъюнктивы и др.) и лимфатических узлов (мезентериальные и бронхиальные). Тучные клетки располагаются рядом с гладкими мышцами бронхов, кишечника, сосудов. Поэтому при реактивном типе повреждения **шоковыми органами** являются органы дыхания, кишечник, конъюнктива. Реакция антиген-антитело при этом происходит на поверхности соответствующих клеток, что приводит к их активации, в частности к выбросу медиаторов. Клинически это проявляется в виде бронхиальной астмы, поллинозов, крапивницы, пищевой и лекарственной аллергии, гельминтозов. Если после этого в организм вновь поступает тот же антиген или он все еще находится в организме после первичного попадания, то происходит связывание его с IgE-антителами, как циркулирующими, так и фиксированными на тучных клетках и базофилах. Происходит активация клетки и переход процесса в следующую стадию.

*Патохимическая стадия.* Активация тучных и базофильных клеток (дегрануляция) приводит к высвобождению различных медиаторов.

Медиаторами аллергии реактивного типа являются: гистамин; серотонин; медленно реагирующая субстанция анафилаксии (к ней, по современным представлениям, относятся лейкотриены, вызывающие медленное сокращение гладкой мускулатуры); гепарин; фактор, активирующий тромбоциты; триптаза, расщепляющая компонент С3 комплемента и вызывающая образование анафилотоксина (к последнему относятся компоненты С3а и С5а комплемента); простагландины и тромбоксаны; эозинофильный хемотаксический фактор анафилаксии и высокомолекулярный нейтрофильный хемотаксический фактор; базофильный каллекреин, активирующий каллекреин-кининовую систему.

*Патофизиологическая стадия.* Действие медиаторов имеет приспособительное, защитное значение. Под их влиянием увеличивается диаметр и проницаемость мелких сосудов, усиливается хемотаксис нейтрофилов и эозинофилов, что приводит к развитию локального воспалительного ответа. Увеличение проницаемости сосудов способствует выходу в ткани антител, комплемента, обеспечивающих инактивацию и элиминацию аллергена. Образующиеся медиаторы стимулируют выделение энзимов, катионных пептидов, активных форм ки-

слорода (супероксиданиона, гидроксил-радикала, пероксида водорода, синглетного кислорода), простагландинов, лейкотриенов и других биологически активных веществ, что играет большую роль в противовоспалительной защите. При аллергических реакциях эти изменения приобретают системный характер. Выделяющиеся медиаторы одновременно оказывают и повреждающее действие: повышение проницаемости микроциркуляторного русла ведет к выходу жидкости из сосудов, что приводит к развитию отека и серозного воспаления с повышением содержания эозинофилов, падению артериального давления и повышению свертывания крови. Развивается бронхоспазм и спазм гладких мышц кишечника, усиливается секреция желез. Все эти эффекты клинически проявляются в виде приступа бронхиальной астмы, ринита, конъюнктивита, крапивницы, отека, кожного зуда, диареи.

Таким образом, моментом соединения антигена с антителами заканчивается 1-я стадия, повреждение клеток и выброс медиаторов – это 2-я стадия, а эффекты действия медиаторов – 3-я стадия.

Основными формами аллергических реакций реагинового типа являются следующие.

*Анафилактический шок.* Протекает в целом стандартно: для него характерна короткая, в несколько секунд, эректильная стадия, вслед за которой наступает торпидная. Проявления этой стадии разнообразны: у морской свинки чаще всего происходит спазм бронхов; у собак – спазм сфинктеров печеночных вен, застой крови в печени и кишечнике, развитие коллапса; у кролика – преимущественно спазм легочных артерий и застой крови в правой половине сердца. У человека выражены все эти компоненты: падение артериального давления из-за перераспределения крови и нарушения венозного возврата, приступы удушья, непроизвольное мочеиспускание, дефекация, кожные проявления, крапивница, отеки, зуд.

*Бронхиальная астма.* Характерны приступы удушья с затруднением выдоха вследствие спазма бронхов, отека слизистой, обильного выделения слизи и закупорки бронхов.

*Поллинозы.* Проявляются обычно в виде аллергического ринита и конъюнктивита. В ответ на поступление и действие пыльцы растений развивается отек слизистой, слезотечение, зуд.

*Кожные проявления.* Характеризуются развитием отека Квинке и/или крапивницы. Отек Квинке, или ангионевротический отек – быстро развивающийся, четко ограниченный отек кожи и подкожной клетчатки с преимущественной локализацией в области лица, слизистых оболочек, рта, конечностей, гениталий. Другое проявление – это крапивница, которая характеризуется быстрым и распространенным

высыпанием на коже зудящих пузырей.

*Мигрень.* Периодически появляющаяся сильная головная односторонняя боль (аллергический отек одной половины мозга или нарушения кровообращения в ответ на пищевые аллергены, реже – лекарства).

*Аллергический блефарит.* Упорное и тяжелое аллергическое поражение век, вызванное микроскопическим клещом – кератофагом домашних животных и человека угрицей железистой (*Demodex*) – демодексом.

*Атопия.* Термин "атопия" происходит от греческого "атопос" – отклоняющийся от нормы, чуждый, необычный. Вначале предполагали, что подобное состояние у животных не встречается, но позднее его наблюдали у крупного рогатого скота, у собак, моржей, крыс, мышей и других животных, в крови которых выявлены антитела класса IgE. В настоящее время под атопическими болезнями подразумеваются аллергические заболевания, обусловленные IgE. К ним существует семейная предрасположенность, хотя способ наследования неясен. Наиболее распространенными атопическими болезнями являются как перечисленные выше (бронхиальная астма, отек Квинке, мигрень), так и аллергический ринит, конъюнктивит, целиакия, атопический дерматит, эпилептические припадки, лихорадка (вызываемая лекарствами), острая припухлость суставов, пилороспазм.

### **Цитотоксический тип повреждения (II тип)**

*Иммунологическая стадия.* Образовавшиеся к клеточным антигенам антитела присоединяются к клеткам и вызывают их повреждение или даже лизис, поскольку клетки организма приобретают аутоаллергенные свойства под действием, например, химических веществ, лекарств, лизосомальных ферментов фагоцитирующих клеток, бактериальных энзимов и вирусов. Эти свойства создаются за счет конформационных изменений антигенов клетки; повреждения мембраны и появления новых антигенов; образования комплексов антигенов на мембране, в которых химическое вещество играет роль гаптена. Образуются антитела классов IgG или IgM. Они соединяются своими активными центрами с соответствующими антигенами клеток.

Повреждение может реализоваться:

1) за счет активации комплемента (опосредованная комплектом цитотоксичность), при этом образуются активные фрагменты, которые повреждают клеточную мембрану;

2) через активацию антителозависимой цитотоксичности.

После соединения антитела с клеткой происходят конформа-



ционные изменения в области Fc-фрагмента, к которому присоединяются NK-клетки (через рецептор FcγRIII или CD16). В антителозависимом цитолизе участвуют и активированные фагоцитирующие клетки (моноцитарно-макрофагального ряда и гранулоциты).

*Патохимическая стадия.* На этой стадии активируется система комплемента (система сывороточных белков). Лизис клеток мишеней развивается при совместном действии компонентов от C5 до C9. В процессе участвуют катионные пептиды, активные формы кислорода (супероксидный анион-радикал и др.), лизосомальные ферменты нейтрофилов и других эффекторных клеток.

*Патофизиологическая стадия.* Цитотоксический тип реакции может быть как одним из проявлений лекарственной аллергии в виде лейкопении, тромбоцитопении, гемолитической анемии, так и развиваться при аллергических гемотрансфузионных реакциях, при гемолитической болезни новорожденных в связи с образованием у резусотрицательной матери антител класса IgG против резусположительных эритроцитов плода.

Действие цитотоксических антител не всегда заканчивается повреждением клеток и развитием реакций II типа. При малом количестве антител можно получить феномен стимуляции, который нашел применение для терапии (антиретиккулярная цитотоксическая сыворотка А.А. Богомольца для стимуляции иммунных механизмов, панкреотоксическая сыворотка Г.П. Сахарова для лечения сахарного диабета). Кроме того, с длительным стимулирующим действием естественно образовавшихся аутоантител к антигенам щитовидной железы связывают некоторые формы тиреотоксикоза.

### **Повреждение иммунными комплексами (III тип)**

Иммунные комплексы – это комплексы антиген-антитело. Синонимами для обозначения III типа реакций гиперчувствительности являются "иммунокомплексное повреждение" или "реакции типа Артюса".

*Иммунологическая стадия.* На антигены, имеющие растворимую форму, в организме образуется антитела классов IgG и IgM (преципитирующие, способные *in vitro* образовывать преципитат при соединении с антигеном). В организме в норме постоянно происходят иммунные реакции с образованием комплексов антиген-антитело, так как те или иные антигены постоянно попадают в организм извне или образуются в нем эндогенно. Но эти реакции являются выражением защитной или гомеостатической функции иммунитета и не сопровождаются повреждением, потому что образовавшиеся иммунные ком-

плексы крупных размеров фагоцитируются и подвергаются полной деградации в фагоцитах. Однако при определенных условиях комплексы антиген-антитело могут вызвать повреждение и развитие заболевания через активацию комплемента, освобождение лизосомальных ферментов, генерацию активных форм кислорода и активацию калликреин-кининовой системы. В образовании иммунных комплексов участвует множество экзо- и эндогенных антигенов и аллергенов: антибиотики, сульфаниламиды, антиоксидантные сыворотки, гомологичные  $\gamma$ -глобулины, пищевые продукты, ингаляционные аллергены, бактерии и вирусы. Образование иммунных комплексов зависит от места поступления или образования антигена. Повреждающее действие оказывают обычно комплексы с молекулярной массой 900–1000 kD, образованные при небольшом избытке антигена. В этих условиях иммунные комплексы недостаточно элиминируются в результате фагоцитоза, поступают в кровеносное русло и откладываются прежде всего в сосудах клубочков почек, в легких и коже.

*Патохимическая стадия.* Под влиянием иммунных комплексов и в процессе их удаления выделяется ряд медиаторов: активные компоненты комплемента; лизосомальные ферменты (кислая фосфатаза, рибонуклеаза, катепсины, коллагеназа, эластаза); кинины, вызывающие спазм гладких мышц и бронхов, расширение сосудов, хемотаксис лейкоцитов, болевой эффект, повышение проницаемости микроциркуляторного русла. Активируется XII фактор Хагемана и плазминовая система; выделяются гистамин, серотонин, тромбоцитарный активатор, вызывающий агрегацию тромбоцитов на эндотелии и выделение из тромбоцитов гистамина и серотонина.

*Патофизиологическая стадия.* Выделение медиаторов приводит к развитию воспаления, локализация которого определяется местом патологического отложения иммунных комплексов. Отложение комплексов антиген-антитело в сосудах клубочков почек приводит к развитию гломерулонефрита, в легких – альвеолита, в коже – дерматита. В выраженных случаях воспаление может принимать альтеративный характер с некрозом тканей, частичным или полным тромбозом, геморрагиями. Вначале в очаге воспаления преобладают нейтрофилы, выделяющие при активации иммунными комплексами лизосомальные ферменты и факторы повышения проницаемости и хемотаксиса для макрофагов. Макрофаги накапливаются в очаге воспаления и фагоцитируют разрушенные клетки, очищая участок поражения. Воспаление завершается пролиферацией клеточных элементов.

Имунокомплексный тип иммунного повреждения является ведущим в развитии сывороточной болезни, экзогенных аллергиче-

ских альвеолитов, некоторых случаев лекарственной и пищевой аллергии, ряда аутоиммунных заболеваний, таких как системная красная волчанка, ревматоидный артрит.

*Феномен Артюса.* М. Arthus в 1903 г. вводил кроликам подкожно с интервалами 6 дней сыворотку лошади по 5,0 мл. После двух первых инъекций резорбция продолжалась несколько часов, начиная с третьей она замедлялась. С каждым днем увеличивался местный отек, и после 6-й инъекции развился центральный некроз. В месте повреждения наблюдались следующие морфологические изменения: инфильтрация полиморфонуклеарными фагоцитами, агрегация тромбоцитов и гранулоцитов, обнаруживается значительное количество тромбов, что и приводит к некрозу. Время развития этих изменений – от 1 до 12 ч после разрешающей инъекции антигена, поэтому феномен Артюса раньше относили к промежуточному типу (между немедленным и замедленным типом), однако в настоящее время его считают классическим проявлением гиперчувствительности III типа.

*Сывороточная болезнь.* Аллергическое заболевание немедленного типа, вызываемое введением гетерологичных или гомологичных сывороток или сывороточных препаратов; характеризуется преимущественным воспалительным повреждением сосудов и соединительной ткани, которое развивается через 7–12 дней после однократного введения массивной дозы чужеродной сыворотки. В ответ на введение антигена в организме образуются различные классы антител, в основном преципитирующие. Образуются иммунные комплексы, которые подвергаются фагоцитозу как при обычной иммунной реакции. Но в силу определенных условий (определенная величина комплекса антиген-антитело, небольшой избыток антигена и другие факторы) этот комплекс откладывается в сосудистой стенке, в результате чего активируется комплемент, выделяются медиаторы, повышается ее проницаемость. Симптомы сывороточной болезни развиваются через 6–12 дней: повышается температура тела, появляются папуловезикулярные высыпания на коже (крапивница) вплоть до геморрагических, чаще на месте введения антигена. Сыпь сопровождается сильным зудом, расстройством гемодинамики. Иммунные комплексы чаще откладываются в сосудах клубочков почек с набуханием и пролиферацией эндотелиоцитов и мезангиоцитов и сужением или облитерацией просвета клубочковых капилляров (морфологическое проявление гломерулонефрита). Нередко развивается повреждение суставов, увеличение селезенки и лимфатических узлов, поражение сердца (клиническое проявление – приступы стенокардии, инфаркт миокарда), легких (развиваются эмфизема, острый отек). В тяжелых случаях развиваются

генерализованные отек и крапивница. Характерными гематологическими проявлениями являются развитие лейкопении с относительным лимфоцитозом, реже – тромбоцитопенией.

### **Гиперчувствительность замедленного типа (IV тип)**

Классическими проявлениями реакции ГЗТ являются реакции туберкулинового типа и контактный дерматит; этот механизм лежит в основе и многих аутоиммунных заболеваний. Выделяют те же стадии, что и при других типах аллергических реакций.

*Иммунологическая стадия.* После первичного воздействия антигена (сенсibilизация) в результате активации, пролиферации и дифференцировки в течение 4–12 дней (в зависимости от вида антигена) накапливаются клоны Т-лимфоцитов, несущие рецепторы к данному антигену. Последние обозначают как Т-эффекторы ГЗТ или активированные провоспалительные Т-хелперы 1 типа (С.А. Janeway *et al.*, 2001), так как они вовлекают в реакцию (оказывая хелперный или усиливающий эффект) вторичные эффекторы, в качестве которых выступают клетки моноцитарно-макрофагального происхождения и/или НК-клетки. Как и у других Т-лимфоцитов, в распознавании антигена участвуют  $\alpha\beta$  или  $\gamma\delta$  Т-клеточные рецепторы, связанные с CD3 комплексом, участвующим в проведении сигнала внутрь клетки. В отличие от цитотоксических Т-лимфоцитов (фенотип  $CD4^+8^+$ ) Т-эффекторы ГЗТ несут на своей мембране CD4 и имеют фенотип  $CD4^+8^-$ . При повторном (разрешающем) воздействии аллергена Т-лимфоциты диффундируют из кровотока к месту его поступления в организм и взаимодействуют с аллергеном (пептидные антигены распознаются в комплексе с собственными молекулами гистосовместимости II класса, а липидные или гликолипидные в комплексе с аналогами HLA I класса – молекулами CD1).

*Патохимическая стадия.* После распознавания антигена происходит активация Т-эффекторов и выброс ими медиаторов ГЗТ. К наиболее важным медиаторам относятся интерферон- $\gamma$  (активирует клетки моноцитарно-макрофагального ряда и НК-клетки), фактор некроза опухоли- $\beta$  (лимфотоксин), фактор торможения миграции макрофагов (MIF), хемокины, IL-3, гранулоцитарномоноцитарный и моноцитарный колониестимулирующие факторы (GM-CSF и M-CSF) и др. Эти медиаторы запускают следующую стадию.

*Патофизиологическая стадия.* Главная направленность действия медиаторов – усиление моноцитопозеза в костном мозге, привлечение моноцитов в зону иммунного воспаления, задержка и активация

этих вторичных эффекторов, с которыми и связано дальнейшее развитие воспаления. При невозможности элиминации патогена (например, микобактерий туберкулеза) активированные макрофаги трансформируются в эпителиоидные клетки и гигантские клетки Пирогова-Ланганса, формируя воспалительную гранулему, а в последующем – участвуя в формировании фиброзного барьера вокруг очага инфекции. Основным проявлением этой стадии является очаг аллергического продуктивного воспаления плотной консистенции.

Ведущую роль реакции ГЗТ играют в механизме следующих заболеваний и состояний:

- инфекционные заболевания: туберкулез, туляремия, сеп, бруцеллез, эхинококкоз, лепра, вирусные инфекции и инфекции с внутриклеточным паразитированием;
- контактные дерматиты;
- экзема и нейродермит;
- аутоиммунные заболевания;
- реакция отторжения трансплантата;
- реакции противоопухолевого иммунитета.

Не при всех из перечисленных выше заболеваний и состояний реакции ГЗТ имеют отрицательное значение. Наоборот, при инфекциях, в частности туберкулезе, реакции ГЗТ играют основную защитную роль и подавлять их не надо, так как можно вызвать дессиминацию инфекционного процесса. Указанное относится и к реакциям противоопухолевого иммунитета. Вмешательство необходимо там, где реакции ГЗТ играют отрицательную роль (например, при контактных дерматитах, экземе, нейродермите, аутоиммунных заболеваниях).

### **Диагностика аллергических заболеваний**

Главной задачей диагностики аллергических заболеваний является поиск специфического аллергена. Лабораторные методы основаны на выявлении антител (серологические реакции и количественные иммунохимические методы) или сенсibilизированных Т-лимфоцитов (клеточные реакции). Для всех типов реакций важное значение имеют специально разработанные анкеты, позволяющие предварительно определить возможную группу аллергенов. Ведущая роль специалистами аллергологами отводится кожным и другим биологическим пробам с соответствующими конкретными аллергенами. Подходы к выявлению аллергена при разных типах реакций имеют свои особенности.

Для выявления реактинового типа сенсibilизации используют

иммуоферментный анализ, радиоаллергосорбентный тест (RAST), радиоиммуносорбентный тест (RIST), реакцию непрямо́й дегрануляции тучных клеток, реакцию дегрануляции базофилов.

Для выявления цитотоксического типа повреждения используют различные варианты комплементзависимой цитотоксической реакции, метода иммуофлюоресценции, тест Кумбса (определение неполных антиэритроцитарных антител), реакцию Штеффена (определение потребления антииммуноглобулиновых антител цитотоксическими антителами, связанными клетками тканей); радиоиммунологические методы.

Для выявления иммунокомплексного типа гиперчувствительности применяют различные методы определения циркулирующих иммунных комплексов.

Для определения степени выраженности сенсибилизации при реакции ГЗТ используют методы, основанные на выявлении медиаторов и их эффектов: реакцию торможения миграции макрофагов, прямое определение продукции цитокинов (в частности, интерферона- $\gamma$ ) после культивирования лимфоцитов с аллергеном.

### **Принципы этиотропной и патогенетической терапии**

Терапия зависит от типа аллергических реакций.

При реактивном типе гиперчувствительности первостепенное значение имеет этиотропная терапия – предупреждение контакта с соответствующим аллергеном. Среди методов патогенетической терапии на 1-й стадии эффективен метод специфической гипосенсибилизации, которая проводится в период ремиссии и состоит в том, что больному вводят возрастающие дозы аллергена (метод впервые предложил А.М. Безредка в 1928 г.). Механизм гипосенсибилизации заключается, во-первых, в постепенном связывании антител класса IgE аллергеном без развития системных реакций; во-вторых, в активации регуляторных Т-лимфоцитов, подавляющих синтез антител класса IgE; в-третьих, в переключении иммунного ответа с синтеза антител класса IgE на образование антител классов IgM, IgG и IgA, которые связывают аллерген без развития аллергических реакций; в-четвертых, в образовании блокирующих антител. На второй стадии применяют методы неспецифической десенсибилизации, направленные на угнетение синтеза медиаторов аллергических реакций, их выброса из тучных клеток и базофилов, их связывания с клетками-мишенями, ингибирование внутриклеточных сигнальных путей, через которые осуществляется действие медиаторов на функции клеток мишеней. Не все эти подходы могут быть реализованы на современном уровне развития фармаколо-

гии, и прежде всего потому, что не ко всем медиаторам аллергических реакций есть специфические лекарственные антагонисты либо блокаторы соответствующих сигнальных путей. К наиболее широко применяемым фармакологическим подходам относятся следующие: 1) стабилизация тучных клеток (кромогликат натрия или интал, недокромил натрия, кетотифен), повышение уровня цАМФ с помощью ингибиторов фосфодиэстеразы (теофиллин и аналоги) и агонистов  $\beta_2$ -адренорецепторов (сальбутамол, тербуталина сульфат и другие); 2) ингибирование циклооксигеназы и блокирование за счет этого синтеза простагландинов, которые являются важнейшими медиаторами аллергического воспаления (нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоидные гормоны); 3) блокада  $H_1$ -рецепторов к гистамину (антигистаминные препараты: димедрол – неселективный антагонист всех гистаминовых рецепторов, фенкарол – селективный антагонист  $H_1$ -рецепторов, бикарфен – селективный антагонист  $H_1$ -рецепторов и серотониновых рецепторов). При тяжелых формах аллергических реакций этого типа (анафилактический шок) обязательно экстренно парентерально вводятся глюкокортикоиды, адреналин, препараты кальция, антигистаминные препараты и др.

При цитотоксическом типе реакций патогенетическая терапия зависит от конкретной формы проявления повреждения. Эффективны глюкокортикоиды, ингибиторы протеиназ (тразилол, кантрикал), методы плазмафереза, плазмо- и гемосорбции.

При иммунокомплексном типе аллергических реакций используют следующие патогенетические подходы терапии: 1) ограничение дальнейшего поступления антигена (для экзогенных антигенов); 2) устранение иммунных комплексов методами плазмафереза, плазмо- и гемосорбции; 3) воздействие на эффекторные механизмы реакции, т.е. на вторую и третью ее стадии (противовоспалительные препараты, ингибиторы протеиназ, агонисты адренорецепторов, стероиды).

При реакциях ГЗТ патогенетическая терапия и коррекция необходимы только в том случае, если эти реакции имеют явно патологическую направленность (например, при аутоаллергических заболеваниях). Следует учитывать, что при ряде заболеваний (особенно инфекционных) реакции ГЗТ – это основной механизм защиты от инфекции. В этом случае вмешательство нанесет вред. Для подавления этого типа реакций методы специфической десенсибилизации неэффективны, так же как и антигистаминные и другие препараты. При тяжелой патологии используют иммунодепрессанты и глюкокортикоиды. Для лечения ревматоидного артрита и других аутоиммунных заболеваний, а также при трансплантации органов и тканей в настоящее время ши-

роко применяют циклоспорин А. Перспективным является новый отечественный препарат профеталь, действующее начало которого – эмбриональный белок  $\alpha$ -фетопротеин.

### ХIII. ЛИХОРАДКА

Определенный температурный режим является одним из наиболее общих основных условий для нормальной скорости течения обменных процессов во всех живых организмах.

По способности поддерживать температуру тела все животные подразделяются на пойкилотермных (т.е. животных, температура тела которых зависит от температуры окружающей среды) и гомойотермных (т.е. животных, поддерживающих температурный гомеостаз на постоянном уровне). Нарушения температурного гомеостаза присущи гомойотермным животным.

Температура кожи у человека и гомойотермных животных колеблется в широких пределах и зависит от температуры окружающей среды. У взрослых здоровых людей температура тела в подмышечной впадине составляет  $36,5\text{--}36,9^\circ\text{C}$ , в прямой кишке –  $37,2\text{--}37,5^\circ\text{C}$ .

Принято выделять ядро организма и его оболочку. Ядро составляют мозг, грудная, брюшная и тазовая полости. В ядре организма температура жестко фиксирована, т.е. ядро гомойотермно. А температура оболочки зависит от температуры окружающей среды. Например, на коже пальцев нижней конечности она составляет при нахождении в теплом помещении  $35,5^\circ\text{C}$ , а в холодной воде  $16^\circ\text{C}$ . Таким образом, оболочка пойкилотермна. Какие же механизмы так тонко регулируют теплопродукцию и теплоотдачу? Это осуществляет центр терморегуляции гипоталамуса. Он состоит из трех различных морфологических образований:

- 1) термочувствительной части;
- 2) термоустановочной части, определяющей уровень температуры тела;
- 3) два эфферентных образований: центра теплопродукции и центра теплоотдачи.

**Лихорадка** (лат. *febris*, греч. *pyrexia*) – типовое изменение терморегуляции высших гомойотермных животных и человека в результате воздействия пирогенных раздражителей, выражающееся в перестройке терморегуляторного гомеостаза организма с целью поддержания более высокого уровня теплосодержания и температуры тела. Лихорадка – это типовой патологический процесс, при котором повышение температуры тела не



зависит от температуры окружающей среды. По своему биологическому значению лихорадка – это комплекс защитно-приспособительных реакций, однако возможно развитие ее патологических форм.

Стадии лихорадки:

- 1) стадия подъема температуры тела (*stadium incrementi*);
- 2) стадия стояния высокой температуры (*stadium fastigii*);
- 3) стадия снижения температуры и возврата ее к норме (*stadium decrementi*).

### **Характеристика стадий лихорадки**

*Первая стадия* лихорадки характеризуется ознобом, сопровождающимся ощущением холода. Механизм озноба: происходит спазм сосудов кожи и понижение температуры кожи на 10–12° С (кроме мышечной и паховой области). Это вызывает раздражение холодовых рецепторов (ощущение холода) и ответную реакцию на холод – мышечную дрожь. Субъективно все это воспринимается как озноб. Подъем температуры тела может быть как быстрым, с очень сильным ознобом, так и, наоборот, медленным, постепенным, с незначительным ознобом или даже без него.

На *второй стадии* больной отмечает, что "он горит от жара". Механизм этого ощущения обусловлен расширением сосудов кожи при высокой температуре тела. По особенностям температурной кривой (высоты подъема) в зависимости от характера ее колебаний в течение суток различают следующие виды лихорадки:

- 1) субфебрильную – до 38° С;
- 2) умеренную – 38–39° С;
- 3) высокую – 39–40° С;
- 4) чрезмерную – гиперпиретическую (41° С и выше). Во время лихорадки температура тела может достигать до 42° С. При превышении этой границы возникают глубокие нарушения функции ЦНС и может возникнуть угроза для жизни больного.

Степень повышения температуры при различных заболеваниях зависит:

- 1) от реактивности организма (например, у холериков температура тела поднимается выше);
- 2) от введения возбуждающих ЦНС веществ: кофеин, фенамин способствуют повышению температуры тела;
- 3) от пирогенной активности микробов;
- 4) от интенсивности выработки эндогенных пирогенов;
- 5) от функционального состояния центров терморегуляции и

образования медиаторов.

*Типы* лихорадочных (температурных) кривых:

1) постоянная температурная кривая (*febric continua*) – колебания в пределах не более 1° С;

2) ремитирующая (*febris remittens*), или послабляющая – колебания температуры в пределах 1,5–2° С;

3) перемежающаяся, или интермиттирующая (*febric intermittens*) – правильное чередование нормальной температуры с периодами ее подъема;

4) возвратная (*febric recurrens*) – 5–7 дней лихорадка и 3–4 дня норма, т.е. промежутки между лихорадочными периодами и периодами нормы неодинаковые;

5) изнуряющая, или гектическая (*febric hectica*) – колебания температуры в течение суток доходят до 3–5° С (утром – норма, вечером – 40° С). При этом лихорадка может быть атипичной, т.е. такой, при которой утром температура выше, чем вечером.

*Третья стадия* характеризуется снижением температуры и потоотделением. Последнее является основным видом отдачи тепла в период снижения температуры и возврата ее к норме. Температура тела может падать быстро (критически) и медленно (литически). Быстрое падение температуры может быть опасным, особенно у лиц пожилого возраста, перенесших инфаркт миокарда или имеющих кардиосклероз. Кризис может привести к коллапсу от острой сердечной недостаточности.

### **Этиологические факторы лихорадки**

Лихорадка вызывается особыми веществами – **пирогенами**. Они делятся на инфекционные и неинфекционные. К инфекционным относятся липополисахариды микробов, их экзо- и эндотоксины, вирусы, риккетсии; к неинфекционным – клетки чужеродного трансплантата, продукты распада собственных тканей, цитокины, комплексы антиген-антитело, аллергены. По происхождению все пирогены делятся на экзопирогены (бактерии, вирусы, простейшие, актиномицеты и продукты их жизнедеятельности или отдельные их компоненты) и эндопирогены (клеточно-тканевые).

Бактериальные *экзопирогены* по химическому строению – это высокомолекулярные липополисахариды. Им присущи следующие качества: 1) экзопирогены вызывают лихорадку опосредованно через образование эндогенных пирогенов, поэтому лихорадка развивается через 45–60 мин и достигает максимума через 3–4 ч; 2) экзопирогены

не токсичны; 3) термоустойчивы (для их разрушения необходимо автоклавирование в течение 1–2 ч при 200° С); 4) не аллергенны; 5) не антигенны; 6) являются гаптенами, и для приобретения антигенных свойств они должны соединиться с белками клеток и тканей; 7) при ежедневном введении после 5–6 инъекций к экзопирогенам возникает толерантность и лихорадка не развивается; 8) экзопирогены вызывают ряд защитных эффектов.

Функцию *эндогенных пирогенов* в организме выполняют провоспалительные цитокины (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ ) и интерфероны, их источником являются нейтрофилы, макрофаги и лимфоциты и другие ядродержащие клетки организма.

Продукция эндогенных пирогенов усиливается не только под действием экзогенных пирогенов, но и при повреждении клеток и тканей в условиях развития воспаления, действия токсинов, изменения pH в кислую сторону (ацидоз) и др.

Свойства эндогенных пирогенов: 1) вырабатываются только живыми клетками, являются по строению веществами белково-пептидной природы; 2) не устойчивы к нагреванию – разрушаются при температуре, вызывающей коагуляцию белка (60–70° С); 3) не вызывают толерантности; 4) температурная реакция на эндопирогены развивается через 10–15 мин. Максимум подъема температуры после введения эндопирогенов наступает в отличие от эндопирогенов более быстро, т.е. через 1–2 ч.

Помимо пирогенной активности цитокины, выполняющие функцию эндогенных пирогенов, участвуют в запуске целого ряда защитно-приспособительных реакций.

1. Действуя на клетки гипоталамуса, провоспалительные цитокины усиливает выработку кортиколиберина, на клетки гипофиза – АКТГ, на клетки коры надпочечников – глюкокортикоидов. Это действие было показано не только в условиях целостного организма, но и в экспериментах *in vitro* с культурами клеток соответствующих эндокринных желез. Через этот механизм провоспалительные цитокины запускают развитие общего адаптационного синдрома, мобилизуют энергетические ресурсы, вызывают развитие гипергликемии, повышение концентрации свободных жирных кислот.

2. Связываясь с нейронами головного мозга, вызывают целый ряд поведенческих реакций (чувство усталости, разбитости, сонливости и другие продромальные симптомы, характерные для многих болезней), изменяют структуру сна.

3. Все провоспалительные цитокины (в большей степени – IL-6) запускают синтез белков острой фазы воспаления в печени –

С-реактивного протеина, сывороточного амилоида А и Р и других, которые выполняют важные защитные функции.

4. Все эндогенные пирогены участвуют в активации Т- и В-лимфоцитов и поэтому усиливают все формы иммунного ответа.

Кроме вышеназванного, эндогенные пирогены активируют фагоцитоз; оптимизируют регенерацию тканей (препарат суперлимф, содержащий комплекс провоспалительных цитокинов, широко применяется при термических и механических травмах глаза); усиливают детоксицирующую функцию печени; улучшают процессы микроциркуляции. Экзогенные и эндогенные пирогены применяются также при вялом течении заболеваний, язвенной болезни желудка (для ускорения заживления и рубцевания язв), почечной гипертензии (для улучшения процессов микроциркуляции в почках и уменьшения выработки ренина).

### **Патогенез лихорадки**

Изменение теплообмена при лихорадке заключается в том, что теплорегуляция переключается на новый, более высокий гомеостатический уровень. При изучении влияния на лихорадку физической работы и температуры окружающей среды установлено, что физическая работа, умеренное согревание или охлаждение при лихорадке температуру тела не меняют. Увеличение теплообразования даже более чем на 200% не меняет температуры тела. При лихорадке механизмы терморегуляции находятся в активном состоянии, лихорадящий организм удерживает высокую температуру, сохраняя температурный гомеостаз.

Измерение количества тепла в организме методом прямой калориметрии показало, что увеличение образования тепла не превышает 25%. Лишь в стадии стояния температуры на высоких цифрах увеличение образования тепла достигает 40%. Почему повышается температура тела? Это может являться результатом либо уменьшения теплоотдачи, либо усиления теплопродукции.

Исследование влияния пирогенов показало, что организм сам активно формирует лихорадку. Подъем температуры в начальной стадии связан с уменьшением теплоотдачи – это главное звено патогенеза. Усиление теплопродукции помогает быстрее повысить температуру (быстрее разогреться).

Механизм участия пирогенов в перестройке работы центров терморегуляции и ограничении теплоотдачи включает следующую последовательную цепь событий:

- 1) внедрение экзогенных пирогенов в организм;

- 2) взаимодействие экзогенных пирогенов с фагоцитами и другими клетками организма;
- 3) активация продукции провоспалительных цитокинов и интерферонов, выполняющих функцию эндогенных пирогенов;
- 4) воздействие эндогенных пирогенов на термоустановочную точку центра терморегуляции;
- 5) повышение возбудимости холодочувствительных нейронов и снижение возбудимости теплочувствительных нейронов;
- 6) индукция усиленного синтеза простагландина  $E_2$  в нервных клетках гипоталамуса и возбуждение симпатoadреналовых структур (точка приложения нестероидных противовоспалительных препаратов, обладающих жаропонижающим действием);
- 7) ограничение теплоотдачи (за счет спазма поверхностных сосудов) и повышение теплопродукции;
- 8) повышение температуры тела до нового уровня регулирования.

Доказательства прямого действия эндогенных пирогенов на центры терморегуляции:

- 1) наркоз подавляет лихорадку;
- 2) введение возбуждающих средств усиливает ее;
- 3) у больных с психическими заболеваниями в стадии возбуждения пирогены вызывают более высокую лихорадку, чем в состоянии депрессии;
- 4) после введения пирогенов возникает повышение биоэлектрической активности центров терморегуляции на электроэнцефалограмме;
- 5) у истощенных, ослабленных людей, у стариков с пониженной реактивностью ЦНС лихорадочная реакция резко ослаблена;
- 6) применение жаропонижающих средств, которые оказывают специфическое тормозящее влияние на центры терморегуляции, вызывает понижение температуры тела за счет расширения сосудов и увеличения теплоотдачи.

Состояние центров терморегуляции находит отражение в характере температурной кривой: лихорадка постоянного типа свидетельствует об устойчивом, оптимальном возбуждении центра терморегуляции; ремиттирующая кривая свидетельствует о неустойчивости возбуждения центра терморегуляции; интермиттирующая лихорадка характерна для септического состояния.

Неблагоприятно протекает гектическая лихорадка: она свидетельствует о том, что периоды возбуждения центра терморегуляции сменяются периодами запредельного торможения.

Характер температурной кривой отражает состояние реактивности дыхательного и вазомоторного центров. Вот почему эти кривые имеют диагностическое и прогностическое значение. Особенно неблагоприятным является извращенный характер лихорадки: он является показателем быстрого истощения центра терморегуляции.

*Биологическое значение* лихорадки заключается в основном в том, что она, создавая более высокий температурный режим для обменных процессов, ведет к повышению уровня защитных реакций организма. Хорошо известно, что биохимические процессы протекают значительно быстрее при 39° С, чем при 36° С.

Таким образом, лихорадка – это типовой патологический процесс, который для всего вида в целом является целесообразным, однако, как всякий биологический комплекс реакций на повреждение, он обладает не абсолютной, а относительной целесообразностью, которая проявляется в том, что какой-то данный организм может не перенести повышение температуры и погибнуть от лихорадки.

#### XIV. ГИПЕРТЕРМИЯ

**Гипертермия** – патологический процесс, характеризующийся повышением температуры тела, уровень которой в основном зависит от окружающей среды. Это очень опасное состояние, так как оно сопровождается "поломом" механизмов терморегуляции. Гипертермия возникает при таких условиях, когда организм не успевает выделить избыточное количество тепла. В отличие от лихорадки, гипертермия – состояние организма, характеризующееся нарушением теплового баланса и повышением теплосодержания организма.

*Классификация гипертермий* в зависимости от источника образования избытка тепла:

- 1) гипертермия экзогенного происхождения (физическая);
- 2) эндогенная гипертермия (токсическая);
- 3) гипертермия, возникающая в результате перераздражения симпатoadреналовых структур (бледная гипертермия).

*Экзогенная гипертермия* возникает при длительном и значительном повышении температуры окружающей среды (при работе в горячих цехах, в жарких странах и т.п.), при большом поступлении тепла из окружающей среды (особенно в условиях высокой влажности, что затрудняет потоотделение) и может проявляться в виде теплового удара. Это физическая гипертермия при нормальной терморегуляции. Перегревание тела сопровождается усиленным потоотделением со значительной потерей организмом воды и солей, что ведет к сгущению

нию крови, увеличению ее вязкости, затруднению кровообращения и кислородному голоданию. Ведущими звеньями патогенеза теплового удара являются расстройства водно-электролитного баланса из-за нарушения потоотделения и деятельности гипоталамического центра терморегуляции.

Тепловой удар нередко сопровождается развитием коллапса. Нарушениям кровообращения способствует токсическое действие на миокард избытка калия, освобождающегося из эритроцитов. При тепловом ударе страдают также регуляция дыхания и функция почек, нарушаются различные виды обмена.

В центральной нервной системе при тепловом ударе отмечают гиперемии и отек оболочек и ткани мозга, множественные кровоизлияния. Как правило, наблюдается полнокровие внутренних органов, мелкоточечные кровоизлияния под плевро, эпикард и перикард, в слизистую оболочку желудка, кишечника, нередко отек легких, дистрофические изменения в миокарде.

Тяжелая форма теплового удара развивается внезапно: наступают изменения сознания от легкой степени до комы, судороги клонического и тонического характера, возникает периодическое психомоторное возбуждение, часто бред, галлюцинации. Дыхание поверхностное, учащенное, неправильное. Пульс до 120–140 ударов в минуту, малый, нитевидный, тоны сердца глухие. Кожа сухая, горячая или покрывается липким потом. Температура тела 41–42° С и выше. На электрокардиограмме признаки диффузного поражения миокарда. Наблюдается сгущение крови с нарастанием остаточного азота, мочевины и уменьшения хлоридов. Может наступить гибель от паралича дыхания. Летальность до 20–30%.

Профилактика – это любое простое охлаждение, применение кондиционеров; в горячих цехах – различных щитов.

*Эндогенная (токсическая) гипертермия* возникает в результате резкого увеличения образования тепла в организме, когда он не в состоянии выделить избыток тепла путем потоотделения и за счет других механизмов. Причиной этого является накопление в организме токсинов (дифтерийного), в эксперименте – введение тироксина или α-динитрофенола. Если в норме при окислении питательных веществ 70% энергии идет на синтез АТФ и на образование первичного тепла расходуется 30%, то при токсической гипертермии энергия идет только на образование тепла.

### **Характеристика стадий экзогенной и эндогенной гипертермии**

I стадия – приспособительная. Характеризуется тем, что тем-

пература тела еще не повышена за счет резкого увеличения теплоотдачи, возникающего в результате усиленного потоотделения; тахикардии, расширения сосудов кожи, учащенного дыхания. Отмечаются головная боль, адинамия, тошнота, расширение зрачков. При своевременном оказании помощи симптомы гипертермии исчезают.

II стадия – стадия возбуждения. Характеризуется еще большим ощущением жара и увеличением отдачи тепла, недостаточным, однако, для нормализации теплообразования, и температура тела повышается до 39–40° С. Развивается резкая адинамия, интенсивная головная боль с тошнотой и рвотой, появляется оглушенность, неуверенность в движениях, периодически происходит кратковременная потеря сознания. Пульс и дыхание учащены, кожа гиперемирована, влажная, потоотделение усилено. При лечении температура тела снижается и функции нормализуются.

III стадия – паралич дыхательного и вазомоторного центров. Характеризуется остановкой дыхания и кровообращения.

### **Патогенетическая терапия экзогенной и эндогенной гипертермии**

Поскольку жаропонижающие вещества при экзо- и эндогенной гипертермии не помогают, температуру снижают только охлаждением тела любым путем – очень важно облегчить потоотделение.

Помощь пострадавшему заключается в удалении его из зоны перегревания в место, закрытое от солнца и открытое для движения воздуха, в раздевании его до пояса и смачивании холодной водой; к голове, шее, конечностям и к области печени прикладывается пузырь со льдом или холодное полотенце. Специализированная помощь заключается в проведении ингаляции кислородом, внутривенном или подкожном введении физиологического раствора, глюкозы, при необходимости – применении камфоры, кофеина, строфантина, лобелина, аминазина, димедрола, противосудорожных средств, капельной клизмы; в тяжелых случаях проводится разгрузочная спинномозговая пункция.

*Бледная гипертермия* (гипертермический синдром) возникает в результате патологического возбуждения центров терморегуляции. Наблюдается при тяжелых инфекционных заболеваниях или введении в организм больших доз веществ адренергического действия или веществ, вызывающих резкую стимуляцию симпатической нервной системы. Это ведет к возбуждению симпатических центров, спазму сосудов кожи, резкому уменьшению теплоотдачи и повышению температуры тела до 40° С и более. Гипертермический синдром могут вызвать функциональные нарушения или структурные повреждения гипотала-



мических центров терморегуляции, опухоли мозга, травмы мозга, кровоизлияния в мозг, инфекционные поражения, осложнения при наркозе в сочетании с миорелаксантами. Наркоз и миорелаксанты усугубляют дефект мембран мышечных клеток и увеличивают выброс в кровь клеточных ферментов. Это приводит к нарушению метаболизма в мышечной ткани, активации миозина и актина, стойкому тоническому сокращению мышц, распаду АТФ в АДФ, увеличению в крови концентрации ионов  $K^+$  и  $Ca^{2+}$ . Повышение катаболизма и генерализованное мышечное сокращение приводят к резкому повышению теплопродукции. Сочетание снижения теплоотдачи и повышения теплопродукции в условиях избыточной стимуляции адренорецепторов приводят к развитию симпатoadреналовой гипертермии. Температура тела может достигать  $42-43^\circ C$ , при этом развивается общая мышечная ригидность, спазм периферических сосудов, повышение артериального давления, тахикардия, учащение дыхания, гипоксия, чувство страха. Наблюдается быстро нарастающий метаболический ацидоз, гиперкалиемия, анурия, повышение в крови креатининфосфатазы, альдолазы, миоглобина.

Патогенетическая терапия состоит в торможении симпатoadреналовых механизмов, снижении теплопродукции и повышении теплоотдачи. Применяют анальгин, ацетилсалициловую кислоту, которые избирательно понижают чувствительность гипоталамического центра терморегуляции и усиливают теплоотдачу через усиление потоотделения. Проводится нейровегетативная блокада (аминазин, дроперидол). Используют также антигистаминные препараты (димедрол, дипразин) и ганглиоблокаторы (пентамин, гигроний). Показано физическое охлаждение, краниocereбральная гипотермия. Смертность при этой форме гипертермии достигает 70%.

### **Отличие лихорадки от гипертермии**

1. Разные этиологические факторы.
2. Разные проявления стадии подъема температуры. При лихорадке – озноб и умеренная стимуляция функций (повышение температуры на  $1^\circ C$  приводит к увеличению пульса на 8–10 ударов в минуту и учащению дыхания на 2–3 дыхательных движения). При гипертермии – резкое потоотделение, чувство жара, резкое учащение пульса, при повышении температуры на  $1^\circ C$  учащение дыхания на 10–15 дыхательных движений.
3. Охлаждение тела при лихорадке не приводит к изменению его температуры, при гипертермии температура снижается.

4. Жаропонижающие средства снижают температуру тела при лихорадке и не влияют на нее при экзогенной и эндогенной гипертермии.

5. При лихорадке активируются процессы окислительного фосфорилирования, увеличивается синтез АТФ, ускоряются защитные реакции. При гипертермии происходит блокада синтеза и усиление гидролиза АТФ, образуется очень много тепла.

### **Тактика при повышении температуры тела**

Прежде всего необходимо установить, что это – лихорадка или гипертермия. Если гипертермия – экстренно охлаждать, если лихорадка – нельзя шаблонно сразу же назначать жаропонижающие. Если лихорадка не сопровождается нарушением дыхания и кровообращения и по величине субфебрильная или умеренная, то снижать ее не следует, так как она имеет защитное значение. Если же температура очень высокая ( $39^{\circ}\text{C}$ ) и продолжает нарастать, вызывая нарушение деятельности жизненно важных систем (например, центральной нервной системы, что сопровождается сильной головной болью, бессонницей, бредом, потерей сознания), необходимо снизить ее жаропонижающими средствами. Следует иметь в виду, что инфекция часто вызывает сочетание лихорадки и гипертермии, и в этом случае необходимо производить охлаждение без назначения жаропонижающих средств.

### **Перегревание у детей**

В отличие от взрослых, новорожденные и дети до года склонны к перегреванию, что связано с особенностями их теплообмена и терморегуляции, которые с возрастом постепенно совершенствуются. У новорожденных детей реакции химической терморегуляции достаточно развиты, а реакции физической терморегуляции представлены слабо, лихорадка мало выражена и подъемы температуры чаще связаны с перегреванием. У грудных детей перегреванию организма способствует повышение температуры воздуха и чрезмерное укутывание, у более старших детей – длительное пребывание в жарком, душном помещении, на солнцепеке, длительное физическое напряжение.

Пребывание детей 6–7-летнего возраста в помещении с температурой воздуха  $29\text{--}31^{\circ}\text{C}$  и стен  $27\text{--}28^{\circ}\text{C}$  в течение 6–8 ч вызывает повышение температуры тела до  $37,1\text{--}37,6^{\circ}\text{C}$ . Солнечное перегревание протекает с преобладанием первичных нарушений со стороны ЦНС, причем повышение температуры тела имеет важное, хотя и не

первостепенное значение. У грудных детей перегревание проявляется вялостью, резкой адинамией, нарушением сна, снижением аппетита, срыгиванием, в ряде случаев расстройством пищеварения. При осмотре выявляется гиперемия кожных покровов, потливость, учащение дыхания и частоты пульса, приглушение тонов сердца и снижение артериального давления. У детей старшего возраста наблюдается головная боль, головокружение, общая слабость, сонливость, усталость, заторможенность, возможны рвота, судороги, кратковременная потеря сознания.

## **XV. ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ КОМПОНЕНТОВ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ. ИММУНИТЕТ КАК ЕДИНОЕ ЦЕЛОЕ**

Современное состояние учения об иммунитете характеризуется 7 основными положениями.

**Положение 1.** Система иммунитета имеет двойственную структуру в соответствии с ее эволюционной историей.

Она включает, во-первых, древний компонент – **врожденный, базисный, или палеоиммунитет**; во-вторых, более позднее филогенетическое приобретение – **адаптивный, приобретенный, или неоиммунитет**.

Врожденному иммунитету 1,5 млрд. лет, и он присущ всем многоклеточным организмам – животным и растениям.

Адаптивному иммунитету всего лишь 500 млн. лет, т.е. он в 3 раза моложе врожденного. Адаптивный иммунитет возник в период так называемого кембрийского эволюционного взрыва во время масштабной атаки патогенных микроорганизмов на позвоночных и имеется лишь у 1,5% видов животных. Впервые адаптивная иммунная система появилась у челюстных рыб в виде лимфоцитов. Предполагается, что Т- и В-лимфоцитарный иммунитет возник при внедрении генов, кодирующих ферменты RAG-1/RAG-2, ответственные за рекомбинацию генов иммуноглобулинов и Т-клеточных рецепторов, в гаметы древних челюстных рыб в результате ретровирусной инфекции. Формирование лимфоидных органов стало необходимым условием обеспечения антигеннезависимой и антигензависимой дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, что определило выживание позвоночных животных.

**Положение 2.** Врожденный иммунитет – наиболее ранний защитный механизм не только в эволюционном плане, но и по времени ответа на чужеродный агент.

Скорость ответной реакции гуморальных и клеточных компонентов врожденного иммунитета – секунды, минуты и часы, в то время как адаптивная иммунная реакция проявляется лишь через несколько дней (начиная с 3–4 суток), так как требует пролиферации и дифференцировки клеток.

**Положение 3.** Адаптивная иммунная система включается лишь тогда, когда оказались неэффективными врожденные иммунные механизмы, которыми часто завершается иммунный ответ.

**Положение 4.** Условием включения адаптивного иммунитета является предварительная активация врожденного иммунитета, элиминация патогена приобретенным иммунитетом обеспечивается эффекторными системами палеоиммунитета.

По концепции опасности, предложенной П. Мессингер (P. Matzinger), активация дендритных клеток и продукция провоспалительных цитокинов – необходимое условие запуска реакций адаптивного, или приобретенного, иммунитета. Обладая недостаточными собственными эффекторными механизмами, он использует эффекторные механизмы врожденного иммунитета, придавая им большую прицеленность и повышая их эффективность.

**Положение 5.** Функционирование врожденного иммунитета основано на распознавании образов патогенности, а адаптивного – индивидуальных антигенов.

Образы патогенности – это не индивидуальные чужеродные субстанции, а общие структуры целых групп патогенных микроорганизмов, жизненно необходимые для их выживания, либо молекулы, образующиеся при повреждении собственных клеток. Их удаление обеспечивается с помощью комплекса реакций, важнейшей из которых является фагоцитоз. Приобретенный иммунитет основан на распознавании индивидуальных субстанций (антигенов), что придает адаптивным иммунным процессам высокую избирательность, однако создает риск развития аутоиммунного повреждения.

**Положение 6.** Особое преимущество адаптивного иммунитета – это наличие иммунологической памяти, т.е. способности более быстро и эффективно реагировать на повторное поступление антигена.

В основе иммунологической памяти лежит увеличение численности Т- и В-клеток памяти в антигенспецифических клонах в результате пролиферации. На феномене иммунологической памяти базируется современная вакцинопрофилактика инфекционных заболеваний.

**Положение 7.** Все активированные защитные факторы врожденного, базисного, и приобретенного, адаптивного, иммунитета в

конечном итоге реализуют свою эффекторную активность в очаге воспаления. Общие патофизиологические аспекты воспаления изложены в гл. XI.

Воспаление как основной, главный типовой патологический процесс является универсальным, генетически запрограммированным на любое флогогенное воздействие различной природы комплексом реакций на повреждение. С позиций иммунологии биологическая роль воспаления заключается в концентрации различных защитных факторов в зоне повреждения и ликвидации в ней биологически агрессивного материала, а также в восстановлении структуры и функции поврежденной ткани.

Расшифровка механизмов воспаления является фундаментальной проблемой общебиологического уровня, поскольку большинство (70–80%) заболеваний человека прямо ассоциированы с воспалительным процессом. Воспаление – это поле битвы агрессора и защитников организма. И, как важное сражение, оно развивается поэтапно.

#### **Общая последовательность участия иммунной системы в воспалении**

1. Начало воспаления. Первичное узнавание "чужого" и/или "измененного своего".
2. Процессинг, презентация антигена. Вторичное распознавание "чужого".
3. Развитие адаптивного иммунного ответа.
4. Накопление иммунокомпетентных клеток и концентрация антител в очаге воспаления.
5. Деструкция иммунокомпетентными клетками и эффекторными молекулами антигенов и клеток, поврежденных патогеном.
6. Выведение продуктов распада общеорганизменными системами выделения.
7. Регенерация. Выздоровление. Поствоспалительная иммуносупрессия с сохранением иммунологической памяти.

#### ***Начало воспаления. Первичное узнавание "чужого" и/или "измененного своего"***

До середины 90-х гг. XX в. существовало единственное понятие для обозначения чужеродных агентов – антигены. В настоящее время возникла необходимость признать существование 2 групп таких агентов – 1) образцов (молекулярных паттернов) патогенности и 2) антигенов.

1. *Образы (молекулярные паттерны) патогенности* – это либо общие молекулы, характерные для целых групп патогенных микроорганизмов, жизненно необходимые для их выживания, которые Ч. Джаневэй и Р. Меджитов (С. Janeway, R. Medzhitov) предложили обозначать как *патоген-ассоциированные молекулярные паттерны* (англ. pathogen-associated molecular pattern – PAMP), либо молекулы, образующиеся при повреждении собственных клеток.

Первая подгруппа молекул в большинстве случаев связана с целыми группами микроорганизмов (вирусы, грамположительные и грамотрицательные бактерии, грибы, простейшие, паразиты) и может однозначно распознаваться как маркер "чужого".

Вторая подгруппа молекул связана с повреждением своих собственных клеток и тканей, либо образуется при клеточном стрессе и является маркером "измененного своего" (англ. damage-associated molecular pattern – DAMP). К ней относятся связанные с повреждением молекулы теплового шока (англ. heat shock proteins – HSP), фибронектин, фибриноген, олигосахариды гиалуроновой кислоты, распознаваемые преимущественно рецепторами фагоцитирующих клеток. К этой же подгруппе относятся стрессорные молекулы (MICA, MICB, RAE-1, ULBP1, ULBP2, ULBP3), которые распознаются преимущественно рецепторами НК-клеток.

Рецепторы для PAMP и DAMP получили название паттерн-распознающих рецепторов (англ. pattern-recognition receptors, PRR). Они имеются у всех многоклеточных, включая не только животных, но и растения. Узнавание образов патогенности – основа распознавания во врожденном иммунитете. Раньше врожденный иммунитет называли неспецифическим, однако в настоящее время общепризнано, что в основе распознавания лежат специфические взаимодействия между рецептором и лигандом, пускай не столь тонкие, как при адаптивном иммунитете.

Поскольку и PAMP и DAMP часто распознаются одними и теми же паттерн-распознающими рецепторами (например, TLR-4 распознает липополисахариды грамотрицательных бактерий, а также образующиеся при повреждении собственных клеток и тканей белки теплового шока, фибронектин, фибриноген, олигосахариды гиалуроновой кислоты и др.), что приводит к одинаковым молекулярным и функциональным последствиям, границы между двумя этими подгруппами размыты. В связи с этим некоторые исследователи предлагают использование для эндогенных молекул, распознаваемых паттерн-распознающими рецепторами, термин "алармины" (англ. alarm – опасность, тревога).

2. *Антигены* – это продукты генетической чужеродной информации, распознаваемые индивидуально, а не в качестве группы, как в случае PAMP и DAMP. Антигены распознаются в случае отсутствия к ним иммунологической толерантности антигенспецифическими рецепторами Т- и В-лимфоцитов (адаптивный иммунитет), сигнализируют о чужеродности материала, но не информируют напрямую о связи с патогенностью, т.е. об опасности.

Перечисленные группы молекул, способные индуцировать иммунные процессы и быть их мишенями, распознаются рецепторами клеток иммунной системы. Этим двум типам лигандов соответствуют 2 типа рецепторов:

1. Рецепторы, распознающие патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, или паттерн-распознающие рецепторы (англ. pattern-recognition receptor – PRR). В 1996 г. группой Ж. Гоффмана (J. Hoffmann) открыт иммунодефицит у мух *Drosophila*, связанный с дефектом Toll-рецепторов, в том же году Ч. Джаневей и Р. Меджитов (С. Janeway, R. Medzhitov) открыли аналог этих рецепторов у млекопитающих, названный "Toll-подобные рецепторы" (англ. Toll-like receptors – TLR). В настоящее время выделено 11 вариантов TLR. В табл. 4 представлены лиганды, распознаваемые каждым из вариантов TLR. Позже аналоги этих рецепторов были открыты и у растений.

Основной функцией вышеперечисленных рецепторов является запуск сигнальных путей цитокиновых генов, приводящий к повышению синтеза провоспалительных цитокинов, что обуславливает последующие развитие воспаления и активацию врожденного иммунитета. Аналогичную функцию выполняют и открытые позже NOD-рецепторы (англ. nucleotide oligomerising domains), являющиеся внутриклеточными сенсорами патогенов.

Другие варианты паттерн-распознающих рецепторов представлены в табл. 5.

Рассмотренные варианты рецепторов характерны не только для фагоцитирующих клеток, но и для клеток эндотелия, эпителиальных клеток слизистых, а также составляют основу гуморальных механизмов врожденного иммунитета.

Особняком стоят паттерн-распознающие рецепторы филогенетически древней популяции лимфоцитов – НК-клеток (естественных киллеров). Отечественный иммунолог Л.Н. Фонталин назвал эти клетки палеолимфоцитами, поскольку их аналоги есть не только у позвоночных, но и у беспозвоночных животных. На уровне НК-клеток (так же, как и в системе комплемента) реализуется стратегия распознавания, получившая название "избегание своего" (англ. missing self).

### Специфичность Toll-подобных рецепторов

Рецептор	Лиганды (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны)
TLR1	Триациллипептиды (бактерии и микобактерии)
TLR2	Липопротеины (грамположительные бактерии), липоарабиноманан (микобактерии), липотейхоевые кислоты (грамположительные бактерии), протеиногликаны (грамположительные бактерии), зимозан (грибы), гликофосфатидилинозитол ( <i>Trypanosoma cruzi</i> ), белок теплового шока hsp70 (хозяин)
TLR3	Двухспиральные РНК (вирусы)
TLR4	Липополисахариды (грамотрицательные бактерии), таксол (растения), F-протеины (респираторно-синтициальные вирусы), белки теплового шока hsp60 и hsp70 (хозяин), фибронектин (хозяин), фибриноген (хозяин), олигосахариды гиалуроновой кислоты (хозяин)
TLR5	Флагеллин (бактерии)
TLR6	Диациллипептиды (микоплазма), липотейхоевые кислоты (грамположительные бактерии), зимозан (грибы)
TLR7	Одноцепочечные РНК (вирусы) и некоторые противовирусные препараты
TLR8	Одноцепочечные РНК (вирусы) и некоторые противовирусные препараты
TLR9	Бактериальные ДНК с CpG-мотивом
TLR10	Лиганд не известен
TLR11	Уропатогенные бактерии



**Классификация паттерн-распознающих рецепторов  
(по R. Medzhitov, 2008)**

Группа рецепторов	Представители
1. Мембранные и внутриклеточные рецепторы, участвующие в запуске сигнальных путей цитокинных генов	Toll, TLR1-TLR11 и аналоги у растений, NOD-семейство (NBS-LRR, nucleotide-binding site leucine-rich repeat); 2'-5'-олигоденилатсинтаза; протеинкиназа, активируемая двухспиральной РНК
2. Паттерн-распознающие рецепторы, участвующие в фагоцитозе и эндоцитозе	Scavenger-рецепторы (рецепторы-мусорщики, SR-A, MARCO), макрофагальный маннозный рецептор, бета-глюкановые рецепторы
3. Секретируемые паттерн-распознающие рецепторные молекулы	Коллектины (маннозосвязывающий протеин, сурфактантные протеины А и D), пентраксины (С-реактивный протеин и сывороточный амилоид А), белки семейства липидных трансфераз (липополисахаридсвязывающий протеин и др.), пептидогликан-распознающие протеины

Киллер-ингибирующие рецепторы НК-клеток относятся к суперсемействам иммуноглобулиноподобных (англ. killer Ig-like receptor – KIR) и лектиновых молекул С-типа. Они распознают собственные молекулы главного комплекса гистосовместимости I класса, экспрессия которых может подавляться при вирусной инфекции или злокачественной опухолевой трансформации клеток. В случае успешного распознавания активация НК-клеток подавляется, так как происходит фосфорилирование по остаткам тирозина иммунорецепторного тирозинового ингибирующего мотива (англ. immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif – ITIM), через который на внутриклеточном уровне передается ингибирующий сигнал со всех известных к настоящему времени киллер-ингибирующих рецепторов. При отсутствии распознавания запускается программа цитолиза. В активации НК-клеток участвуют относящиеся к тем же суперсемействам киллер-активирующие рецепторы. Передача активационного сигнала у части из них связана с фосфорилированием по остаткам тирозина иммунорецепторных тирозиновых активационных мотивов (англ. immunoreceptor tyrosine-based activation

motif – ITAM), которые содержатся в  $\gamma$ - и  $\zeta$ -цепях, либо в димерах DAP12. Часть киллер-активирующих рецепторов распознает молекулы, появляющиеся на клетках при стрессе. Рецепторы, распознающие стрессорные молекулы – NKG2D, представлены преимущественно на естественных киллерах. В отличие от других киллер-активирующих рецепторов они передают внутриклеточный активирующий сигнал через молекулы DAP10, содержащие в цитоплазматическом хвосте YINM-мотив (однобуквенный аминокислотный код), к которому после фосфорилирования остатка тирозина присоединяется фосфатидилинозитол-3-киназа, ответственная за дальнейшую активацию клетки.

2. Антигенраспознающие рецепторы представлены только на Т- и В-лимфоцитах. Они характеризуются высоким разнообразием, и потенциальное количество их вариантов на много порядков превышает общее число лимфоцитов в организме. В отличие от паттерн-распознающих рецепторов, кодирующихся зародышевыми генами, рецепторы Т- и В-лимфоцитов кодируются генами, формирующимися в результате генетических рекомбинаций (V-, (D-), J-реаранжировка) при антигеннезависимой дифференцировке Т- и В-лимфоцитов.

Продолжая рассмотрение начальных событий при воспалении, необходимо отметить, что проникновение патогенов во внутреннюю среду организма переводит работу иммунной системы в новый режим. Ключевым событием при этом служит контакт патогена с клетками врожденного иммунитета, которые присутствуют практически во всех тканях, прежде всего – в барьерных. Эти клетки реализуют первую линию защиты (рис. 6).

Наиболее важная роль во включении иммунных процессов принадлежит макрофагам.

Благодаря наличию на поверхности и в цитоплазматических гранулах макрофагов рецепторов, распознающих образы патогенности, макрофаги фиксируют факт инфицирования, активируются и выделяют провоспалительные цитокины (IL-1 $\beta$  и IL-1 $\alpha$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$ ), которые расширяют зону активации клеток врожденного иммунитета. Секреция цитокинов – первая реакция системы врожденного иммунитета на поступление патогенов.

Цитокины обуславливают два следующих события:

1 – вовлечение в сферу защитной реакции других клеток – эпителиальных, эндотелиальных, дендритных и т.д. – без обязательного их контакта с патогеном;

2 – "организация" процесса эмиграции лейкоцитов из кровотока в очаг воспаления.

# ИММУННАЯ СИСТЕМА

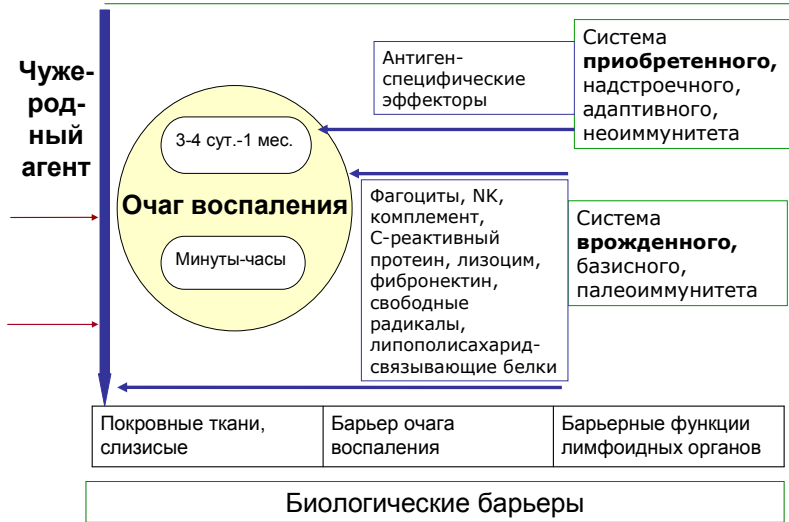


Рис. 6. Схема участия компонентов иммунной системы в защитно-приспособительных и патологических реакциях в очаге воспаления

Благодаря притоку лейкоцитов в зону воспаления реализуется полноценная местная защитная реакция силами факторов врожденного иммунитета. Сначала в очаг поступают более мобильные нейтрофилы (микрофаги), которых больше всего – до 70% , обладающие фагоцитозом (полинуклеарная стадия воспаления по И.И. Мечникову). Затем, спустя 1–2 суток, мигрируют моноциты, которые дифференцируются в макрофаги (моноклеарная стадия); вновь происходит фагоцитоз не только патогенного и разрушенного материала, но и содержащих его нейтрофилов; стимулируется пролиферация клеток.

Но эта первая линия защиты не всегда обеспечивает радикальное удаление патогена, а если и обеспечивает, то на этом реакции врожденного иммунитета и заканчиваются. Вторая линия защиты связана с началом развития адаптивного иммунного ответа (см. рис. 6). Ведущую роль в запуске последнего играют дендритные клетки, макрофаги и другие профессиональные антигенпрезентирующие клетки, относящиеся к подсистеме врожденного иммунитета и осуществляющие процессинг и презентацию антигена.

## ***Процессинг, презентация антигена. Вторичное распознавание "чужого"***

Параллельно с активацией факторов врожденного иммунитета миелоидные дендритные клетки, как и макрофаги, начинают поглощать патогены или их фрагменты и транспортировать их в региональный лимфатический узел. В процессе перемещения они расщепляют содержащиеся в микробных клетках антигены (процессинг), включают их фрагменты в состав собственных молекул главного комплекса гистосовместимости (англ. major histocompatibility complex – МНС) I и/или II классов и выносят образующиеся комплексы антигенных пептидов с МНС на свою поверхность, поскольку только в такой форме антиген может быть распознан Т-лимфоцитами.

В лимфатических узлах происходит взаимодействие дендритных клеток с клонами Т-лимфоцитов, распознающими антигенные пептиды в комплексе с МНС, которые несет дендритная клетка.

Процесс представления антигенного пептида Т-клеткам в составе молекул МНС называют презентацией антигена. Среди Т-лимфоцитов обязательно находится клетка с соответствующим рецептором, комплементарным данному антигену. Этот механизм объясняется клонально-селекционной теорией Ф. Бернета (F. Burnet). Происходит селекция для дальнейшей активации соответствующих клонов лимфоцитов и развивается адаптивный иммунный ответ.

### ***Развитие адаптивного иммунного ответа***

Дальнейшие события прежде всего определяются особенностями поступающего в организм антигена. Антиген захватывается дендритной клеткой, процессируется и в виде комплекса МНС (I или II классов)+пептид представляется соответствующему (специфическому) клону Т-лимфоцитов. Зрелые Т-лимфоциты помимо Т-клеточного антигенраспознающего рецепторного комплекса несут на своей мембране корецепторные молекулы CD4 (Т-хелперы, корецептор к МНС II класса) или CD8 (цитотоксические Т-лимфоциты и их предшественники, корецептор к МНС I класса).

После распознавания лиганда (антигенный пептид + МНС II класса) наивные Т-хелперы (Th) начинают дифференцироваться в субпопуляции зрелых Th1-, Th2-, Th9-, Th17-, Tfh-клеток, т.е. активационную эстафету от дендритных клеток принимают Т-лимфоциты-хелперы (рис. 7).

Каждый из этих типов лимфоцитов отвечает за свой комплекс реакций, особенно полно он изучен для Th1 и Th2, в меньшем объеме

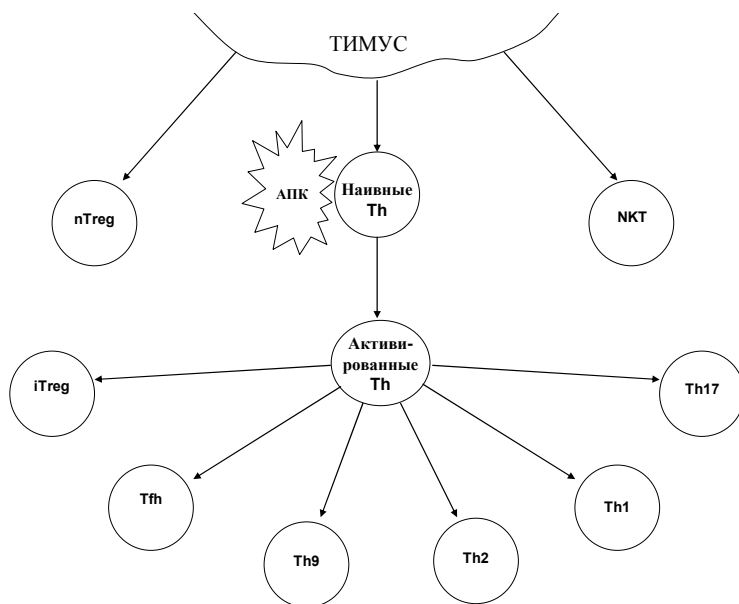


Рис. 7. Схема развития субпопуляций Т-хелперов после распознавания антигенных пептидов

– для Th9, Th17, Tfh. Характеристика этих клеток и их функции представлены в табл. 6.

Недавно открытые Th9-клетки обеспечивают противопаразитарный иммунитет, Th17 играют центральную роль в аутоиммунных процессах, Tfh обеспечивают помощь активированным В-лимфоцитам в лимфоидных фолликулах периферических органов иммунной системы (селезенка, лимфатические узлы, лимфоидные образования слизистых). Все варианты иммунного ответа контролируются регуляторными Т-лимфоцитами (Treg), имеющими фенотип  $CD4^+CD25^+Foxp3^+$ . Выделяют две разновидности этих клеток – естественные nTreg (регулируют другие клетки без предварительной активации антигеном) и индуцибельные iTreg (активируются антигеном). Эти клетки продуцируют тормозные цитокины IL-10 и TGF- $\beta$  и являются функциональным аналогом ранее описанных супрессорных лимфоцитов.

В зависимости от преимущественной активации тех или иных субпопуляций Th, которая во многом определяется цитокиновым мик-

Таблица 6

### Субпопуляции CD4<sup>+</sup> Т-хелперов, их дифференцировка и функции

Свойства	Th1	Th2	Th9	Th17	Tfh	Treg
Продукция цитокинов	IFN- $\gamma$ , IL-2, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$	IL-4, IL-5, IL-10, IL-13	IL-9	IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22, IL-25, IL-26, TNF- $\alpha$	IL-21	TGF- $\beta$ , IL-10
Транскрипционные факторы	STAT-4, T-bet, Hlx	STAT6, GATA3, c-maf, IRF4, Gfi-1	GATA3, Smads, STAT6	ROR- $\alpha$ , ROR- $\gamma$ t	BCL6, MAF	Foxp3
Индуклирующие цитокины	IL-12, IL-18, IL-27, IFN- $\gamma$	IL-4	TGF- $\beta$ , IL-4	IL-6, TGF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ и/или IL-1 $\alpha$ , IL-21, IL-23	IL-21, IL-6	TGF- $\beta$ , IL-10, IL-2, TSLP
Патогены	Вирусы, внутриклеточные бактерии, простейшие, грибы	Внеклеточные патогены, в том числе гельминты, доступные для антител классов IgE и IgG4	Гельминты	См. текст	Внеклеточные патогены, доступные для антител классов IgM, IgG, IgA	Негативная регуляция клиренса патогенов
Имунопатология	Аутоиммунные заболевания, реакция трансплантат против хозяина	Аллергические реакции I типа		Аутоиммунные заболевания, аллергия		Поддержание иммунологической толерантности

роокружением, возможна поляризация иммунного ответа с преимущественной активацией разных типов вторичных эффекторных клеток.

*Th1-тип иммунного ответа.* В первом варианте Th1-ответа (рис. 8) активированные после повторного контакта с антигенными пептидами в комплексе с МНС II класса (на поверхности макрофага или другой антигенпрезентирующей клетки) Th1-клетки реализуют свою активность путем взаимодействия с макрофагами, выступающими в качестве вторичных эффекторных клеток при реакции ГЗТ. Th1-клетки активируют макрофаги, передавая костимулирующий сигнал через взаимодействие CD154 (на поверхности Th1-клетки) с молекулой CD40 (на мембране макрофага), а также через секретируемый ими цитокин IFN- $\gamma$ . Этот двунаправленный диалог приводит к мощной дополнительной активации макрофагов, усилению всех факторов микробицидности и формированию нового микробицидного агента – оксида азота. Благодаря экспрессии макрофагами индуцибельной NO-синтазы фагоцитоз становится завершенным. Помимо клеток моноцитарно-макрофагального ряда активированные Th1-клетки в качестве вторичных эффекторов используют и NK-клетки.

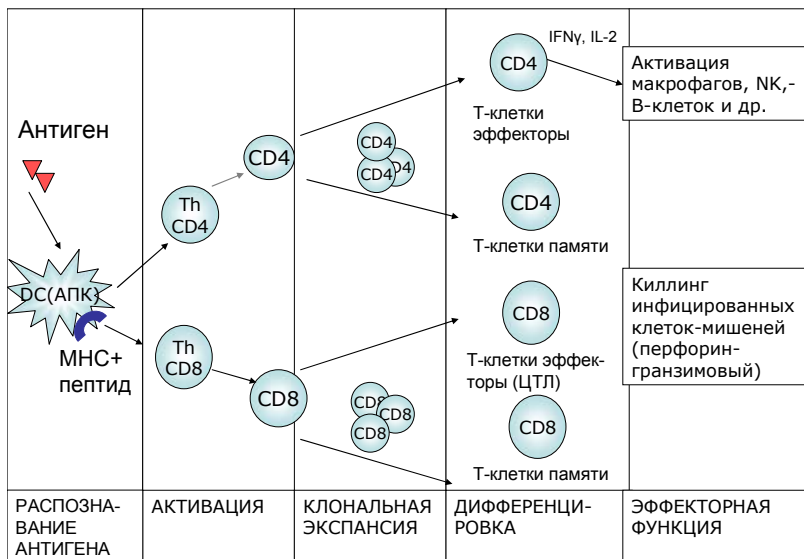


Рис. 8. Развитие первичного иммунного ответа по Th1-типу

Второй вариант Th1-ответа (см. рис. 8) реализуется через ци-

тотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ). Эти клетки предназначены для защиты от вирусов и патогенов, живущих в цитозоле. Зрелые активные ЦТЛ и их наивные предшественники несут на своей мембране корецептор CD8, что позволяет распознавать "чужие" антигенные пептиды в комплексе с МНС I, которые представлены на мембране всех ядросодержащих клеток организма (в отличие от МНС II, которые находятся на мембране только профессиональных антигенпрезентирующих клеток). Эта особенность позволяет ЦТЛ осуществлять эффективный надзор за вирусными инфекциями, опухолевой трансформацией, мутациями – процессами, которым могут быть подвержены любые ядросодержащие клетки. Помощь от Th1-клеток состоит главным образом в снабжении цитотоксических Т-лимфоцитов ростовым цитокином ИЛ-2, необходимым для достаточного накопления этих клеток. ЦТЛ выполняют функцию киллеров: уничтожают инфицированные клетки вместе с патогеном, а также опухолевые клетки, участвуют в отторжении трансплантатов. При этом используется перфорин-гранзимовый механизм: из гранул ЦТЛ на мембрану клетки-мишени сначала действуют перфорины, в результате чего образуются поры диаметром 16 нм, через которые из тех же гранул внутрь клетки просачиваются гранзимы, которые иницируют программу апоптоза. При этом разрушается и сама инфицированная клетка, и вирусы в ней. Возможна и контактная форма запуска апоптоза клетки-мишени без цитолиза за счет взаимодействия находящегося на мембране ЦТЛ FasL с мембранным рецептором апоптоза клетки-мишени CD95 (Fas). Остатки погибших клеток утилизируются макрофагами.

*Антителообразование, или гуморальный иммунный ответ, реализуется в трех вариантах:*

1) тимусзависимый иммунный ответ с последовательным переключением при участии всех типов Th-клеток класса образующихся антител с IgM на IgG и на IgA;

2) тимусзависимый Th2-тип иммунного ответа с переключением класса синтезируемых антител на IgE и IgG4;

3) тимуснезависимый иммунный ответ с продукцией только IgM антител.

Первый вариант ответа развивается на большинство тимусзависимых антигенов. Для активации В-лимфоцитов помимо антигенспецифического сигнала с антигенраспознающих В-клеточных рецепторов (распознающая часть рецептора у наивных В-лимфоцитов – мембранные IgM и IgG, они способны в отличие от Т-клеток взаимодействовать с антигеном в нативной форме) необходимы сигналы со стороны Т-хелперов, реализуемые как за счет межклеточного контак-



та, так и короткодистантно при участии цитокинов. Контактные взаимодействия носят двунаправленный характер. С одной стороны, В-клетка сама выступает в роли антигенпрезентирующей клетки: поглотив антиген, обрабатывает его, встраивая антигенный пептид в состав молекулы МНС II-класса, презентует этот комплекс Т-хелперу. С другой стороны, она получает активирующий сигнал от Т-хелпера за счет взаимодействия CD40 (на мембране В-лимфоцита) с CD154 (на мембране Т-лимфоцита). В ходе контактных взаимодействий происходит максимальное сближение клеток при участии молекул клеточной адгезии на расстояние 15 нм с формированием иммунологического синапса. В короткодистантных взаимодействиях последовательно участвуют цитокины многих субпопуляций Т-хелперов (рис. 9). Так, для образования из В-лимфоцитов плазматических клеток, продуцирующих антитела класса IgM, необходимы IL-2 (Th1-клетки), а также IL-4 и IL-5 (Th2-клетки); переключения на IgG - IFN- $\gamma$  (Th1-клетки), а на IgA - TGF- $\beta$  (Th3-, nTreg-, iTreg-клетки). Ключевую роль в индукции пролиферации, дифференцировки в направлении плазматических клеток и переключения классов иммуноглобулинов играет IL-21, продуцирующийся Tfh-клетками. В эффекторных функциях образовавшихся антител, направленных на уничтожение прежде всего внеклеточных патогенов, участвуют клеточные и гуморальные системы врожденного иммунитета. Из них наиболее важную роль играют фагоцитирующие клетки и белки системы комплемента.

Второй вариант ответа направлен на защиту от другой разновидности внеклеточных патогенов – макропаразитов (гельминтов), однако при этом защита обусловлена в наибольшей степени макрофагами – эозинофилами, которые привлекаются цитокинами IL-3, 5, 13, секретируемыми Th2-лимфоцитами, тучными клетками и базофилами. При этом эозинофилы сорбируются на поверхности паразита, выделяют из своих эозинофильных гранул высокоактивные белки, которые убивают гельминт, вызывают его деградацию, а макрофаги завершают процесс. Помимо этого в эффекторные реакции вовлечены тучные клетки и базофилы, выброс медиаторов которых запускает локальный воспалительный ответ. В условиях патологии при системном выбросе провоспалительных медиаторов тучными клетками развиваются аллергические реакции I типа (см. гл. XII). Переключение синтеза антител на классы IgE и IgG4 происходит на уровне В-лимфоцитов главным образом при участии IL-4 и IL-13. Продуцируемый Th2-клетками IL-5 способен непосредственно активировать эффекторные функции эозинофилов без участия антител класса IgE (рис. 10).

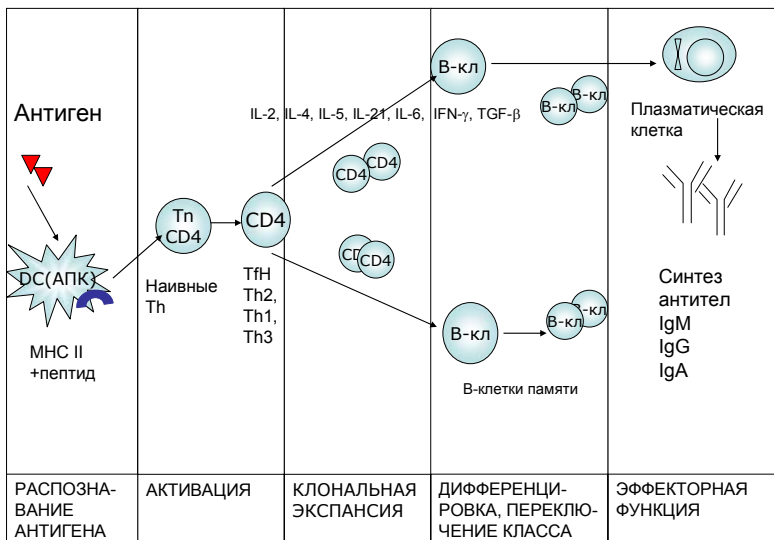


Рис. 9. Развитие первичного иммунного ответа с продукцией антител классов IgM, IgG, IgA

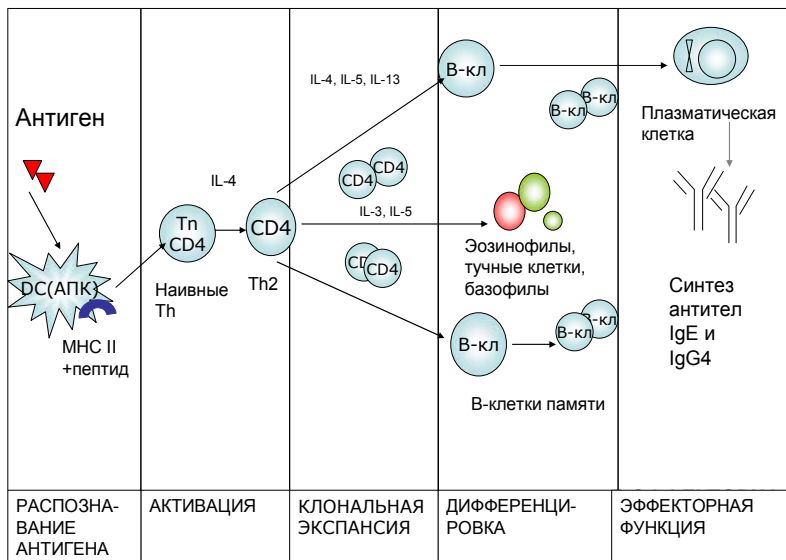


Рис. 10. Развитие первичного иммунного ответа по Th2-типу

Третий вариант гуморального иммунного ответа развивается на тимуснезависимые антигены без участия Т-хелперов. К тимуснезависимым антигенам относятся бактериальные гетерополисахариды, характеризующиеся жесткой структурой и наличием часто повторяющихся антигенных детерминант (например, пневмококковый полисахарид); бактериальные липополисахариды, обладающие адъювантным действием (например, липополисахарид *E. coli*); некоторые синтетические антигены. В ответе на эти антигены участвуют минорные субпопуляции В-клеток: В1-лимфоциты и В-лимфоциты маргинальной зоны селезенки.

*Th17-тип иммунного ответа.* Th17-клетки – субпопуляция Т-хелперов, открытая несколько лет назад. Свое название эти клетки получили в связи с тем, что они продуцируют IL-17A, E (или IL-25) и F, относящиеся к семейству IL-17 (которое помимо названных цитокинов включает IL-17B, C и D). Помимо этого Th17-клетки продуцируют IL-21 и IL-22. Th17-тип иммунного ответа имеет сходство как с Th1-, так и с Th2-ответами. Th17-клетки обеспечивают резистентность к возбудителям *Listeria*, *Salmonella*, *Toxoplasma*, *Cryptococcus*, *Leishmania* и *Francisella*. Преимущественная продукция IL-17 отмечается при инфекциях, вызванных *Borrelia burgdorferi*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Bacteroides fragilis*, грибами. Существенную и специфичную роль Th17-ответ имеет в таких экспериментальных моделях у грызунов, как поражение легких *Klebsiella*, инфекция, развивающаяся при внутривенном введении *Candida albicans*, а также вызванная в кишечнике естественным патогеном *Citrobacter rodentium*. Кроме участия в контроле инфекций Th17-клетки играют важную роль в индукции и прогрессировании аутоиммунных заболеваний, в частности рассеянного склероза. В качестве вторичных эффекторных клеток в реакции Th17-типа вовлекаются гранулоциты и клетки моноцитарно-макрофагального ряда.

Таким образом, в динамике адаптивного иммунного ответа помимо антител как эффекторных молекул и цитотоксических Т-лимфоцитов в элиминацию антигенов и клеток, несущих их, вовлекаются клеточные и гуморальные системы врожденного иммунитета. Главными клеточными эффекторами при реакциях Th1-типа выступают макрофаги и NK-клетки, при антителообразовании с продукцией IgM, IgG, IgA – нейтрофилы и макрофаги, при реакциях Th2-типа – эозинофилы, тучные клетки, базофилы и макрофаги. Основной гуморальной эффекторной системой врожденного иммунитета является система комплемента (рис. 11).

При сопоставлении эффекторных механизмов врожденного и

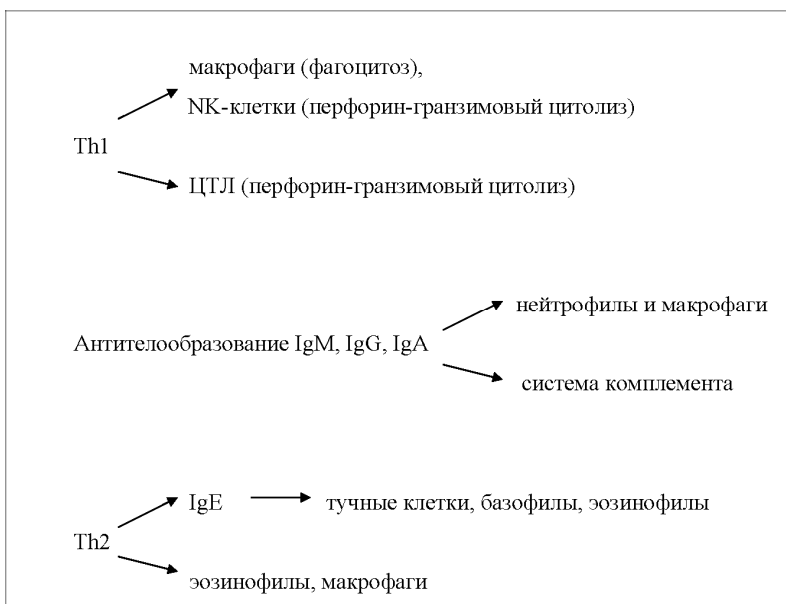


Рис. 11. Участие эффекторных систем врожденного иммунитета в эффекторных реакциях приобретенного иммунитета

адаптивного иммунитета нетрудно заметить, что в элиминации патогена используются почти идентичные механизмы. Эффекторные антигенспецифические молекулы и клетки адаптивного иммунитета придают более высокую специфичность эффекторным механизмам врожденного иммунитета и усиливают их за счет контактных межклеточных взаимодействий и стимулирующего действия цитокинов. Во всех вариантах основной эффекторной клеткой, завершающей элиминацию патогена, является макрофаг.

### ***Накопление иммунокомпетентных клеток и концентрация антител в очаге воспаления***

Основной территорией, на которой происходит активация, пролиферация, дифференцировка клеток при развитии адаптивного иммунного ответа с образованием антител и/или эффекторных субпопуляций Т-лимфоцитов, являются тимусзависимые и тимуснезависимые зоны селезенки, лимфатических узлов и лимфоидных образований слизистых. Образующиеся в этих вторичных органах иммунной сис-

темы антитела и эффекторных Т-лимфоцитов через систему кровообращения поступают в очаг воспаления, где и разыгрываются главные события, связанные с элиминацией патогена. Привлечению эффекторных Т-лимфоцитов и клеток врожденного иммунитета в зону воспаления способствуют хемоаттрактанты, среди которых наибольшую роль играют хемокины, С3а- и С5а-компоненты комплемента, формилметионин-содержащие пептиды бактерий, низкомолекулярные медиаторы воспаления (см. гл. XI), а также повышение экспрессии клетками эндотелия посткапиллярных венул Р- (CD62P) и Е-селектинов (CD62E), ICAM-1 (CD54) и VCAM-1 (CD106). Еще раз напомним, что по концепции опасности, предложенной П. Матсингер (P. Matzinger), ведущую роль в запуске реакций приобретенного иммунитета играют активация дендритных клеток и продукция ими провоспалительных цитокинов, включая хемокины. Дендритные клетки, как и другие антигенпрезентирующие клетки (макрофаги, клетки Лангерганса), – это, по сути, мостик между врожденным и приобретенным иммунитетом. Для поступления в очаг воспаления антител, а также гуморальных эффекторов врожденного иммунитета важное значение имеет повышение проницаемости капилляров и увеличение гидростатического давления, связанное с развитием венозной гиперемии.

### ***Деструкция иммунокомпетентными клетками и эффекторными молекулами антигенов и клеток, поврежденных патогеном***

Полное разрушение патогена в очаге воспаления происходит в результате реализации эффекторных механизмов, связанных с активацией белков системы комплемента и комплемент-зависимым цитолизом, опсонизацией при фагоцитозе, деструкцией фагоцитами при участии радикалов кислорода и оксида азота, NK-клетками и цитотоксическими Т-лимфоцитами клеток, несущих антигены, PAMP или DAMP.

### ***Выведение продуктов распада общеорганизменными системами выделения***

Низкомолекулярные метаболиты, образовавшиеся в предшествующей стадии удаляются из организма через системы выделения – почки и желудочно-кишечный тракт.

### ***Регенерация Выздоровление. Поствоспалительная иммуносупрессия с сохранением иммунологической памяти***

В организме, санированном от патогена, развивается последняя, завершающая стадия – продолжается регенерация, наступает вы-

здоровление, отмечается спад продуктивного иммунного ответа с появлением иммунологической памяти.

*Иммунологическая память* – это приобретенная способность иммунной системы отвечать более быстро и эффективно на повторный контакт с тем же антигеном в виде антигенспецифических гуморальных и клеточных реакций.

Благодаря клеткам памяти, которые длительное время персистируют в организме (часто на протяжении всей жизни), при повторном попадании того же антигена в организм вторичный иммунный ответ развивается значительно быстрее (сокращается продолжительность индуктивного периода) и интенсивнее, причем продукция антител детерминирована строго генетически. В ранние сроки первичного иммунного ответа до 80% антител приходится на IgM, а вторичного – до 90% приходится на IgG. При вторичном иммунном ответе нет характерного для первичного последовательного переключения с IgM на IgG, а затем на IgA. Уровень последних повышается одновременно с IgM, так как в организме имеются увеличенные в численности клоны В-клеток памяти, несущих мембранные IgG и IgA. Антитела классов IgG и IgA обладают значительно более высоким сродством (аффинностью) к антигенным детерминантам. Повышение аффинности – результат соматических гипермутаций генов иммуноглобулинов в зародышевых центрах лимфоидных фолликулов и антигензависимой селекции клонов В-лимфоцитов при иммунном ответе.

### **Общезиологические закономерности функционирования иммунной системы**

Динамика первичного и вторичного иммунного ответа демонстрирует, что реакция клеток иммунной системы подчиняется тем же физиологическим закономерностям, которые установлены проф. Н.Е. Введенским для нервно-мышечного препарата. Академик П.Ф. Здродовский сформулировал следующие законы функционирования иммунной системы:

1. Закон силы.
2. Закон конкуренции.
3. Закон интервалов.
4. Закон суммации раздражений.

При исследовании действий патогена (антигена) П.В. Здродовским установлено, что иммунная система подчиняется общезиологическим иммунологическим закономерностям специального порядка.

*Закон силы:* чем больше доза антигена, тем выше титр антител и больше эффекторных клеток; все это происходит в определенном диапазоне доз, которые являются иммуногенными. На сверхбольшие дозы антигена иммунный ответ не развивается, формируется приобретенная иммунологическая толерантность высокой зоны. Эта закономерность впервые описана Фелтоном (иммунологический паралич Фелтона). Феномен сходен с описанным Н.Е. Введенским парабриозом. В условиях ежедневного длительного введения очень малых доз антигена развивается иммунологическая толерантность низкой зоны, связанная с активацией регуляторных Т-клеток.

*Закон конкуренции антигенов:* при одновременном воздействии нескольких антигенов иммунный ответ возникает только на тот, который является оптимальным антигенным раздражителем, на остальные антигены ответ слабее. Например, при вакцинации детей АКДС-вакциной развивающийся ответ неодинаков. При оценке уровня антител к коклюшному антигену, дифтерийному и столбнячному анатоксинам удовлетворительный ответ выявляется у 50–60% детей, слабый или отрицательный у 35–45%, а у 3–5% развивается аллергия. Увеличение количества антигенов в эксперименте на этапе доклинических испытаний приводит к полной утрате иммуногенности вакцин.

*Закон интервалов:* необходимо использовать оптимальные интервалы между повторными инъекциями антигена для получения наиболее высокого иммунного ответа при вакцинации, опираясь на закономерности функционирования иммунной системы. По сути, это закон ревакцинации: оптимальный вторичный иммунный ответ развивается, если интервал между инъекциями составляет не менее 3–4 недели, а лучше несколько месяцев.

*Закон суммации раздражений:* чем больше инъекций, тем выше титры антител, т. е. идет суммация раздражений.

### **Иммунная система как составная часть единой НЭИМ-системы**

Иммунная система является составной частью единой гомеостатической нервно-эндокринно-иммунной (НЭИМ) системы.

Во-первых, иммунная система отвечает за сохранение генетического гомеостаза организма. Подобно органам чувств, она является своеобразным сканером поступающей в организм информации – проверяет внутри организма поступающие извне и эндогенные макромолекулы и биологические объекты на наличие опасности нарушения биологической индивидуальности организма. В случае обнаружения "чужих" или "измененных своих" антигенов она их анализирует, отвечает на их воздействие и запоминает.

Иммунная система наряду с ЦНС обладает на основе приобретенного опыта свойством дополнять генетически детерминированную программу поведения организма за исключением того, что ее аналитическая деятельность протекает вне рамок нашего сознания.

Во-вторых, иммунная система, наряду с нервной и эндокринной, является важнейшей регуляторной системой организма. И в условиях нормы, и особенно в условиях повреждения все 3 системы работают синхронно, кооперативно, способствуя развитию общего адаптационного синдрома (см. гл. IX), мобилизующего ресурсы организма для устранения и самого повреждающего фактора, и последствий его воздействия. При этом иммунная система, подобно центральной нервной системе формирует морфофункциональную доминанту, ядром которой выступают антигенспецифические клоны Т и В-лимфоцитов.

В процессе эволюции резко усложнились механизмы, обеспечивающие взаимосвязь трех регуляторных систем. На любые воздействия реагируют все три системы: они включаются сразу, динамично, однако вклад ответа каждой во времени различен (рис. 12). Особую роль в их взаимодействии при этом играет цитокиновая сеть, включающаяся на всех этапах во всех системах.

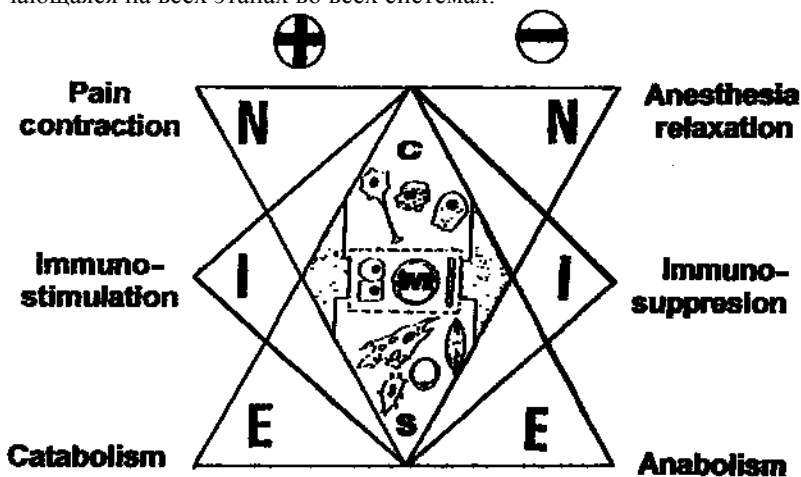


Рис. 12. Структура реакции организма на патогенное воздействие (по М. Aller *et al.*, 2001)

В целом во всех системах формирование единого нейро-эндокринно-иммунного комплекса стало эволюционной вершиной развития биоинформационных систем.



Подводя итог сказанному, можно дать следующее определение.

**Иммунитет** – это способ защиты организма от различных веществ, характеризующийся изменением функциональной активности иммуноцитов, обладающий выраженным регуляторным влиянием и реализующий свои эффекты преимущественно в очаге воспаления.

## **XVI. СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК САМОСТОЯТЕЛЬНЫЙ ВИД ТИПОВОГО ПАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА**

### **Общая характеристика системного воспаления как типового патологического процесса**

Воспаление – это универсальный и наиболее распространённый типовой патологический процесс, лежащий в основе большинства известных заболеваний человека. Сущностью воспаления является реакция организма на местное повреждение, которая направлена на изоляцию и устранение повреждающего фактора, а затем и тканевую регенерацию. Реакция развивается преимущественно местно – в очаге воспаления. Основную функциональную роль в очаге воспаления играют клетки-мигранты воспалительного инфильтрата – различные типы лейкоцитов и подвижных макрофагов. В свою очередь, реакция микрососудов, системы гемостаза, мастоцитов и многих других типов стромальных клеток обеспечивает миграцию в очаг воспаления клеток-эффекторов, их преактивацию, а также локализацию повреждающих агентов. От состава клеток воспалительного инфильтрата и характера их взаимоотношения зависит тип воспалительного процесса – экссудативно-деструктивное воспаление (гнойное) или различные варианты продуктивного воспаления, а также конечная эффективность воспалительного процесса в целом. Реализация эффекторных механизмов в очаге воспаления не может осуществляться без «ресурсной поддержки» со стороны всего организма. Преимущественно эту задачу решает системная воспалительная реакция, включающая ряд взаимосвязанных процессов: стрессорный ответ нейроэндокринной системы, прежде всего гипоталамо-гипофизарно-надпочечникового комплекса; генерализованные проявления иммунного ответа, острофазный ответ печени, усиление лейкоцитопоза в костном мозге. Основным инициирующим механизмом для развития системной воспалительной реакции является поступление в системный кровоток из очага воспаления отдельных цитокинов и некоторых других медиаторов воспаления. Не-

обходимость в нем возникает не при любом, а только при выраженном воспалительном процессе, с высоким уровнем затратности метаболических и клеточных ресурсов. Проявления системной воспалительной реакции многообразны: лихорадка, нейромышечная астения, повышение в крови глюкозы и других энергетических субстратов, лейкоцитоз, повышение в крови острофазных белков и другие адаптационные изменения гомеостаза. Таким образом, системная воспалительная реакция имеет как общие, так и отличные от других вариантов стресса на уровне целостного организма (например, от классического стресса по Г. Селье) проявления. В целом воспалительный процесс включает по отношению к очагу воспаления две взаимодополняющих генетически детерминированных программы: «внутреннюю» – на локальном уровне и «внешнюю» – системную воспалительную реакцию. Как любой другой протективный для организма механизм, отдельные проявления воспаления могут в определённых случаях иметь негативные последствия, что, однако, не отменяет целесообразность воспаления как защитного для организма процесса в целом.

Знание общих закономерностей воспалительного процесса позволяют понять патогенез широкого круга воспалительных заболеваний. Между тем, есть патологические процессы, прямо связанные с задействованием «воспалительных» механизмов, описать патогенез которых сложно, а в некоторых случаях и невозможно с позиции традиционных (классических) представлений о воспалении. Это касается, прежде всего, наиболее опасных для жизни форм патологии – шоковых состояний, острых проявлений полиорганной недостаточности, развития синдрома диссеминированного внутрисосудистого свёртывания крови и некоторых других критических состояний человека. Очень часто роль очага воспаления при этих состояниях несущественна, а в некоторых случаях он (очаг) и вовсе отсутствует. Первыми, кто отметил связь развития критических состояний у человека с «воспалительными» механизмами при сепсисе, а затем и неинфекционных процессах, оказались врачи-практики. В 1991 г. на согласительной конференции двух Североамериканских клинических обществ (ACCP/SCCM) была принята концепция синдрома системной воспалительной реакции (англ. systemic inflammatory response syndrome – SIRS), критериями которого стали проявления лихорадки (температура  $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ), тахикардии (частота сердечных сокращений  $\geq 90/\text{мин}$ ), тахипное (частота дыхания  $> 20/\text{мин}$ ), лейкоцитоза (лейкоциты  $> 12 \times 10^9/\text{л}$  или  $< 4 \times 10^9/\text{л}$ , или незрелых форм  $> 10\%$ ). При этом для верификации системной воспалительной реакции достаточно двух критериев из четырёх возможных. Использование критериев системной воспалительной реак-

ции в клинической практике позволило выделить группу риска тяжелых осложнений. Однако сами эти критерии оказались малоспецифичны к развитию критических состояний, а в некоторых случаях выявлялись даже при физиологическом стрессе, например при нормальных родах. Кроме того, «воспалительные» механизмы, для которых характерны признаки системной воспалительной реакции, в целом носят адаптационный характер и не могут непосредственно определять патогенез, например, шокового состояния. Всё это предопределило необходимость описания модели системного воспаления как самостоятельного типового патологического процесса, родственного, но не идентичного классическому воспалению, что требует разделения обозначенных двух альтернативных типовых патологических процессов. В этих целях обратим внимание на истоки воспалительной реакции.

Любая клетка способна отвечать на воздействие повреждающего фактора, этот ответ можно обозначить как клеточный стресс. Между тем, сами повреждающие факторы неоднородны.

Во-первых, это различные микродефекты клеточных структур и изменения жизненно важных параметров среды, например гипоксия, нарушения кислотно-щелочного равновесия и температурного режима; паразитирование со стороны вирусов и других внутриклеточных организмов. Все эти факторы способны повреждать клетку непосредственно и являются повреждающими агентами по определению.

Во-вторых, это действие на клетку, а точнее на клеточные рецепторы, молекул, несущих информацию о возможности повреждения. Эти молекулы «предупреждают» клетку о наличии микроорганизмов или иных факторов, представляющих потенциальную опасность. Посредством контакта обозначенных молекул с рецепторами клетка распознает принципиальный образ опасных для неё явлений. Молекулярная основа подобного распознавания – взаимодействие рассмотренных в гл. XV паттерн-распознающих рецепторов (PRR) с PAMP и/или DAMP. В качестве PAMP выступают консервативные структуры микроорганизмов, не имеющие строгой видовой специфичности, а DAMP – молекулы эндогенного происхождения, свидетельствующие о наличии тканевого повреждения: продукты деградации коллагена, некоторые ядерные белки, фрагменты РНК и ДНК, мембранные фосфолипиды, тканевой фактор и ряд других продуктов повреждения клеток и межклеточного матрикса. Эндогенные молекулы-паттерны являются для клеток маркерами продуктов тканевой деградации и, следовательно, информируют их через PRR о повреждении других клеток. Практически любая клетка и даже тромбоциты содержит тот или иной репертуар PRR и, следовательно, может реагировать на действие подоб-

ного рода факторов повреждения. Микробные PAMP и эндогенные DAMP могут действовать как через специализированные, так и общие рецепторы. К последним структурам можно отнести большинство Toll-подобных рецепторов человека (TLR). Некоторые микробные и эндогенные паттерны могут непосредственно активировать системы комплемента и гемостаза.

В-третьих, это действие на клетки антигенспецифичных факторов иммунного ответа, например взаимодействие иммунного комплекса с Fc-рецепторами или взаимодействие Т-клеточного рецептора с комплексом антигенный пептид+МНС I и II классов. Данные взаимодействия обеспечивают выраженную активацию клеток определённых клеточных популяций – «профессиональных» участников иммунной и воспалительной реактивности. Прежде всего, это лимфоциты, нейтрофилы, макрофаги и тучные клетки.

Сопоставляя действие трёх типов факторов повреждения, следует отметить, что более сильное влияние на клетки оказывают лиганды, действующие на клеточные рецепторы, ассоциированные с той или иной системой внутриклеточных посредников. При этом большое число рецепторов (более 500), взаимодействующих с PAMP и DAMP, продуктами иммунного ответа, медиаторами воспаления и участвующих в активационных контактных взаимодействиях между клетками, в конечном итоге активируют внутри клетки ограниченное число транскрипционных факторов. Ключевая роль среди них принадлежит NF- $\kappa$ B, вовлекающему в процесс транскрипции более 200 индуцибельных генов. При этом транскрипционные факторы клеточного стресса могут активироваться не только через системы вторичных посредников различных рецепторов, но и такими неспецифическими воздействиями как гипоксия, ацидоз, накопление во внутриклеточной среде свободных радикалов.

Таким образом, сигналы, несущие информацию клеткам о наличии или угрозе повреждения, весьма разнообразны. Их действие приводит как к активации специфических, присущих определённому типу клеток функций (например, процесс фагоцитоза), так и типовым изменениям при клеточном стрессе – повышению основного обмена, развитию оксидантного стресса, продукции различных белков (например, белков теплового шока), которые неспецифично усиливают устойчивость клетки к повреждающим воздействиям различной природы. При получении сигнала о наличии или возможности повреждения в клетках активируются сотни «молчащих» в физиологических условиях структурных генов. Продуктами их экспрессии являются индуцибельные белки, определяющие развитие экстремальных программ

на уровне клетки и процесса воспаления на уровне повреждённой ткани и организма в целом.

Действие факторов повреждения на клетку инициирует её активацию, но для полноценного развития клеточной стресс-реакции и тем более кооперации отдельных клеток при развитии воспалительного процесса необходимы и другие стимулы через медиаторы воспаления, которые клетка получает аутокринно или паракринно. В качестве медиаторов воспаления выступают цитокины, биогенные амины, эйкозаноиды и ряд других регуляторных межклеточных посредников. В этом плане можно говорить о феномене «заразительности» воспалительной реакции на клеточном уровне. Любая активированная клетка способна продуцировать тот или иной спектр медиаторов воспаления, но наиболее активно это делают «клетки-профессионалы» воспалительного процесса. Грань между факторами повреждения и медиаторами воспаления до определённой степени условна. Так, ряд эндогенных факторов, действующих, в частности, через TLR, например белки теплового шока (Hsp60, Hsp72) и ядерный белок HMGB1 (англ. high-mobility group box 1), в большом количестве выделяются во внеклеточную среду при разрушении различных ядросодержащих клеток, но могут и секретироваться в качестве медиаторов различными активированными популяциями лейкоцитов, макрофагами и клетками микрососудов. В целом при развитии воспаления в качестве причинных факторов ключевую роль играют маркеры повреждения, а медиаторы воспаления являются следствием их действия, и после исчезновения агентов альтерации воспалительный процесс завершается.

Итак, развитие воспалительной реактивности можно рассмотреть с позиции клеточного стресса, решающего две основные задачи:

- 1) увеличение устойчивости клетки к действию повреждающих факторов различной природы;
- 2) формирование межклеточных коопераций в процессе развития программы воспалительного ответа.

Между тем, понятие «клеточный стресс» не вполне конкретно и применительно к воспалительному процессу требует подразделения на три принципиально различные по своему качеству стадии.

1-я стадия – активация специализированных физиологических функций, присущих соответствующему типу клеток. Эта стадия клеточного стресса характеризуется, прежде всего, проявлением «внешних» по отношению к очагу воспаления механизмов. Развитие этой стадии не требует воздействия на клетку агентов повреждения и может инициироваться, например, нейроэндокринными регуляторными факторами.

2-я стадия – стадия «воспалительной» трансформации, ответ клеток на повреждение или угрозу повреждения в виде усиления основного обмена, с вовлечением индуцибельных генов, связанных с синтезом медиаторов воспаления, белков теплового шока, других стресс-молекул, действие которых направлено на увеличение устойчивости клетки к действию повреждающих факторов. На этой стадии характер информационного межклеточного обмена качественно меняется за счёт продукции большого количества индуцибельных стресс-молекул: медиаторов, рецепторов и их внутриклеточных посредников. Вторая стадия характерна для развития «внутренних» механизмов на уровне отдельных клеток.

3-я стадия – депрессивная – результат гиперактивации клеток, превышающей их адаптационные возможности. Для этой стадии характерно снижение основного обмена, синтеза стресс-молекул, интенсивности межклеточного обмена информацией, переход к пассивной защите от действия неблагоприятных факторов.

Вторая и третья стадия клеточного стресса характеризуются нарушением физиологических функций, что является атрибутивным признаком клеток-резидентов в очаге воспаления. При этом доминирование в воспалительном инфильтрате макрофагов и лейкоцитов, находящихся в третьей стадии клеточного стресса, может привести к несостоятельности барьерной функции очага воспаления.

Теперь мы вплотную подошли к определению сути системного воспаления. Прежде всего, основным условием развития системного воспаления является генерализация в кровотоке факторов повреждения, способных индуцировать «воспалительный» клеточный стресс на системном уровне. В свою очередь, генерализация 2–3-й стадий клеточного стресса составляет клеточную основу развития системного воспаления, а превалирование той или иной стадии определяет динамику типового патологического процесса, а именно смену фаз системного воспаления: гиперэргической, или, иначе, флогогенного (инициированного воспалением) удара, и депрессивной, или гипозэргической, фазы. При волнообразном течении процесса фазы могут повторяться неоднократно. (Более подробно, фазы системного воспаления будут охарактеризованы ниже.)

Если бы любое проникновение повреждающих факторов во внутрисосудистую среду сопровождалось развитием системного воспаления, то жизнь человека была бы мимолетной. Следовательно, между действием факторов повреждения и развитием системного воспаления должны быть биологические барьеры, которые можно обозначить как факторы противовоспалительной резистентности. Механизмы

антивоспалительной резистентности можно свести к следующим составляющим.

1. Наличие определённого порога реагирования на действие факторов повреждения – игнорирование клеткой допороговых раздражителей.

2. Удаление из системного кровотока бактериальных антигенов и продуктов тканевой деградации за счёт неактивационного фагоцитоза со стороны сосудистых стромальных макрофагов.

3. Блокирование начальных системных проявлений «внутренних» механизмов воспалительной реакции со стороны антипротеиназной и антиоксидантной систем организма, ингибиторов отдельных компонентов систем гемостаза и комплемента и других противовоспалительных механизмов.

Таким образом, для развития системного воспаления генерализованное действие повреждающих факторов должно превышать по силе воздействия компенсаторные возможности факторов противовоспалительной резистентности.

В целом системный клеточный стресс является своеобразным фоном, на котором развивается системное воспаление. Однако воспалительный процесс нельзя представить только как реакцию отдельных клеток без выделения ключевых и второстепенных механизмов межклеточной взаимосвязи.

С этих позиций системное воспаление можно характеризовать как генерализованное задействование «внутренней» программы воспалительного процесса. Однако невозможно даже представить организм человека в виде «большого очага воспаления». Очевидно, что генерализация базовых механизмов воспаления на системном уровне будет подчиняться тем же закономерностям межклеточного взаимодействия, но проявляться они должны как-то иначе.

Основные звенья «внутренней» программы очага воспаления – система гемостаза и комплемента, эндотелиоциты и другие клетки микрососудов, мастоциты и фагоцитирующие клетки воспалительного инфильтрата – схематично отображены на рис. 13. Стрелками показаны основные направления их взаимной активации, а также взаимодействие с гуморальными и клеточными факторами иммунного ответа и паттернами повреждения.

При развитии любого варианта воспаления «внутренняя» программа очага функционирует как единое целое, хотя роль отдельных её составляющих вариабельна.

В целом, как уже отмечалось, при классическом воспалении основными клеточными элементами этих механизмов выступают лей-

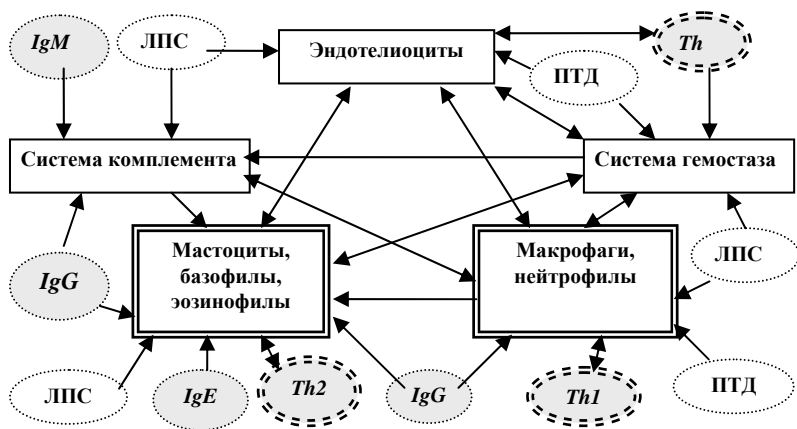


Рис. 13. Ключевые механизмы воспалительной реактивности «внутреннего» или базового уровня, реализуемого в очаге классического воспаления: стрелками, обозначены непосредственные потенцирующие воздействия; ЛПС – липополисахариды и другие микробные паттерны; ПТД – продукты тканевой деградации. В затемнённых кружках обозначены антиген-специфические факторы неоиунунитета

коциты и подвижные макрофаги воспалительного инфильтрата. Напротив, при системном воспалении доминирующей силой становится вовлеченная в «воспалительную» трансформацию примерно трехкилограммовая масса эндотелиоцитов организма взрослого человека, а также макрофагов-резидентов микрососудов паренхиматозных органов, например звёздчатых клеток печени (клетки Купфера). Это обстоятельство обуславливает относительную конкретность системного воспаления как типового патологического процесса, поскольку высокая степень разнообразия проявлений классического воспаления определяется особенностями не только повреждающего фактора, но и повреждённого органа, а также многочисленными вариантами клеточного состава и межклеточных взаимодействий в очаге воспаления. Таким образом, центральным звеном развития системного воспаления является реакция сосудов, или, иначе, системная «воспалительная» микроциркуляция, которая клинически проявляется в виде критичных для жизни микроциркуляторных расстройств.

Реакция микрососудов включает:

- паралич сократительной функции гладкомышечных клеток



артериол и прекапиллярных сфинктеров;

- адгезию на эндотелии, преимущественно посткапиллярных венул, активированных фагоцитов, секретирующих различные цитотоксические ингредиенты – гидролазы, свободные радикалы, катионные белки;

- изменение формы эндотелиоцитов и образование «зазоров» между ними, микротромбообразование в посткапиллярных венулах, свободный переход белков плазмы крови из этих микрососудов во внесосудистую среду;

- нарушение кислородного транспорта и других обменных процессов между внесосудистой и внутрисосудистой средой на уровне капиллярной сети;

- патологическую активацию во внутрисосудистой среде комплемента с образованием анафилаксинов (C3a и C5a), а также калликrein-кининовой системы;

- развитие деструктивных процессов параваскулярной соединительной ткани и паренхиматозных клеток всех жизненно важных внутренних органов.

Апофеозом микроциркуляторных расстройств является нарушение макрогемодинамики в виде шока, резистентного к терапии вазопрессорами и инфузии кровезаменителей. Другими словами, при системном воспалении на передний план выходят задействованные системно «внутренние» механизмы, которые в очаге воспаления определяют развитие экссудативно-сосудистой реакции.

Важным свойством воспаления, как типового патологического процесса, является целесообразность этого процесса для решения жизненно важных для организма задач, направленных на сохранение или восстановление постоянства внутренней среды организма. С позиции концепции академика П.К. Анохина, классическое воспаление можно рассматривать как функциональную систему, решающую протективную задачу – изоляции и ликвидации повреждающего агента. Иначе, классическое воспаление – это адекватная реакция организма на ненормальную ситуацию (действие повреждающих факторов). С этих позиций, системное воспаление – это дисфункциональная система, поскольку ни оно в целом, ни большинство формирующих его более частных процессов не имеют протективной для организма основы. Более того, развитие системного воспаления может усиливать эффект системной альтерации за счёт вторичной тканевой деструкции (накопление в крови продуктов тканевой деструкции), критического нарушения многих параметров гомеостаза (ацидоз, гипоксия, гиповолемия и др.), а также проникновения в системный кровоток микробных анти-

генов при несостоятельности барьерной функции кишечного эпителия. Вследствие эффекта вторичного системного повреждения, системное воспаление обладает способностью к саморазвитию, которое даже в условиях интенсивной терапии определяет высокий риск летального исхода.

Учитывая вышеизложенное, можно дать следующее определение.

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

Основными феноменами системного воспаления являются первичная и вторичная системная альтерация при несостоятельности факторов противовоспалительной резистентности, микроциркуляторные расстройства на фоне системного развития «воспалительного» клеточного стресса, полиорганная дисфункция и системная тканевая деструкция (рис. 14). Основным иницирующим фактором развития ор-



Рис. 14. Принципиальная феноменологическая структура системного воспаления

ганных дисфункций является нарушение кислородного транспорта,

как следствие нарушения гемодинамики. Поскольку обозначенные изменения происходят системно, но в различных органах-мишенях не в одинаковой степени, клиническая картина системного воспаления отличается разнообразием, обычно это то или иное сочетание «реанимационных» синдромов. Основными органами-мишенями для системного воспаления являются: центральная нервная система, легкие, сердце, печень, почки, надпочечники. Т.е. все жизненно важные органы, имеющие высокую плотность сосудистой сети.

Важным моментом для понимания динамики системного воспаления является четкое представление о начальных, особенно обратимых, этапах его развития. Можно выделить два принципиально отличающихся друг от друга варианта развития системного воспаления – «продавливание» и «прорыв».

В варианте «продавливание» переход от классического воспаления к системному происходит в основном постепенно, факторы альтерации преодолевают на системном уровне барьеры противовоспалительной резистентности в течение нескольких суток с формированием «серой зоны» – предсистемного воспаления, т. е. состояния организма, при котором нельзя чётко подтвердить или опровергнуть наличие системного воспаления (рис. 15). В этом случае фиксируются отдельные частные его феномены, еще не структурированные в единый процесс, без клинических признаков микроциркуляторных расстройств и проявлений вторичной системной альтерации. Вариант «продавливание» характерен для развития сепсиса и некоторых постепенно развивающихся травматических процессов. Непосредственно системное воспаление как интегральный процесс объединяет несколько феноменов (более частных процессов), отражающих генерализованное задействование «внутренних» механизмов программы воспаления, к которым относятся:

- генерализованная индуцибельная продукция цитокинов и других регуляторных стресс-молекул;
- внутрисосудистая активация комплемента и различных типов лейкоцитов;
- диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови;
- системная дегрануляция тучных клеток;
- системные микроциркуляторные расстройства и связанные с ними полиорганная дисфункция, апофеозом которых выступает тяжёлый сосудистый шок (см. рис. 15).

В свою очередь, эти процессы могут привести к развитию феномена вторичной системной альтерации, делающему процесс системного воспаления трудно обратимым. К основным непосредственным



Рис. 15. Гипотетическая схема трансформации классического воспаления в системное воспаление: предсистемное воспаление – «серая зона» между классическим и системным воспалением; МЦР – микроциркуляторные расстройства, ПКВ – посткапиллярные вены, ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание крови, ПТД – продукты тканевой деградации

причинам вторичной системной альтерации относят следующие процессы (см. рис. 15):

- гипоксию, которая развивается вследствие нарушения кислородного транспорта;
- системный ацидоз: метаболический (накопление в крови лактата и других органических кислот) и газовый (накопление углекислого газа при недостаточности органов дыхания);
- вторичный эндотоксикоз (накопление в крови эндотоксина грамотрицательных бактерий и других микробных паттернов альтера-

ции, вследствие нарушения функции барьерных тканей);

- метаболический стресс-синдром (накопление в крови высших жирных кислот на фоне резкого снижения лигандсвязывающей способности альбумина; несвязанные высшие жирные кислоты образуют в крови мицеллы, которые повреждают мембраны эндотелиоцитов и активируют контактный фактор свёртывания крови);

- гиповолемию (недостаточность общего объёма циркулирующей крови для реализации функции макрогемодинамики);

- накопление в крови продуктов тканевого распада.

Дополнительно способствует развитию феноменов системной альтерации дисфункция нейроэндокринной системы.

При варианте «провыв» происходит молниеносное преодоление буферной системы противовоспалительной резистентности мощным воздействием повреждающего фактора. В этом случае этап предсистемного воспаления составляет несколько часов – время, необходимое для вовлечения в процесс продуктов экспрессии индуцибельных генов, а предотвращение развития системного воспаления является более сложной задачей, чем при варианте «продавливание». При варианте «прорыв» очаг классического воспаления может отсутствовать или его значение для развития системного воспаления незначительно.

Примеры развития системного воспаления по типу «прорыв»:

- наиболее критические варианты острых, стремительно развивающихся травматических поражений различной природы;

- молниеносный сепсис у человека или экспериментальный генерализованный феномен Шварцмана у животных;

- гемотрансфузионный шок или иные причины массивного внутрисосудистого гемолиза;

- анафилактический шок;

- краш-синдром (синдром длительного сдавливания, который развивается после восстановления кровоснабжения в сдавленной конечности);

- действие биологических ядов, неуправляемо активирующих системы гемостаза или комплемента во внутрисосудистой среде;

- эмболия околоплодными водами – действие тканевого фактора (тканевого тромбопластина) на систему гемостаза во внутрисосудистой среде.

Конкретные факторы альтерации первично могут задействовать сразу несколько звеньев «внутренней» программы воспаления, например, инфекционные паттерны или продукты тканевой деструк-

ции при генерализации непосредственно активируют многие типы клеток и системы плазменных белков, участвующих в развитии воспаления. Между тем, действие растворимых аллергенов направлено преимущественно на систему тучных клеток, с последующим вовлечением и других звеньев, но уже вторично, через регуляторные факторы мастоцитов (см. рис. 13). В последнем случае, своевременное блокирование эффектов активации тучных клеток в первые 1–2 ч развития анафилактического шока, в принципе, может предотвратить развитие системного воспаления. Не любой вариант шоковых состояний можно ассоциировать с развитием системного воспаления. Например, при острой кровопотере через несколько минут может развиваться гиповолемический шок (потеря общего объёма циркулирующей жидкости), но системное воспаление может полноценно проявиться как типовой патологический процесс только через несколько часов после этого, и то если последствия массивной кровопотери не будут своевременно устранены.

### **Методологические аспекты оценки системного воспаления**

Ключевое значение для распознавания образа системного воспаления имеет регистрация системной воспалительной реакции, как проявления системного клеточного стресса, по концентрации в крови стресс-молекул, особенно отдельных типов провоспалительных и условно противовоспалительных цитокинов. При этом необходимо учитывать следующие закономерности:

- изменения различных факторов системной воспалительной реакции в крови связаны нелинейно, что требует использования интегральных показателей;
- любые классификации клеточного стресса до определённой степени условны, поскольку этот процесс сложен и не вполне дискретен;
- проявления клеточного стресса на системном уровне динамичны и неоднозначны в различных органах и тканевых компартаментах;
- концентрация стресс-молекул в крови характеризует общее, усреднённое состояние клеток организма; в свою очередь, эти фоновые изменения отражают наличие не только четко классифицируемых фаз системного воспаления, но также и промежуточных (смешанных) фаз и различных вариантов межфазовых переходов;
- в основе конкретного клинически относительно однородного критического состояния (например, тяжёлый шок) могут лежать различные фазы системного воспаления.

Любые методы оценки системной воспалительной реакции в большинстве случаев описывают или прогнозируют вероятностные события внутренне противоречивого процесса. В этих целях целесообразно использовать шкалы качественной оценки системной воспалительной реакции, например шкалу уровней реактивности (УР) от 0 до 5 баллов. Эта шкала отражает вероятность развития системного воспаления по интегральной оценке индивидуальных уровней системной воспалительной реакции, основанных на определении в плазме крови не менее чем 3–5 информативных для этих целей стресс-молекул.

Патогенетическое значение определения уровней реактивности схематично отражено на рис. 16. В целом УР-4–5 с большой степенью вероятности регистрирует гиперэргическую фазу (фазу флогогенного удара) системного воспаления. В то же время шкала уровней реактивности самостоятельно не может идентифицировать депрессивную фазу системного воспаления, поскольку эта фаза сходна с некоторыми вариантами классического воспаления.

Системная воспалительная реакция	нет	есть (уровни в крови стресс-молекул)				
Шкала УР	УР-0	УР-1	УР-2	УР-3	УР-4	УР-5
Системное воспаление	нет	нет	скорее нет	да/нет?	скорее да	да

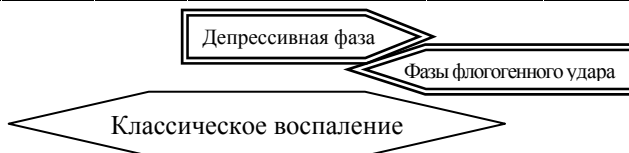


Рис. 16. Роль шкалы уровней реактивности (УР) в дифференциации двух типовых патологических процессов – системного воспаления (его фаз) и классического воспаления

Определение УР является ключевым, необходимым, но не единственным критерием системного воспаления. Для полной оценки процесса нужен учёт, кроме проявлений органной дисфункции и УР, и других важных составляющих системного воспаления (см. рис. 15).

К последним относятся:

- микротромбообразование (по отдельным критериям ДВС-синдрома);

- системная альтерация (по накоплению в крови продуктов тканевой деструкции);
- в некоторых случаях дистресс-реакция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (по критическому изменению уровня некоторых эндокринных факторов, прежде всего кортизола) или проявления других частных феноменов системного воспаления.

### Фазы развития системного воспаления

Схематично основные закономерности фаз системного воспаления при вариантах развития – «продавливание» и «прорыв» представлены на рис. 17 и 18.

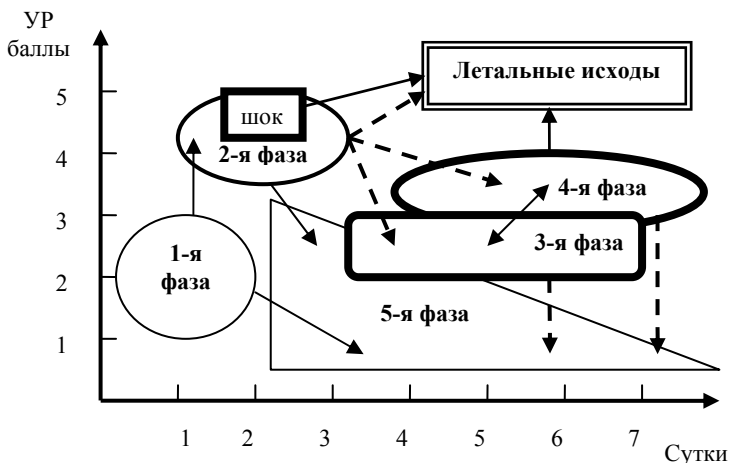


Рис. 17. Динамика фаз развития системного воспаления при варианте «продавливание». Здесь и на рис. 18, фазы системного воспаления: 1-я – фаза развития системного воспаления (маргинальная), 2-я – первичного флогогенного удара, 3-я – депрессивная, 4-я – вторичного флогогенного удара, 5-я – разрешения; сплошные стрелки – наиболее вероятные направления развития системного воспаления, пунктирные – менее вероятные; жирными линиями выделены наиболее критические варианты развития системного воспаления (так, 2-я фаза до развития феномена вторичного системного повреждения критична для жизни при развитии тяжёлого шокового состояния, 3-я и 4-я фазы критичны по определению)

1-я фаза – фаза развития системного воспаления (маргинальная) при варианте «продавливание» соответствует понятию предсистемного воспаления, или, иначе, «серой зоны» при трансформации классического воспаления в системное воспаление. Длительность фазы



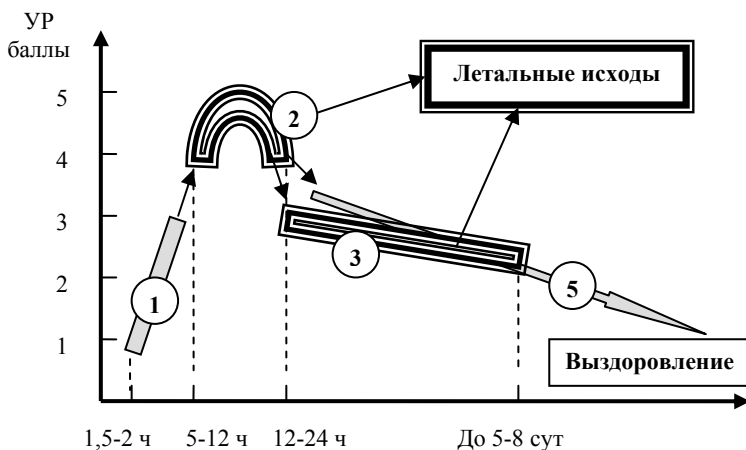


Рис. 18. Динамика фаз развития системного воспаления при варианте «прорыв»: в кружках – номера фаз; развитие 4-й фазы менее вероятно в сравнении с вариантом «продавливание» (на рисунке отсутствует)

в этом случае может составлять примерно от одних до нескольких суток. За это время агенты системного повреждения преодолевают сопротивление факторов противовоспалительной резистентности. При варианте «прорыв» длительность фазы составляет от 2 до 12 ч (см. рис. 18) и определяется скоростью задействования в системный процесс продуктов индуцибельных генов, ответственных за реализацию базовых механизмов программы воспаления. Эта динамика определяется молниеносным характером преодоления барьеров противовоспалительной резистентности со стороны агентов повреждения.

2-я фаза – первичного флогогенного удара (гиперэргическая) – характеризуется гиперцитокинемией: резким повышением (в сотни и тысячи раз) в крови как провоспалительных (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, IL-12, GM-CSF, TNF- $\alpha$ ), так и условно противовоспалительных (IL-10, IL-1ra) цитокинов. Уровни системной воспалительной реакции, соответствующие УР-4–5, определяют преимущественно системный характер продукции стресс-молекул. Фаза также связана и с другими проявлениями генерализации «внутренних» механизмов. Вторая фаза характеризуется доминированием на системном уровне 2-й стадии клеточного стресса.

3-я фаза – депрессивная (гипоэргическая) – характеризуется относительно невысоким уровнем цитокинемии, со стороны как про-

так и противовоспалительных цитокинов. Развитие оксидантного стресса менее выражено, но уровень ключевого фактора сосудистой проницаемости и дилатации NO-радикала, продукта индуцибельной NO-синтазы эндотелиоцитов и миоцитов артериол, может оставаться высокой. Характерны клинические и клинико-лабораторные проявления микроциркуляторных расстройств, включая шок, полиорганную дисфункцию, те или иные признаки ДВС. К счастью, в таком очевидном критическом варианте фаза проявляется не всегда, чаще в виде смешанных, «стёртых» вариантов, которые формируют межфазовые переходы, особенно при варианте «продавливание». Как правило, фаза развивается критично для жизни после очень выраженной фазы первичного флогогенного удара при варианте «прорыв» (см. рис. 18). На уровне целостного организма фаза характеризуется относительным доминированием 3-й стадии клеточного стресса.

4-я фаза – вторичного флогогенного удара, повторное развитие гиперэргической фазы – связана с действием факторов вторичного системного повреждения, часто проявляется на 5–8-е сутки развития критического состояния у человека при варианте «продавливание» (см. рис. 17). Обуславливает высокую вероятность развития опасных для жизни осложнений.

5-я фаза – разрешения – характеризуется относительно умеренной гиперцитокинемией, низкой вероятностью выявления маркеров органного повреждения и дисфункции. Длительность фазы – от нескольких дней до нескольких недель. По своим проявлениям может напоминать фазу развития системного воспаления. Фаза фиксируется у пациентов, переживших наиболее критический этап развития системного воспаления (фазы 2–4), в более благоприятном варианте развития системного воспаления возможен сразу переход из 1-й или 2-й сразу в 5-ю – фазу разрешения, минуя 3-ю и 4-ю фазы.

### **Развитие системного воспаления по варианту «прорыв» на примере трёх случаев эмболии околоплодными водами**

Особенности развития фазы первичного флогогенного удара (2-й фазы) и депрессивной фазы (3-й фазы) системного воспаления при варианте развития процесса по типу «прорыв» у пациентов с эмболией околоплодными водами в динамике (часы и сутки от момента развития критического состояния) представлены в табл. 7.

Состояние беременных женщин до эмболии околоплодными водами во всех 3 случаях было удовлетворительное. После попадания амниотической жидкости, богатой тканевым фактором, в системный кровоток фиксировался декомпенсированный ДВС-синдром (при этом

Таблица 7

**Показатели развития системного воспаления по типу  
«прорыв» у пациентов с эмболией околоплодными водами**

№	Время	СРБ, мг/дл	IL-6, пг/мл	IL-8, пг/мл	IL-10, пг/мл	TNF-α, пг/мл	Миоглобин, нг/мл	Тропонин I, нг/мл	Кортизол, нмоль/л	УР
1	2,5 ч	0,63	616	260	29,1	18,2	124	3,7	1278	4
	5 ч	0,38	7350	1037	236	91,5	>1000	35,1	2352	5
	9 ч	0,33	27650	9670	3510	161	>1000	63,5	1486	5
2	5 ч	0,6	9650	11990	1780	262	>1000	1,0	1521	5
	17 ч	2,8	23	228	387	13	>1000	<0,2	1312	3
3	4 ч	0,7	423	60	16	22	530	0,9	2178	3
	10 ч	1,4	481	1302	2930	50	364	5,7	3256	5
	24 ч	42,5	51	114	161	92	>1000	26,3	1105	4
	2 сут	14,7	19	49	32	13	>1000	12,4	298	3
	3 сут	5,4	29	36	24	29	>1000	2,1	62	2
Норма	≤1,0	≤5	≤10	≤5	≤8	≤25	≤25	<0,2	170-690	0

*Примечание.* № – обозначение пациенток (1–3); норма – уровни концентраций изучаемых факторов в плазме крови у здоровых людей (хемилюминесцентный метод, «Immulite»); СРБ – С-реактивный белок; УР – уровни реактивности.

концентрация в крови D-димеров была выше 500 нг/мл с развитием тяжелого шока, комы, острой сердечно-сосудистой недостаточности. У пациентов развивались явления клинической смерти, потребовавшие проведения реанимационных мероприятий. Первая пациентка погибла в конце первых суток, вторая – на вторые сутки, третья через 40 суток от последствий перенесённого критического состояния. У всех пациенток неоднократно в различное время от начала процесса определяли в плазме крови уровни С-реактивного белка и четырех цитокинов

(провоспалительного – TNF- $\alpha$ ,  $\alpha$ -хемокина – IL-8, противовоспалительного – IL-10, цитокина с про- и противовоспалительным действием – IL-6), на основе чего рассчитывали значения УР. Кроме того, определяли показатели тканевой деструкции – концентрации миоглобина и миокардспецифичного тропонина I, а также кортизола, как маркера дистресс-реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы.

Анализ показателей, представленных в табл. 7, свидетельствует:

- у первой пациентки наблюдается переход от фазы развития (маргинальной) (2,5 ч от момента развития процесса) к фазе первичного флогогенного удара (5 и 9 ч);

- у второй пациентки выявляется переход от фазы первичного флогогенного удара (5 ч) к депрессивной фазе (17 ч);

- у третьей пациентки определяются все три фазы системного воспаления – развития (4 ч), флогогенного удара (10 ч), межфазовый переход (24 ч) и очевидные проявления депрессивной фазы (2-е и 3-и сутки);

- у всех пациенток наблюдаются явные проявления тканевой деструкции, молекулярные признаки ДВС-синдрома; у третьей пациентки на 3-и сутки отмечаются проявления глюкокортикоидной недостаточности, что указывает на патологический характер развития общего адаптационного синдрома в виде дистресса; низкие уровни С-реактивного белка в первые 9 ч критического процесса свидетельствуют о молниеносном характере его развития.

Подсистема неоиммунитета в эволюционном аспекте является филогенетической надстройкой подсистемы палеоиммунитета. Эффекторные функции неоиммунитета реализуются преимущественно в очаге воспаления в кооперации с факторами врождённого иммунитета. Они расширяют сенсорные возможности различных звеньев палеоиммунитета в отношении многочисленных частных (нетиповых) антигенов. Несомненно участие механизмов неоиммунитета в индукции некоторых вариантов системного воспаления. Между тем, несмотря на провоспалительный потенциал лимфоидной ткани, её участие в патогенезе системного воспаления, как ключевой составляющей, не очевидно, поскольку лимфоциты обладают относительно высоким порогом для активации антигенами. Вклад в цитокинемию преимущественно лимфоцитарных цитокинов (IL-2, IL-4 и др.) при очевидных проявлениях системного воспаления относительно невелик, за исключением критических значений IFN- $\gamma$  при шокогенных вариантах развития острых вирусных инфекций. При системном воспалении лимфо-

идная ткань также является «мишенью» для стресс-реакции нейроэндокринной системы, метаболической дисфункции и микроциркуляторных расстройств. Однако необходимо учитывать, что при системном воспалении ключевым механизмом прогрессирования инфекционного процесса является блокирование местных проявлений классического воспаления (миграции лейкоцитов в очаг воспаления и реализации их регуляторной и эффекторной функций) и барьерной функции покровных тканей, даже при наличии антигенспецифичных эффекторных клеток и молекул неиммунитета.

В заключение можно выделить следующие существенные признаки системного воспаления как типового патологического процесса, отличающие его от классического воспаления:

- наличие феномена первичного и вторичного системного повреждения;
- генерализованное задействование базовых механизмов, которые при классическом воспалении локализуются в очаге воспаления;
- ведущую роль реакции микрососудов во всех жизненно важных органах и тканях;
- отсутствие биологической целесообразности для организма в целом;
- системное воспаление имеет механизмы саморазвития и является основной движущей силой патогенеза критических осложнений, а именно: шоковых состояний различного генеза и синдрома полиорганной недостаточности – главных причин летальных исходов.

## **XVII. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ОПУХОЛЕВОГО РОСТА**

В каждой науке существует небольшое количество таких задач и проблем, которые потенциально могут быть решены, но решение это либо не найдено, либо в силу рокового стечения обстоятельств утрачено. На протяжении многих веков эти проблемы привлекают к себе интерес ученых. При попытке решить их делаются выдающиеся открытия, рождаются новые науки, пересматриваются старые представления, появляются и умирают новые теории. Примерами таких задач и проблем могут служить: в математике – знаменитая теорема Ферма, в физике – проблема поиска элементарной структуры материи, в медицине – проблема опухолевого роста. Вот этой проблеме и посвящен данный раздел.

Правильнее говорить не о проблеме опухолевого роста, а о проблемах опухолевого роста, так как здесь мы сталкиваемся с несколькими проблемами.

Во-первых, опухоль представляет собой биологическую проблему, так как это единственное известное нам заболевание, которое так широко распространено в природе и практически в одинаковой форме встречается у всех видов животных, птиц, насекомых, независимо от уровня их организации и среды обитания. Опухоли (остеомы) обнаружены уже у ископаемых динозавров, живших 50 млн. лет назад. Новообразования встречаются также и у растений – в виде корончатых галов у деревьев, картофельного "рака" и др. Но здесь есть и другая сторона: опухоль состоит из клеток самого организма, следовательно, поняв законы возникновения и развития опухоли, мы сможем понять многие биологические законы роста, деления, размножения и дифференцировки клеток. Наконец, здесь есть и третья сторона: опухоль представляет собой автономное разрастание клеток, следовательно, при исследовании возникновения опухолей нельзя обойти закономерности биологической интеграции клеток.

Во-вторых, опухоль представляет собой проблему социальную, хотя бы потому, что является болезнью зрелого и пожилого возраста: злокачественные опухоли встречаются чаще всего в возрасте 45–55 лет. Иными словами, от злокачественных новообразований умирают высококвалифицированные работники, находящиеся еще в периоде активной творческой деятельности.

В-третьих, опухоль представляет собой проблему экономическую, так как смерти онкологических больных предшествует обычно длительная и мучительная болезнь, поэтому возникает необходимость в специализированных лечебных учреждениях для большого количества больных, подготовка специализированного медицинского персонала, создание сложной и дорогостоящей аппаратуры, содержание исследовательских институтов, содержание трудноизлечимых больных.

В-четвертых, опухоль представляет собой психологическую проблему: появление онкологического больного существенно меняет психологический климат в семье и в коллективе, где он работает.

Опухоль, наконец, представляет собой и политическую проблему, так как в победе над онкологическими заболеваниями, так же как в сохранении мира, освоении космоса, в решении проблемы охраны окружающей среды и проблемы сырьевых ресурсов, заинтересованы все люди на земле независимо от их расовой принадлежности, цвета кожи, социального и политического устройства в их странах. Неда-

ром практически все страны, налаживая между собой политические и научные контакты, всегда создают двусторонние и многосторонние программы по борьбе с раком.

Для обозначения любой опухоли используется один из следующих греческих или латинских терминов: *tumor*, *blastoma*, *neoplasma*, *oncos*. Когда надо подчеркнуть, что речь идет о злокачественном росте опухоли, то к одному из перечисленных терминов добавляется слово *malignus*, при доброкачественном росте – слово *benignus*.

В 1853 г. была опубликована первая работа Вирхова (R. Virchow), излагавшая его взгляды на этиологию и патогенез опухолей. С этого момента клеточное направление в онкологии заняло господствующее положение. "*Omnis cellula ex cellula*". Опухолевая клетка, как и всякая клетка организма, образуется только из клеток. Своим утверждением R. Virchow положил конец всем теориям о возникновении опухолей из жидкостей, лимфы, крови, blastom, всем разновидностям гуморальных теорий. Теперь в центре внимания – опухолевая клетка, а основная задача – изучение причин, которые вызывают превращение нормальной клетки в опухолевую, и путей, по которым это превращение происходит.

Вторым крупным событием в онкологии явился выход в 1877 г. диссертации М.А. Новинского на степень магистра ветеринарных наук с описанием его опытов по перевивке трех микросарком собак на других собак. Автор использовал для этих опытов молодых животных и прививал им мелкие кусочки не из распадающихся (как это обычно делалось прежде), а из живых частей собачьих опухолей. Эта работа ознаменовала, с одной стороны, возникновение экспериментальной онкологии, а с другой – появление метода трансплантации опухолей, т.е. перевивки спонтанно возникающих и индуцированных опухолей. Совершенствование данного метода позволило определить основные условия успешной прививки.

1. Для прививки надо брать живые клетки.
2. Количество клеток может быть разным. Имеются сообщения об успешной прививке даже одной клетки, но все же чем больше клеток вводим, тем больше вероятность успешной прививки опухоли.
3. Повторные прививки удаются скорее, а опухоли достигают больших размеров, т.е. если вырастить опухоль на животном, взять из нее клетки и привить их другому животному того же вида, то они приживаются лучше, чем у первого животного (первого хозяина).
4. Лучше всего осуществляется аутологичная трансплантация, т.е. пересадка опухоли тому же хозяину, но на новое место. Эффективна и сингенная трансплантация, т.е. перевивка опухоли на живот-

ных той же инбредной линии, к которой принадлежит исходное животное. Хуже прививаются опухоли животным того же вида, но другой линии (аллогенная трансплантация), и совсем плохо приживляются опухолевые клетки при пересадке животному другого вида (ксеногенная трансплантация).

Наряду с трансплантацией опухолей большое значение для понимания особенностей злокачественного роста имеет и метод эксплантации, т.е. культивирование опухолевых клеток вне организма. Еще в 1907 г. Гаррисон (R.G. Harrison) показал возможность выращивания клеток на искусственных питательных средах, а вскоре, в 1910 г., Каррель и Берроусс (A. Carrel и M. Burrows) опубликовали данные о возможности культивирования *in vitro* злокачественных тканей. Этот метод позволил исследовать опухолевые клетки различных животных и даже человека. К числу последних относятся штамм Hela (из эпидермоидного рака шейки матки), Нер-1 (полученный тоже из шейки матки), Нер-2 (рак гортани) и др.

Оба метода не лишены недостатков, среди которых наиболее существенными являются следующие:

- при повторных прививках и посевах в культуре изменяются свойства клеток;
- нарушается соотношение и взаимодействие опухолевых клеток со стромальными и сосудистыми элементами, тоже входящими в состав опухоли, растущей в организме;
- снимается регулирующее влияние организма на опухоль (при культивировании опухолевой ткани *in vitro*).

С помощью описанных методов мы все же можем изучать свойства опухолевых клеток, особенности обмена веществ в них, влияние на них различных химических и лекарственных веществ.

Возникновение опухолей связывают с действием на организм различных факторов.

1. Ионизирующая радиация. В 1902 г. Фрибен (A. Friebe) в Гамбурге описал кожный рак на тыльной стороне кисти у служащего на фабрике, изготавливающей рентгеновские трубки. Этот рабочий в течение четырех лет проверял качество трубок, просвечивая собственную руку.

2. Вирусы. В опытах Эллермана и Банга (C. Ellerman, O. Bang) в 1908 г. и Рауса (P. Rous) в 1911 г. установлена вирусная этиология лейкоза и саркомы. Однако в то время лейкозы не относили к неопластическим заболеваниям. И хотя эти ученые создали новое, весьма перспективное направление в изучении рака, их работы долгое время



игнорировались и не получали высокой оценки. Лишь в 1966 г., спустя 50 лет после открытия, П. Раус был удостоен Нобелевской премии.

Наряду с многочисленными вирусами, вызывающими опухоли у животных, выделены вирусы, выступающие в качестве этиологического фактора для индукции опухолей у человека. Из РНК-содержащих ретровирусов к ним относится вирус HTLV-I (англ. human T-cell lymphotropic virus type I), вызывающий развитие одного из видов Т-клеточного лейкоза человека. По ряду своих свойств он сходен с вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), вызывающим развитие синдрома приобретенного иммунодефицита (СПИД). К ДНК-содержащим вирусам, чье участие в развитии опухолей человека доказанно, относятся вирус папилломы человека (рак шейки матки), вирусы гепатита В и С (рак печени), вирус Эпштейна-Барра (помимо инфекционного мононуклеоза, является этиологическим фактором для лимфомы Беркитта и назофарингеальной карциномы).

3. Химические вещества. В 1915 г. опубликована работа Ямагивы и Итикавы (К. Yamagiwa и К. Ichikawa) "Экспериментальное исследование атипической эпителиальной пролиферации", в которой описывалось развитие злокачественной опухоли у кроликов под влиянием длительного смазывания кожи внутренней поверхности уха каменноугольной смолой. Позднее подобный эффект удалось получить при смазывании этой смолой спинок мышей. Безусловно, это наблюдение было революцией в экспериментальной онкологии, так как опухоль была индуцирована в организме экспериментального животного. Так появился метод индукции опухолей. Но вместе с тем возник вопрос: что же является активным началом, какое же из множества веществ, составляющих смолу, служит канцерогеном?

Последующие годы развития экспериментальной и клинической онкологии характеризуются накоплением фактических данных, которые с начала 60-х гг. XX в. начали обобщаться в более или менее стройные теории. Тем не менее и сегодня мы можем сказать, что знаем достаточно много об опухолевом росте, но отнюдь не все в нем еще понимаем и все еще далеки от окончательного решения онкологических проблем. Но что же мы сегодня знаем?

**Опухоль, новообразование** – патологическая неконтролируемая организмом пролиферация клеток с относительной автономией обмена веществ и существенными различиями в строении и свойствах.

Опухоль представляет собой клон клеток, которые образовались из одной материнской клетки и обладают одинаковыми или близкими свойствами. Академик Р.Е. Кавецкий предложил различать три стадии в развитии опухоли: инициации, стимуляции и прогрессии.

## Стадия инициации

Превращение нормальной клетки в опухолевую характеризуется тем, что она приобретает новые свойства. Эти "новые" свойства опухолевой клетки следует соотносить с изменениями в генетическом аппарате клетки, которые являются пусковыми для канцерогенеза.

**Физический канцерогенез.** Изменения структуры ДНК, приводящие к развитию опухоли, могут быть вызваны разными физическими факторами – и на первое место следует поставить здесь ионизирующую радиацию. Под влиянием радиоактивных веществ возникают мутации генов, некоторые из которых могут привести к развитию опухоли. Что касается других физических факторов, таких как механическое раздражение, тепловое воздействие (хронические ожоги), полимерные вещества (металлическая фольга, синтетическая фольга), то они стимулируют (или активируют) рост уже индуцированной, т.е. уже возникшей, опухоли.

**Химический канцерогенез.** Изменения структуры ДНК могут быть вызваны и различными химическими веществами, что послужило основой для создания теорий химического канцерогенеза. Впервые на возможную роль химических веществ в индукции опухоли указал в 1775 г. английский врач Персильваль Потт (Percivall Pott), описавший рак мошонки у трубочистов и связавший возникновение этой опухоли с воздействием сажи из труб каминов английских домов. Но только в 1915 г. это предположение получило экспериментальное подтверждение в работах японских исследователей Ямагивы и Итикавы (К. Yamagiwa и К. Ichikawa), вызвавших злокачественную опухоль у кроликов каменноугольной смолой.

По просьбе английского исследователя Кука (J.W. Cook) в 1930 г. на газовом заводе подвергли фракционной перегонке 2 тонны смолы. После многократной перегонки, кристаллизации и приготовления характерных производных удалось выделить 50 г какого-то неизвестного соединения. Это был 3,4-бензпирен, который, как было установлено биологическими тестами, оказался вполне пригодным для исследования канцерогеном. Но 3,4-бензпирен не относится к числу самых первых чистых канцерогенов. Еще раньше (1929 г.) Кук уже синтезировал 1,2,5,6-дибензатрацен, который также оказался активным канцерогеном. Оба соединения – и 3,4-бензпирен, и 1,2,5,6-дибензатрацен – принадлежат к классу полициклических углеводородов. Представители этого класса содержат в качестве основного строительного блока бензольные кольца, которые могут быть объединены в многочисленные кольцевые системы в различных сочетаниях. Позднее

были выявлены и другие группы канцерогенных веществ, такие как ароматические амины и амиды – химические красители, широко применяемые в промышленности многих стран; нитрозосоединения – алифатические циклические соединения, обязательно имеющие в своей структуре аминогруппу (диметилнитрозамин, диэтилнитрозамин, нитрозометилмочевина и др.); афлатоксины и другие продукты жизнедеятельности растений и грибов (циказин, сафрол, алкалоиды крестовника и др.); гетероциклические ароматические углеводороды (1,2,5,6-дибензакридин, 1,2,5,6 и 3,4,5,6-дибензкарбазол и др.). Следовательно, канцерогенные вещества отличаются друг от друга по химическому строению, но тем не менее все они имеют ряд общих свойств.

1. От момента действия канцерогенного вещества и до возникновения опухоли проходит определенный латентный период.

2. Действие химического канцерогена характеризуется эффектом суммации.

3. Влияние канцерогенов на клетку необратимо.

4. Для канцерогенных веществ не существует субпороговых доз, т.е. любая, даже очень малая доза канцерогена вызывает опухоль. Однако при очень малых дозах канцерогена латентный период может превышать продолжительность жизни человека или животного и организм погибает от другой причины, а не от опухоли. Этим можно объяснить и большую частоту опухолевых заболеваний у людей пожилого возраста (человек подвергается воздействию низких концентраций канцерогенов, следовательно, латентный период большой и опухоль развивается только в пожилом возрасте).

5. Канцерогенез – процесс ускоренный, т.е., начавшись под действием канцерогена, он уже не остановится и прекращение действия канцерогена на организм не прекращает развития опухоли.

6. По существу, все канцерогены токсичны, т.е. способны убить клетку. Это означает, что при особо высоких суточных дозах канцерогенов клетки погибают. Иными словами, канцероген мешает самому себе: при высоких суточных дозах требуется большее количество вещества для получения опухоли, чем при низких.

7. Токсический эффект канцерогена направлен в первую очередь против нормальных клеток, вследствие этого "резистентные" опухолевые клетки получают преимущества в селекции при воздействии канцерогена.

8. Канцерогенные вещества могут заменять друг друга (явление синканцерогенеза).

Возможно два варианта появления канцерогенных веществ в организме: поступление извне (экзогенные канцерогены) и образование в самом организме (эндогенные канцерогены).

*Экзогенные канцерогены.* Лишь немногие из известных экзогенных канцерогенных веществ без изменения своей химической структуры способны вызвать образование опухоли, т.е. изначально являются канцерогенами. Среди полициклических углеводородов сам бензол, нафталин, антрацен и фенантрацен неканцерогенны. Пожалуй, наиболее канцерогенны 3,4-бензпирен и 1,2,5,6-дибензантрацен, при этом 3,4-бензпирен играет особую роль в окружающей человека среде. Остатки сгорания нефти, выхлопные газы, пыль на улицах, свежая земля в поле, дым сигарет и даже копченые продукты содержат в некоторых случаях существенное количество этого канцерогенного углеводорода. Ароматические амины сами по себе вообще не канцерогенны, что было доказано прямыми экспериментами (Джорджиана Бонсер). Следовательно, основная масса канцерогенных веществ должна образовываться в организме животного и человека из веществ, поступающих извне. Существует несколько механизмов образования канцерогенных веществ в организме.

Во-первых, неактивные в канцерогенном отношении вещества могут активироваться в организме в ходе химических превращений. При этом одни клетки способны активировать канцерогенные вещества, а другие нет. Канцерогены, которые могут обходиться без активации и которые для проявления своих разрушительных свойств не должны проходить через процессы обмена веществ в клетке, следует рассматривать как исключение. Иногда об активирующих реакциях говорят как о процессе токсикации, поскольку в организме происходит образование подлинных токсинов.

Во-вторых, нарушение реакций детоксикации, в ходе которых происходит обезвреживание токсинов, в том числе и канцерогенных веществ, также будет способствовать канцерогенезу. Но даже и не будучи нарушенными, эти реакции могут способствовать канцерогенезу. Например, канцерогены (в частности, ароматические амины) превращаются в эфиры (гликозиды) глюкуроновой кислоты, а затем выделяются почками через мочеточник в мочевой пузырь. А моча содержит глюкуронидазу, которая, разрушая глюкуроновую кислоту, способствует освобождению канцерогенов. Судя по всему, этот механизм играет важную роль в возникновении рака мочевого пузыря под воздействием ароматических аминов. Глюкуронидаза была обнаружена в моче человека и собаки, но ее нет у мышей и крыс, и, как следствие этого,

человек и собака подвержены раку мочевого пузыря, а мыши и крысы – нет.

*Эндогенные канцерогены.* В организме человека и животных немало разнообразного "сырья" для возникновения веществ, которые могут обладать канцерогенной активностью, – это и желчные кислоты, и витамин D, и холестерин, и ряд гормонов стероидного строения, в частности половые гормоны. Все это обычные составные части животного организма, в котором они синтезируются, подвергаются значительным химическим изменениям, утилизируются тканями, что сопровождается изменением их химического строения и выведением из организма остатков их метаболизма. При этом в результате того или иного нарушения обмена веществ вместо нормального, физиологического продукта, скажем, стероидного строения, возникает какой-то весьма близкий, но все же иной продукт, с иным влиянием на ткани – так и возникают эндогенные канцерогенные вещества. Как известно, люди заболевают раком чаще всего в 40–60 лет. Этот возраст имеет биологические особенности – это возраст климактерия в широком смысле этого понятия. В этот период имеет место не столько прекращение функции половых желез, сколько их дисфункция, приводящая к развитию гормонозависимых опухолей. Особого внимания заслуживают терапевтические мероприятия с применением гормонов. Описаны случаи развития злокачественных опухолей молочной железы при неумеренном назначении натуральных и синтетических эстрогенов не только у женщин (при инфантилизме), но и у мужчин. Отсюда вовсе не следует, что вообще нельзя назначать эстрогены, однако показания к их применению в необходимых случаях и особенно дозы вводимых препаратов должны быть хорошо продуманы.

*Механизм действия канцерогенных веществ.* В настоящее время установлено, что при температуре около 37° С (т.е. температуре тела) постоянно происходят разрывы ДНК. Эти процессы идут с достаточно большой скоростью. Следовательно, существование клетки даже при благоприятных условиях возможно лишь потому, что система восстановления (репарации) ДНК обычно "успевает" устранять такие повреждения. Однако при определенных состояниях клетки, и прежде всего при ее старении, равновесие между процессами повреждения и репарации ДНК нарушается, что и является молекулярно-генетической основой увеличения с возрастом частоты опухолевых заболеваний. Химические канцерогены могут ускорять развитие процесса самопроизвольного (спонтанного) повреждения ДНК вследствие увеличения скорости образования разрывов ДНК, подавлять активность механизмов, восстанавливающих нормальную структуру ДНК, а

также изменять вторичную структуру ДНК и характер ее упаковки в ядре.

**Вирусный канцерогенез.** Изменение структуры ДНК клетки может возникнуть не только под действием физических и химических факторов, но, что особенно важно, и под влиянием биологических факторов. Хотя на роль канцерогенов претендовало множество биологических объектов (микроорганизмы, паразиты, вирусы), только вирусный канцерогенез получил экспериментальное и клиническое подтверждение. Он объясняет изменения структуры ДНК трансформированной опухолевой клетки действием на нее вируса. Теория вирусного канцерогенеза берет начало в работах П. Рауса, установившего вирусную природу саркомы Рауса, наибольшее же развитие она получила в трудах Л.А. Зильбера, сформулировавшего в 1945 г. вирусогенетическую теорию возникновения опухолей.

Имеется два механизма вирусного канцерогенеза.

Первый – индуцированный вирусный канцерогенез. Суть этого механизма состоит в том, что существовавший вне организма вирус попадает в клетку и вызывает опухолевую трансформацию.

Второй – "природный" вирусный канцерогенез. Вирус, вызывающий опухолевую трансформацию, попадает в клетку не извне, а является продуктом самой этой клетки.

**Индукцированный вирусный канцерогенез.** В настоящее время известно более 150 онкогенных вирусов, которые подразделяются на две большие группы: ДНК- и РНК-содержащие. Основным общим их свойством является способность трансформировать нормальные клетки в опухолевые. РНК-содержащие онковирусы (онкорнавирусы) представляют собой более многочисленную уникальную группу.

При попадании вируса в клетку возможны разные варианты их взаимодействия и взаимоотношений между ними.

1. Полное разрушение вируса в клетке – в данном случае инфекции не будет.

2. Полное воспроизведение в клетке вирусных частиц, т.е. размножение вируса в клетке. Это явление получило название продуктивной инфекции – с ним чаще всего сталкиваются инфекционисты. Вид животного, в котором в нормальных условиях циркулирует вирус, передаваясь от одного животного другому, получил название природного хозяина. Клетки природного хозяина, зараженные вирусом и продуктивно синтезирующие вирусы, называются перmissive клетками.

3. В результате действия на вирус защитных клеточных механизмов он воспроизводится не полностью, т.е. клетка не способна пол-

ностью уничтожить вирус, а вирус не может полностью обеспечить воспроизведение вирусных частиц и уничтожить клетку. Это чаще происходит при попадании вируса в клетки не природного хозяина, а животного другого вида. Такие клетки называют непермиссивными. Следовательно, в клетке одновременно существуют и взаимодействуют геном клетки и часть вирусного генома, что приводит к изменению свойств клетки и может привести к ее опухолевой трансформации. Установлено, что продуктивная инфекция и трансформация клеток под действием ДНК-содержащих онковирусов обычно взаимоисключают друг друга: клетки природного хозяина главным образом продуктивно инфицируются (пермиссивные клетки), в то время как клетки другого вида чаще трансформируются (непермиссивные клетки).

В настоящее время общепризнано, что abortивная инфекция, т.е. прерывание полного цикла репродукции онковируса на любом этапе, является обязательным фактором, обуславливающим опухолевую трансформацию клетки. Такое прерывание цикла может возникнуть при инфекции полным инфекционным вирусом генетически резистентных клеток, при инфекции дефективным вирусом пермиссивных клеток и, наконец, при инфекции полным вирусом восприимчивых клеток в необычных (непермиссивных) условиях, например при высокой температуре (42° С).

Клетки, трансформированные ДНК-содержащими онковирусами, как правило, не реплицируют (не воспроизводят) инфекционный вирус, но в таких неопластически измененных клетках постоянно реализуется определенная функция вирусного генома. Оказалось, что именно такая abortивная форма отношений вируса и клетки создает благоприятные условия для встраивания, включения вирусного генома в клеточный. Для решения вопроса о природе включения генома вируса в ДНК клетки необходимо ответить на вопросы: когда, где и как происходит эта интеграция?

Первый вопрос – *когда?* – касается фазы клеточного цикла, в течение которой возможен процесс интеграции. Это возможно в S-фазе клеточного цикла, потому что в этот период синтезируются отдельные фрагменты ДНК, которые затем соединяются в единую нить с помощью фермента ДНК-лигазы. Если среди таких фрагментов клеточной ДНК окажутся и фрагменты ДНК-содержащего онковируса, то и они могут быть включены во вновь синтезируемую молекулу ДНК и она будет обладать новыми свойствами, изменяющими свойства клетки и приводящими к ее опухолевой трансформации. Возможно, что ДНК онковируса, проникнув в нормальную клетку не в S-фазе, сначала находится в состоянии "покоя" в ожидании S-фазы, когда она сме-

шивается с фрагментами синтезируемой клеточной ДНК, чтобы затем включиться в клеточную ДНК с помощью ДНК-лигазы.

Второй вопрос – *где?* – касается места включения ДНК онкогенного вируса в геном клетки. Как показали эксперименты, оно происходит в регуляторные гены. Включение же онковирального генома в структурные гены маловероятно.

Третий вопрос – *каким образом происходит интеграция?* – логически вытекает из предыдущего. Минимальная структурная единица ДНК, с которой происходит считывание информации – транскриптон, – представлена регуляторной и структурной зонами. Считывание информации ДНК-зависимой РНК-полимеразой начинается с регуляторной зоны и идет в направлении структурной. Точка, с которой начинается процесс, получила название промотора. В случае включения ДНК-вируса в транскриптон, в нем оказываются два промотора – клеточный и вирусный, а считывание информации начинается с вирусного промотора.

В случае интеграции онковиральной ДНК между регуляторной и структурной зонами РНК-полимераза начинает транскрипцию от вирусного промотора, минуя клеточный промотор. В результате образуется гетерогенная химеричная матричная РНК, часть которой соответствует генам вируса (начиная с вирусного промотора), а другая – структурному гену клетки. Следовательно, структурный ген клетки полностью выходит из-под контроля ее регуляторных генов; регуляция утрачивается. Если онкогенный ДНК-вирус включается в регуляторную зону, то часть регуляторной зоны все же будет транслироваться, и тогда утрата регуляции будет частичной. Но в любом случае образование химеричной РНК, служащей основой для синтеза белка ферментов, приводит к изменению свойств клеток. По имеющимся данным, с клеточной ДНК может интегрироваться до 6–7 вирусных геномов. Все вышесказанное относилось к ДНК-содержащим онкогенным вирусам, гены которых непосредственно включаются в ДНК клетки. Но они вызывают небольшое число опухолей. Гораздо больше опухолей вызывают РНК-содержащие вирусы, да и количество их больше, чем ДНК-содержащих. В то же время хорошо известно, что РНК сама по себе включаться в ДНК не может, следовательно, канцерогенез, вызванный РНК-содержащими вирусами, должен иметь ряд особенностей. Исходя из невозможности с химической точки зрения включения вирусной РНК онкорнавирусов в клеточную ДНК, американский исследователь Темин (Н.М. Temin, Нобелевская премия 1975 г.), основываясь на своих экспериментальных данных, предположил, что онкорнавирусы в процессе своей репродукции синтезируют собст-



венную вирусную ДНК, которая и включается в клеточную ДНК так же, как в случаях ДНК-содержащих вирусов. Эту форму ДНК, синтезируемую на вирусной РНК, Темин назвал *провирсом*. Вероятно, здесь уместно вспомнить о том, что провирусная гипотеза Темина появилась в 1964 г., когда полностью подтвердилось центральное положение молекулярной биологии о том, что передача генетической информации идет по схеме ДНК → РНК → белок. Гипотеза Темина вводила в эту схему принципиально новый этап – РНК → ДНК. Теория эта, встреченная большинством исследователей с явным недоверием и иронией, тем не менее хорошо согласовывалась с основным положением вирусогенетической теории об интеграции клеточного и вирусного геномов, а главное, объясняла его.

Понадобилось шесть лет для того, чтобы гипотеза Темина получила экспериментальное подтверждение – благодаря открытию фермента, осуществляющего синтез ДНК на РНК, – *обратной транскриптазы*. Этот фермент был обнаружен во многих клетках, был он обнаружен и в РНК-содержащих вирусах. Было установлено, что обратная транскриптаза РНК-содержащих опухолевых вирусов отлична от обычных ДНК-полимераз; информация о ее синтезе закодирована в вирусном геноме; она присутствует только в зараженных вирусом клетках; обратная транскриптаза найдена в опухолевых клетках человека; она необходима лишь для опухолевой трансформации клетки и не требуется для поддержания опухолевого роста. При проникновении вируса в клетку начинает работать его обратная транскриптаза и происходит синтез полной копии вирусного генома – ДНК-копия, которая представляет собой *провирус*. Синтезированный провирус затем включается в геном клетки хозяина, а дальше процесс развивается так же, как и в случае с ДНК-содержащими вирусами. При этом провирус может включаться целиком в одном месте ДНК, а может, распавшись на несколько фрагментов, включаться в различные участки клеточной ДНК. Теперь при активации синтеза клеточной ДНК всегда будет активироваться и синтез вирусов.

В организме природного хозяина с провируса происходит полное копирование вирусного генома и синтез полного вируса. В организме же неприродного происходит частичная утрата провируса и транскрипция лишь 30–50% полного вирусного генома, что и способствует опухолевой трансформации клеток. Следовательно, и в случае РНК-содержащих вирусов опухолевая трансформация связана с abortивной (прерванной) инфекцией.

До сих пор мы рассматривали вирусный канцерогенез с позиций классической вирусологии, т.е. исходили из того, что вирус не

является нормальной составной частью клетки, а попадает в нее извне и вызывает ее опухолевую трансформацию, т.е. индуцирует формирование опухоли, поэтому такой канцерогенез получил название индуцированного вирусного канцерогенеза.

"Природный" вирусный канцерогенез. С конца 60-х гг. мы переживаем революцию в вирусологии, которая во многом обусловлена достижениями в изучении вирусного канцерогенеза. В ходе этой революции сформулировано понятие "природный" вирусный канцерогенез. До недавнего времени классическая вирусология рассматривала вирусы как экзогенные агенты, проникающие в организм извне, т.е. инфицирующие организм и паразитирующие в нем на молекулярном уровне. За последние годы накопилось достаточно экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что нормальная клетка может продуцировать вирусы, которые, собственно, и являются нормальными продуктами нормальной клетки (или, как их называют, эндогенными вирусами). Эти вирусные частицы обладают всеми признаками, характерными для онкорнавирусов. Вместе с тем эти эндогенные вирусы, как правило, апатогенны для организма, а часто вообще даже неинфекционны (т.е. не передаются другим животным), лишь некоторые из них обладают слабыми онкогенными свойствами.

К настоящему времени эндогенные вирусы выделены из нормальных клеток практически всех видов птиц и всех линий мышей, а также крыс, хомяков, морских свинок, кошек, свиней и обезьян. Установлено, что любая клетка практически может быть продуцентом вируса, т.е. такая клетка содержит необходимую информацию для синтеза эндогенного вируса. Часть нормального клеточного генома, кодирующая структурные компоненты вируса, получила название *виrogena* (виrogenов).

Два основных свойства виrogenов присущи всем эндогенным вирусам: 1) повсеместное распространение – более того, в одной нормальной клетке может содержаться информация для выработки двух и более отличающихся друг от друга эндогенных вирусов; 2) вертикальная наследственная передача, т.е. от матери потомству. Виrogen может быть включен в клеточный геном не только в виде единого блока, но и отдельные гены или их группы, в целом составляющие виrogen, могут быть включены в различные хромосомы. Нетрудно представить (поскольку нет единой функционирующей структуры), что в большинстве случаев нормальные клетки, содержащие в своем составе виrogen, полного эндогенного вируса не образуют, хотя могут синтезировать отдельные его компоненты в различных количествах. Все функции эндогенных вирусов в физиологических условиях полностью еще не

выяснены, но известно, что с их помощью осуществляется передача информации от клетки клетке.

Участие эндогенных вирусов в канцерогенезе опосредуется различными механизмами. В соответствии с концепцией R.J. Huebner и Y.J. Todaro (Хьюбнера – Тодаро) вироген содержит ген (или гены), ответственный за опухолевую трансформацию клетки. Этот ген назван *онкогеном*. В обычных условиях онкоген находится в бездеятельном (репрессированном) состоянии, так как его активность блокируется белками-репрессорами. Канцерогенные агенты (химические соединения, радиация и др.) приводят к дерепрессии (активации) соответствующей генетической информации, в результате чего из содержащегося в хромосоме предшественника вируса происходит образование вирионов, способных вызвать трансформацию нормальной клетки в опухолевую. Н.М. Темин на основании детальных исследований опухолевой трансформации клеток вирусом саркомы Рауса постулировал, что вироген не содержит онкогенов, т.е. генов, детерминирующих трансформацию нормальной клетки в опухолевую. Эти гены возникают в результате мутаций некоторых участков клеточной ДНК (протовирусов) и последующего переноса генетической информации по пути, включающему обратную транскрипцию (ДНК → РНК → ДНК). Исходя из современных представлений о молекулярных механизмах канцерогенеза, можно утверждать, что мутация проонкогена не единственный путь его превращения в онкоген. К такому же эффекту могут привести включение (вставка) промотора (участка ДНК, с которым связывается РНК-полимераза, инициируя транскрипцию гена) рядом с протоонкогеном. При этом роль промотора выполняют либо ДНК-копии определенных участков онкорновирусов, либо мобильные генетические структуры или "прыгающие" гены, т.е. сегменты ДНК, способные перемещаться и встраиваться в разные участки генома клеток. Трансформация протоонкогена в онкоген может быть обусловлена также амплификацией (лат. *amplificatio* – распространение, увеличение – это увеличение числа протоонкогенов, в норме обладающих небольшой следовой активностью, в результате чего суммарная активность протоонкогенов значительно возрастает) или транслокацией (перемещением) протоонкогена в локус с функционирующим промотором. За изучение этих механизмов Нобелевскую премию в 1989 г. получили J.M. Bishop и H.E. Varmus.

Таким образом, теория природного онкогенеза рассматривает вирусные онкогены как гены нормальной клетки. В этом смысле броский афоризм Дарлингтона (C.D. Darlington) "Вирус – это взбесившийся ген" наиболее точно отражает суть природного онкогенеза.

Оказалось, что вирусные онкогены, на существование которых указывал еще Л.А. Зильбер, кодируют белки, являющиеся регуляторами клеточного цикла, процессов пролиферации и дифференцировки клеток, апоптоза. В настоящее время известно более ста онкогенов, которые кодируют компоненты внутриклеточных сигнальных путей: тирозиновые и серин/треониновые протеинкиназы, ГТФ-связывающие белки Ras-МАРК сигнального пути, ядерные белки-регуляторы транскрипции, а также факторы роста и их рецепторы.

Белковый продукт гена *v-src* вируса саркомы Рауса работает как тирозиновая протеинкиназа, ферментная активность которой определяет онкогенные свойства *v-src*. Белковые продукты пяти других вирусных онкогенов (*fos/fpc*, *yes*, *ros*, *abl*, *fgr*) также оказались тирозиновыми протеинкиназами. Тирозиновые протеинкиназы – это ферменты, фосфорилирующие различные белки (ферменты, регуляторные белки хромосом, мембранные белки и пр.) по остаткам тирозина. Тирозиновые протеинкиназы в настоящее время рассматриваются как важнейшие молекулы, обеспечивающие трансдукцию (передачу) внешнего регуляторного сигнала на внутриклеточный метаболизм, в частности, доказана важная роль этих ферментов в активации и дальнейшем запуске пролиферации и дифференцировки Т- и В-лимфоцитов через их антигенраспознающие рецепторы. Складывается впечатление, что эти ферменты и сигнальные каскады, запускаемые ими, интимно вовлечены в регуляцию клеточного цикла, процессов пролиферации и дифференцировки любых клеток.

Оказалось, что в нормальных, незараженных ретровирусами клетках находятся нормальные гены клеток, родственные онкогенам вирусов. Это родство первоначально установлено в результате открытия гомологичности в нуклеотидных последовательностях трансформирующего онкогена вируса саркомы Рауса *v-src* (вирусного *src*) и нормального гена цыпленка *c-src* (клеточного *src*). Очевидно, вирус саркомы Рауса явился результатом рекомбинаций между *c-src* и древним стандартным ретровирусом птиц. Такой механизм – рекомбинация между вирусным геном и геном хозяина – служит очевидным объяснением образования трансформирующих вирусов. По этой причине функции нормальных генов и их роль в невирусных новообразованиях вызывают повышенный интерес исследователей. В природе нормальные формы онкогенов весьма консервативны. Для каждого из них существуют человеческие гомологи, некоторые из них присутствуют во всех эукариотических организмах до беспозвоночных и дрожжей включительно. Такой консерватизм свидетельствует о том, что эти гены выполняют в нормальных клетках жизненно важные

функции, а онкогенный потенциал приобретает генами только после функционально значимых изменений (таких, например, какие происходят при рекомбинации с ретровирусом). О таких генах говорят как о протоонкогенах.

Некоторые из этих генов, объединяемые в семейство клеточных онкогенов *ras*, были обнаружены путем трансфекции клеток с помощью ДНК, взятой из клеток опухолей человека. Активация генов *ras* обычна для некоторых химически индуцированных эпителиальных карцином у грызунов, что предполагает активацию этих генов химическими канцерогенами. Доказана важная роль генов *ras* в регуляции активации, пролиферации и дифференцировки нормальных, не опухолевых клеток, в частности, Т-лимфоцитов. Выявлены и другие протоонкогены человека, выполняющие важнейшие функции в нормальных неопухолевых клетках. Изучение белков, кодируемых вирусными онкогенами и их нормальными клеточными гомологами, проясняет механизмы функционирования этих генов. Белки, кодируемые протоонкогеном *ras*, ассоциированы с внутренней поверхностью клеточной мембраны. Их функциональная активность, состоящая в связывании ГТФ, является проявлением функциональной активности ГТФ-связывающих или G-белков. Гены *ras* являются филогенетически древними, они представлены не только в клетках млекопитающих и других животных, но и в дрожжах. Основная функция их продуктов состоит в запуске митогенактивированного сигнального пути, непосредственно вовлеченного в регуляцию пролиферации клеток и включающего последовательную каскадную активацию MAPKKK (киназа, фосфорилирующая MAPKK; у позвоночных – серин-треониновая протеинкиназа Raf), MAPKK (киназа, фосфорилирующая MAPK; у позвоночных – протеинкиназа MEK; от англ. mitogen-activated and extracellularly activated kinase) и MAPK (от англ. mitogen-activated protein kinase; у позвоночных – протеинкиназа ERK; от англ. extracellular signal-regulated kinase) протеинкиназ. Следовательно, может оказаться, что трансформирующие белки Ras относятся к классу измененных G-белков, передающих конститутивный сигнал роста.

Белки, кодируемые тремя другими онкогенами – *myb*, *myc*, *fos*, размещаются в клеточном ядре. В некоторых, но не во всех клетках нормальный гомолог *myb* экспрессируется в фазе G<sub>1</sub> клеточного цикла. Функционирование двух других генов представляется тесно связанным с механизмами действия фактора роста. Если фибробласты с остановленным ростом подвергнуть воздействию тромбоцитарного фактора роста, то начинается экспрессия специфического набора генов (по оценкам, от 10 до 30), включая протоонкогены *c-fos* и *c-myc*, и

уровни клеточной мРНК этих генов нарастают. Экспрессия *c-myc* стимулируется также в покоящихся Т- и В-лимфоцитах после воздействия соответствующими митогенами. После вхождения клетки в цикл роста экспрессия *c-myc* остается практически постоянной. После того как клетка утрачивает способность делиться (например, в случае постмитотических дифференцированных клеток), экспрессия *c-myc* прекращается.

Примером протоонкогенов, выполняющих функцию рецепторов факторов роста, являются гены, кодирующие рецепторы эпидермального фактора роста. У человека эти рецепторы представлены 4 белками, обозначаемыми как HER1, HER2, HER3 и HER4 (от англ. human epidermal growth factor receptor). Все варианты рецептора имеют сходную структуру и состоят из трех доменов: внеклеточного лигандсвязывающего, трансмембранного липофильного и внутриклеточного, обладающего активностью тирозиновой протеинкиназы и участвующего в передаче сигнала внутрь клетки. Резко повышенная экспрессия HER2 выявлена при раке молочной железы. Эпидермальные факторы роста стимулируют пролиферацию, предупреждают развитие апоптоза, стимулируют ангиогенез и метастазирование опухоли. Доказана высокая терапевтическая эффективность моноклональных антител против внеклеточного домена HER2 (лекарственный препарат trastuzumab, прошедший клинические испытания в США) при лечении рака молочной железы.

Следовательно, протоонкогены могут нормально функционировать как регуляторы "активации" роста и дифференцировки клеток и служить ядерными мишенями для сигналов, генерируемых факторами роста. При альтерации или разрегулировании они могут обеспечить определяющий стимул нерегулируемого роста клетки и аномальной дифференцировки, что характерно для неопластических состояний. Рассмотренные выше данные указывают на важнейшую роль протоонкогенов в функционировании нормальных клеток, регуляции их пролиферации и дифференцировки. "Поломка" этих механизмов внутриклеточной регуляции (в результате действия ретровирусов, химических канцерогенов, радиации и т. д.) может привести к злокачественной трансформации клетки.

Помимо протоонкогенов, контролирующих клеточную пролиферацию, важная роль в опухолевой трансформации принадлежит повреждению рост-ингибирующих опухолевых супрессорных генов (англ. growth-inhibiting cancer-suppressor genes), выполняющих функцию антионкогенов. В частности, при многих опухолях обнаруживаются мутации гена, кодирующего синтез протеина p53 (англ. p53 tumor

suppressor protein), запускающего в нормальных клетках сигнальные пути, которые участвуют в регуляции клеточного цикла (остановка перехода из G<sub>1</sub>-фазы в S фазу клеточного цикла), индукции процессов апоптоза, торможении ангиогенеза. В опухолевых клетках ретинобластомы, остеосарком, мелкоклеточного рака легкого отсутствует синтез протеина ретинобластомы (англ. pRB protein) вследствие мутации кодирующего этот белок гена *RB*. Этот белок участвует в регуляции G<sub>1</sub> фазы клеточного цикла. Важную роль в развитии опухолей играет и мутация генов *bcl-2* (англ. anti-apoptotic protein B-cell lymphoma 2), приводящая к ингибированию апоптоза.

Для возникновения опухоли не менее важным, чем факторы, вызывающие ее, является и избирательная чувствительность клеток к этим факторам. Установлено, что непременной предпосылкой для появления опухоли является наличие в исходной ткани популяции делящихся клеток. Вероятно, именно поэтому зрелые нейроны головного мозга взрослого организма, полностью утратившие способность к делению, никогда не образуют опухоль в отличие от глиальных элементов головного мозга. Поэтому ясно, что все факторы, способствующие пролиферации ткани, способствуют и возникновению неоплазмы. Первое поколение делящихся клеток высокодифференцированных тканей не является точной копией родительских, высокоспециализированных клеток, а оказывается как бы "шагом назад" в том смысле, что характеризуется более низким уровнем дифференцировки, некоторыми эмбриональными чертами. В дальнейшем, в процессе деления они дифференцируются в строго детерминированном направлении, "дозревая" до фенотипа, присущего данной ткани. Эти клетки имеют менее жесткую программу поведения, чем клетки с завершенным фенотипом, кроме того, они могут быть некомпетентными к некоторым регулирующим воздействиям. Естественно, что генетический аппарат этих клеток более легко переключается на путь опухолевой трансформации, и они служат непосредственными мишенями для онкогенных факторов. Превратившись в элементы неоплазмы, они сохраняют некоторые черты, характеризующие ту стадию онтогенетического развития, на которой их застал переход в новое состояние. С этих позиций становится понятной повышенная чувствительность к онкогенным факторам эмбриональной ткани, сплошь состоящей из незрелых, делящихся и дифференцирующихся элементов. Это также во многом определяет феномен *трансплацентарного бластомогенеза*: дозы бластомогенных химических соединений, безвредных для беременной самки, действуют на зародыш, что приводит к появлению опухолей у детеныша после рождения.

## Стадия стимуляции роста опухоли

За стадией инициации наступает стадия стимуляции роста опухоли. На стадии инициации происходит перерождение одной клетки в опухолевую, но необходима еще целая серия клеточных делений для продолжения опухолевого роста. В ходе этих повторных делений образуются клетки с различными способностями к автономному росту. Клетки, которые подчиняются регуляторным влияниям организма, уничтожаются, а клетки, наиболее склонные к автономному росту, приобретают преимущества в росте. Происходит селекция, или отбор наиболее автономных клеток, а значит и наиболее злокачественных. На рост и развитие этих клеток оказывают влияние различные факторы – одни из них ускоряют процесс, а другие, наоборот, угнетают его, чем препятствуют развитию опухоли. Факторы, которые сами по себе не способны инициировать опухоль, не способны вызывать опухолевую трансформацию, но стимулируют рост уже возникших опухолевых клеток, получили название *коканцерогенов*. К ним прежде всего относят факторы, вызывающие пролиферацию, регенерацию или воспаление. Это фенол, карболовый эфир, гормоны, скипидар, заживающие раны, механические факторы, митогены, клеточная регенерация и др. Эти факторы вызывают рост опухоли только после или при совместном действии с канцерогеном, например рак слизистой губы у курильщиков трубок (коканцерогенный механический фактор), рак пищевода и желудка (механический и термический факторы), рак мочевого пузыря (результат инфекции и раздражения), первичная карцинома печени (чаще всего на основе цирроза печени), рак легких (в сигаретном дыме, кроме канцерогенов – бензпирена и нитрозамина, содержатся фенолы, выступающие в роли коканцерогенов). Понятие *коканцерогенез* не следует путать с понятием *синканцерогенез*, о котором мы говорили ранее. Под синканцерогенезом понимают синергическое действие канцерогенов, т.е. веществ, способных вызывать, индуцировать опухоль. Эти вещества способны заменять друг друга в индукции опухоли. Под коканцерогенезом подразумевают факторы, которые способствуют канцерогенезу, но сами по себе не являются канцерогенами.

## Стадия прогрессии опухоли

Вслед за инициацией и стимуляцией наступает стадия прогрессии опухоли. **Прогрессия** – это неуклонное увеличение злокачественных свойств опухоли в ходе ее роста в организме хозяина. Поскольку опухоль представляет собой клон клеток, берущих свое нача-



ло от одной материнской клетки, то, следовательно, и рост, и прогрессия опухоли подчиняются общебиологическим закономерностям клонального роста. Прежде всего, в опухоли можно выделить несколько клеточных пулов, или несколько групп клеток: пул стволовых клеток, пул пролиферирующих клеток, пул непролиферирующих клеток и пул теряющихся клеток.

*Пул стволовых клеток.* Эта популяция опухолевых клеток обладает тремя свойствами: 1) способностью к самоподдержанию, т.е. способностью сохраняться неопределенно долго при отсутствии поступления клеток; 2) способностью продуцировать дифференцированные клетки; 3) способностью восстанавливать нормальное количество клеток после повреждения. Только стволовые клетки имеют неограниченный пролиферативный потенциал, в то время как нестволовые размножающиеся клетки после ряда делений неизбежно погибают. Следовательно, стволовые клетки в опухолях можно определить как клетки, способные к неограниченной пролиферации и возобновлению роста опухоли после повреждения, при метастазировании и прививке другим животным.

*Пул пролиферирующих клеток.* Проллиферативный пул (или ростовая фракция) – это доля клеток, участвующих в данный момент в пролиферации, т.е. находящихся в митотическом цикле. Понятие о пролиферативном пуле в опухолях получило за последние годы широкое распространение. Ему придается большое значение в связи с проблемой лечения опухолей. Это связано с тем, что многие активные противоопухолевые агенты действуют в основном на делящиеся клетки, и величина пролиферативного пула может являться одним из факторов, определяющих разработку схем лечения опухолей. При исследовании пролиферативной активности опухолевых клеток оказалось, что продолжительность цикла у таких клеток меньше, а пролиферативный пул клеток больше, чем в нормальной ткани, но в то же время оба эти показателя никогда не достигают величин, характерных для регенерирующей или стимулированной нормальной ткани. Мы не имеем права говорить о резком возрастании пролиферативной активности опухолевых клеток, так как нормальная ткань может пролиферировать и пролиферирует при регенерации более интенсивно, чем растет опухоль.

*Пул непролиферирующих клеток.* Представлен двумя видами клеток. С одной стороны, это клетки, способные к делению, но вышедшие из клеточного цикла и вступившие в стадию  $G_0$ , или фазу покоя. Основным фактором, определяющим появление этих клеток в опухолях, является недостаточность кровоснабжения, приводящая к

гипоксии. Строма опухолей растет медленнее паренхимы. По мере роста опухоли перерастают собственное кровоснабжение, что приводит к уменьшению пролиферативного пула. С другой стороны, пул непролиферирующих клеток представлен клетками созревающими, т.е. часть клеток опухоли способна к созреванию и дозреванию до зрелых форм клеток. Однако при нормальной пролиферации во взрослом организме в условиях отсутствия регенерации имеется равновесие между делящимися и созревающими клетками. В таком состоянии дифференцируются, а значит теряют способность к размножению 50% клеток, образовавшихся при делении. В опухолях же пул созревающих клеток уменьшается, т.е. дифференцируется менее 50% клеток, что является обязательным условием прогрессивного роста. Механизм такого нарушения остается неясным.

*Пул теряющихся клеток.* Явление потери клеток в опухолях известно давно, она определяется тремя различными процессами: гибелью клеток, метастазированием, созреванием и слушиванием клеток (более характерно для опухолей желудочно-кишечного тракта, кожи). Очевидно, что для большинства опухолей основным механизмом точной потери является гибель клеток. В опухолях она может идти двумя путями: 1) при наличии зоны некроза клетки непрерывно погибают на границе этой зоны, что ведет к увеличению количества некротического материала; 2) гибель изолированных клеток вдали от зоны некроза. К гибели клеток могут привести четыре основных механизма: 1) внутренние дефекты опухолевых клеток, т.е. дефекты ДНК клеток; 2) созревание клеток в результате сохранения в опухолях процесса, свойственного нормальным тканям; 3) недостаточность кровоснабжения, возникающая в результате отставания роста сосудов от роста опухоли (наиболее важный механизм гибели клеток в опухолях); 4) иммунное разрушение опухолевых клеток.

Состояние перечисленных выше пулов клеток, составляющих опухоль, и определяет опухолевую прогрессию. Законы этой опухолевой прогрессии были сформулированы в 1949 г. L. Foulds в виде шести правил развития необратимых качественных изменений в опухоли, ведущих к накоплению малигнизации (злокачественности).

*Правило 1.* Опухоли возникают независимо друг от друга (процессы злокачественности идут независимо друг от друга в различных опухолях у одного и того же животного).

*Правило 2.* Прогрессия в данной опухоли не зависит от динамики процесса в других опухолях того же организма.

*Правило 3.* Процессы малигнизации не зависят от роста опухоли.

Примечания:

- а) при первичной манифестации опухоль может быть на различной стадии малигнизации;
- б) необратимые качественные изменения, возникающие в опухоли, не зависят от размеров опухоли.

*Правило 4.* Прогрессия опухоли может осуществляться либо постепенно, либо скачками, внезапно.

*Правило 5.* Прогрессия опухоли (или изменение свойств опухоли) идет в каком-то одном (альтернативном) направлении.

*Правило 6.* Прогрессия опухоли не всегда достигает своей конечной точки развития в течение жизни хозяина.

Из всего вышесказанного следует, что опухолевая прогрессия связана с непрерывным делением опухолевых клеток, в процессе которого появляются клетки, отличающиеся по своим свойствам от первоначальных опухолевых клеток. Прежде всего это касается биохимических сдвигов в опухолевой клетке: в опухоли не столько возникают новые биохимические реакции или процессы, сколько происходит изменение соотношения между процессами, протекающими в клетках нормальной, неизменной ткани.

В опухолевых клетках наблюдается снижение процессов дыхания (по мнению Отто Варбурга, 1955 г., нарушение дыхания является основой опухолевой трансформации клетки). Дефицит энергии, возникающей в результате снижения дыхания, вынуждает клетку каким-то образом восполнять потери в энергии. Это приводит к активации аэробного и анаэробного гликолиза. Причинами повышения интенсивности гликолиза являются увеличение активности гексокиназы и отсутствие цитоплазматической глицеро-фосфатдегидрогеназы. Считается, что около 50% энергетических потребностей опухолевых клеток покрывается за счет гликолиза. Образование в опухолевой ткани продуктов гликолиза (молочной кислоты) вызывает ацидоз. Распад глюкозы в клетке идет и по пентозофосфатному пути. Из окислительных реакций в клетке осуществляется распад жирных кислот и аминокислот. В опухоли резко повышена активность анаболических ферментов обмена нуклеиновых кислот, что свидетельствует о повышении их синтеза.

Большинство опухолевых клеток пролиферируют. Вследствие повышенной пролиферации клеток усиливается синтез белков. Однако в опухолевой клетке помимо обычных клеточных белков начинают синтезироваться и новые белки, которые отсутствуют в нормальной исходной ткани, это является следствием *дедифференцировки* опухолевых клеток, по своим свойствам они начинают приближаться к эм-

бриональным клеткам и клеткам-предшественникам. Опухольеспецифические белки имеют сходство с эмбриональными белками. Их определение имеет значение для ранней диагностики злокачественных новообразований. В качестве примера можно привести выделенный Ю.С. Татариновым и Г.И. Абелевым  $\alpha$ -фетопротейн, не определяющийся в сыворотке крови здоровых взрослых людей, но с большим постоянством встречающийся при некоторых формах рака печени, а также при избыточной регенерации печени в условиях повреждения. Эффективность предложенной ими реакции была подтверждена проверкой по линии ВОЗ. Другим белком, выделенным Ю.С. Татариновым, является трофобластический  $\beta_1$ -гликопротеин, повышение синтеза которого наблюдается при опухолях и беременности. Важное диагностическое значение имеет определение канцероэмбриональных белков с различной молекулярной массой, раковоэмбрионального антигена и др.

Вместе с тем нарушение структуры ДНК приводит к тому, что клетка утрачивает способность синтезировать некоторые белки, которые она синтезировала в нормальных условиях. А так как ферменты – это белки, клетка утрачивает ряд специфических ферментов и, как следствие, ряд специфических функций. В свою очередь, это приводит к выравниванию или нивелировке ферментативного спектра различных клеток, составляющих опухоль. Опухольевые клетки имеют относительно единообразный ферментный спектр, что является отражением их дедифференцировки.

Можно выделить ряд свойств, специфичных для опухолей и составляющих их клеток.

1. *Бесконтрольная пролиферация клеток.* Это свойство является неотъемлемой чертой любой опухоли. Опухоль развивается за счет ресурсов организма и при непосредственном участии гуморальных факторов организма-хозяина, но этот рост не вызван и не обусловлен его потребностями; напротив, развитие опухоли не только не поддерживает гомеостаз организма, но и имеет постоянную тенденцию его нарушать. Значит, под бесконтрольностью роста имеют в виду рост, не обусловленный потребностями организма. Вместе с тем местные и системные ограничивающие факторы могут влиять на опухоль в целом, замедлять темп роста, определять число пролиферирующих в ней клеток. Замедление роста опухоли может идти и по пути увеличения разрушения клеток опухоли (как, например, в мышинных и крысиных гепатомах, которые при каждом митотическом цикле теряют до 90% разделившихся клеток). Сегодня мы уже не имеем права говорить, как это делали наши предшественники еще 10–20 лет назад, о

том, что опухолевые клетки вообще не чувствительны к регулирующим стимулам и влияниям. Так, еще недавно считалось, что опухолевые клетки полностью утрачивают способность к контактному торможению, т.е. не поддаются сдерживающему делению влиянию соседних клеток (делящаяся клетка при контакте с соседней клеткой в нормальных условиях перестает делиться). Оказалось, что опухолевая клетка все же сохраняет способность к контактному торможению, только эффект наступает при большей, чем в норме, концентрации клеток и при контакте опухолевой клетки с клетками нормальными.

Подчиняется опухолевая клетка и тормозящему пролиферацию действию ингибиторов пролиферации, образуемых зрелыми клетками (например, цитокинов и низкомолекулярных регуляторов). Влияют на рост опухоли и цАМФ, цГМФ, простагландины: цГМФ стимулирует пролиферацию клеток, а цАМФ тормозит ее. В опухоли равновесие сдвинуто в сторону цГМФ. Простагландины влияют на пролиферацию опухолевых клеток через изменение концентрации циклических нуклеотидов в клетке. Наконец, на рост в опухоли могут влиять сывороточные ростовые факторы, которые получили название поэтинов, различные метаболиты, доставляемые в опухоль кровью.

Большое влияние на пролиферацию опухолевых клеток оказывают клетки и межклеточное вещество, составляющие основу опухолевого "микроразрушения". Так опухоль, медленно растущая в одном месте организма, будучи пересажена в другое место, начинает расти быстро. Например, доброкачественная папиллома Шоупа кролика, будучи трансплантирована тому же животному, но в другие части тела (мышцы, печень, селезенку, желудок, под кожу), превращается в высокозлокачественную опухоль, которая, инфильтрируя и разрушая прилегающие ткани, в короткие сроки приводит к гибели организма.

В патологии человека встречаются стадии, когда клетки слизистой оболочки попадают в пищевод и в нем приживаются. Такая "дистопическая" ткань проявляет тенденцию к образованию опухолей.

Опухолевые клетки, однако, утрачивают верхний "лимит" числа их делений (так называемый лимит Хайфлика). Нормальные клетки делятся до определенного максимального предела (у млекопитающих в условиях клеточной культуры – до 30–50 делений), после чего они погибают. Опухолевые же клетки приобретают способность к бесконечному делению. Результатом этого феномена является иммортализация ("бессмертие") данного клона клеток (при ограниченном сроке жизни каждой отдельной клетки, его составляющей).

Следовательно, нерегулируемый рост следует считать фундаментальным признаком любой опухоли, в то время как все следующие

признаки, о которых пойдет речь, являются вторичными – результатом прогрессии опухоли.

2. *Анаплазия* (от греч. *ana* – обратное, противоположное и *plasis* – формирование), *катаплазия*. Многие авторы полагают, что анаплазия, или снижение уровня дифференцировки ткани (морфологические и биохимические характеристики) после ее неопластического превращения, является характерной чертой злокачественной опухоли. Клетки опухоли утрачивают характерную для нормальных клеток способность образовывать специфические тканевые структуры и вырабатывать специфические вещества. Катаплазия – явление сложное, и оно не может быть объяснено лишь сохранением черт незрелости, соответствующих той стадии онтогенеза клетки, на которой ее застигло неопластическое превращение. Этот процесс затрагивает опухолевые клетки не в одинаковой степени, что часто приводит к образованию клеток, не имеющих аналогов в нормальной ткани. В таких клетках имеет место мозаика сохранившихся и утраченных признаков клеток данного уровня зрелости.

3. *Атипизм*. С анаплазией связан атипизм (от греч. *a* – отрицание и *typos* – образцовый, типичный) опухолевых клеток. Различают несколько разновидностей атипизма.

- Атипизм размножения, обусловленный упоминавшимся ранее нерегулируемым ростом клеток и утратой верхнего предела или "лимита" числа их делений.

- Атипизм дифференцировки, проявляющийся в частичной или полной ингибции созревания клеток.

- Морфологический атипизм, который подразделяется на клеточный и тканевой. В злокачественных клетках имеет место значительная вариабельность размеров и формы клеток, размеров и числа отдельных клеточных органоидов, содержания ДНК в клетках, формы и числа хромосом. В злокачественных опухолях наряду с атипизмом клеток имеет место тканевой атипизм, который выражается в том, что, по сравнению с нормальными тканями, в злокачественных опухолях иная форма и величина тканевых структур. Например, размеры и форма железистых ячеек в опухолях из железистой ткани аденокарциномах резко отличаются от исходных нормальных тканей. Тканевой атипизм без клеточного атипизма характерен только для доброкачественных опухолей.

- Метаболический и энергетический атипизм, который включает в себя: интенсивный синтез онкобелков ("опухолеродных", или "опухолевых" белков); снижение синтеза и содержания гистонов (бел-

ков-супрессоров транскрипции); образование не свойственных зрелым клеткам эмбриональных белков (в том числе  $\alpha$ -фетопротеина); изменение способа ресинтеза АТФ; появление субстратных “ловушек”, которые проявляются усиленным захватом и потреблением глюкозы для энергообразования, аминокислот для построения цитоплазмы, холестерина для построения мембран клетки, а также  $\alpha$ -токоферола и других антиоксидантов для защиты от свободных радикалов и стабилизации мембран; снижение в клетке концентрации внутриклеточного мессенджера цАМФ.

- Физико-химический атипизм, который сводится к увеличению содержания в опухолевых клетках воды и ионов калия на фоне снижения концентрации ионов кальция и магния. При этом увеличение содержания воды облегчает диффузию субстратов метаболизма внутрь клеток и его продуктов наружу; снижение содержания  $\text{Ca}^{2+}$  уменьшает межклеточную адгезию, а увеличение концентрации  $\text{K}^+$  препятствует развитию внутриклеточного ацидоза, обусловленного усилением гликолиза и накоплением молочной кислоты в периферической, растущей зоне опухоли, поскольку отмечается интенсивный выход из распадающихся структур  $\text{K}^+$  и белка.

- Функциональный атипизм, характеризующийся полной или частичной утратой опухолевыми клетками способности вырабатывать специфические продукты (гормоны, секреты, волокна); или неадекватным, нецелесообразным усилением этой продукции (например, повышением синтеза инсулина инсуломой – опухолью из клеток панкреатических островков Лангерганса); или “извращением” отмеченной функции (синтез опухолевыми клетками при раке молочной железы гормона щитовидной железы – кальцитонина или синтез опухолевыми клетками рака легких гормонов передней доли гипофиза – адренокортикотропного гормона, антидиуретического гормона и др.). Функциональный атипизм, как правило, связан с биохимическим атипизмом.

- Антигенный атипизм, который проявляется в антигенном упрощении либо, наоборот, в появлении новых антигенов. В первом случае имеет место утрата опухолевыми клетками антигенов, имевшихся в исходных нормальных клетках (например, утрата опухолевыми гепатоцитами органоспецифического печеночного h-антигена), а во втором – появление новых антигенов (например,  $\alpha$ -фетопротеина).

- Атипизм “взаимодействия” опухолевых клеток с организмом, который состоит в том, что клетки не участвуют в согласованной взаимосвязанной деятельности органов и тканей организма, а наобо-

рот, нарушают эту гармонию. Например, сочетание иммунодепрессии, снижения противоопухолевой резистентности и потенцирования иммунной системой роста опухоли ведет к "ускользанию" опухолевых клеток из-под системы иммунного надзора. Секретция опухолевыми клетками гормонов и других биологически активных веществ, лишение организма незаменимых аминокислот, антиоксидантов, стрессорный эффект опухоли и т.д. усугубляют ситуацию.

4. *Инвазивность и деструктивный рост.* Способность опухолевых клеток врастать (инвазивность) в окружающие здоровые ткани (деструктивный рост) и разрушать их – характерные свойства всех опухолей. Опухоль индуцирует рост соединительной ткани, а это приводит к образованию подлежащей опухолевой стромы, как бы "матрицы", без которой развитие опухоли невозможно. Клетки новообразованной соединительной ткани в свою очередь стимулируют размножение опухолевых клеток, которые врастают в нее, выделяя какие-то биологически активные вещества. Свойства инвазивности, строго говоря, неспецифичны для злокачественных опухолей. Сходные процессы можно наблюдать и при обычных воспалительных реакциях.

Инфильтрирующий рост опухоли приводит к деструкции нормальных прилегающих к опухоли тканей. Ее механизм связан с выделением протеолитических ферментов (коллагеназы, катепсина В, др.), выделением токсических веществ, конкуренцией с нормальными клетками за энергетический и пластический материал (в частности, за глюкозу).

5. *Хромосомные аномалии.* Они часто встречаются в опухолевых клетках и могут быть одним из механизмов прогрессии опухоли.

6. *Метастазирование* (от греч. *meta* – середина, *statis* – положение). Распространение опухолевых клеток путем отделения от основного очага – главный признак злокачественных опухолей. Обычно деятельность опухолевой клетки не заканчивается в первичной опухоли, рано или поздно опухолевые клетки мигрируют из компактной массы первичной опухоли, переносятся кровью или лимфой и оседают где-нибудь в лимфатическом узле или в другой ткани. Для миграции имеется ряд причин.

- Важным поводом для расселения является простой недостаток места (перенаселение ведет к миграции): внутреннее давление в первичной опухоли продолжает возрастать до тех пор, пока из нее не начнут выталкиваться клетки.

- Клетки, вступающие в митоз, округляются и в значительной мере утрачивают связи с окружающими клетками, частично из-за нарушения нормальной экспрессии молекул клеточной адгезии. По-



скольку в опухоли одновременно делится значительное число клеток, то их контакты на данном небольшом участке ослабевают, и такие клетки способны с большей легкостью выпасть из общей массы, чем нормальные.

- В ходе прогрессии опухолевые клетки все больше приобретают способность к автономному росту, в результате чего они отрываются от опухоли.

Различают следующие пути метастазирования: лимфогенный, гематогенный, гематолимфогенный, "полостной" (перенос опухолевых клеток жидкостями в полостях тела, например, спинно-мозговой жидкостью), имплантационный (прямой переход опухолевых клеток с поверхности опухоли на поверхность ткани или органа).

Будет ли опухоль метастазировать, и если будет, то когда, определяется свойствами опухолевых клеток и их непосредственного окружения. Однако в том, куда будет мигрировать вышедшая клетка, где она осядет и когда из нее образуется зрелая опухоль, немалая роль принадлежит организму хозяина. Клиницисты и экспериментаторы давно отметили, что метастазы в организме распространяются неравномерно, по-видимому, отдавая предпочтение некоторым тканям. Так, селезенка почти всегда избегает этой участи, в то время как печень, легкие и лимфатические узлы – излюбленные места оседания метастазирующих клеток. Пристрастие некоторых опухолевых клеток к определенным органам достигает порой крайнего выражения. Например, описана меланома мышцы с особым сродством к ткани легкого. При трансплантации такой меланомы мышцы, в лапу которой предварительно имплантировали ткань легкого, меланома вырастала только в легочной ткани, причем как в имплантированном участке, так и в нормальном легком животного.

В ряде случаев метастазирование опухоли начинается настолько рано и при такой первичной опухоли, что обгоняет ее рост и все симптомы болезни обуславливаются метастазами. Даже на вскрытии подчас невозможно среди множества опухолевых очагов обнаружить первичный источник метастазирования.

Сам факт наличия опухолевых клеток в лимфатических и кровеносных сосудах еще не предопределяет развитие метастазов. Известны многочисленные случаи, когда на определенном этапе течения болезни, чаще всего под влиянием лечения, они из крови исчезают и метастазы не развиваются. Большинство опухолевых клеток, циркулирующих в сосудистом русле, через определенный срок погибает. Другая часть клеток погибает под действием антител, лимфоцитов, мак-

рофагов. И только самая незначительная часть их находит благоприятные условия для своего существования и размножения.

Различают метастазы внутриорганные, регионарные и отдаленные. Внутриорганные метастазы — это отшнуровавшиеся клетки опухоли, закрепившиеся в тканях того же органа, в котором выросла опухоль, и давшие вторичный рост. Чаще всего такое метастазирование идет лимфогенным путем. Регионарными называются метастазы, которые находятся в лимфатических узлах, близлежащих к органу, в котором выросла опухоль. На начальных этапах опухолевого роста лимфатические узлы реагируют нарастающей гиперплазией лимфоидной ткани и ретикулярных клеточных элементов. Сенсибилизированные лимфоидные клетки по мере развития опухолевого процесса мигрируют из регионарного лимфатического узла в более отдаленные. При развитии метастазов в лимфатических узлах пролиферативные и гиперпластические процессы в них снижаются, наступает дистрофия клеточных элементов лимфатического узла и размножение опухолевых клеток. Лимфатические узлы при этом увеличиваются. Отдаленные метастазы знаменуют диссеминацию или генерализацию опухолевого процесса и находятся за пределами радикального лечебного воздействия.

7. *Рецидивирование* (от лат. *recedivas* – возврат; повторное развитие болезни). В его основе лежат: а) неполное удаление опухолевых клеток в процессе лечения, б) имплантация опухолевых клеток в окружающую нормальную ткань, в) перенос онкогенов в нормальные клетки.

Перечисленные свойства опухолей определяют особенности роста опухоли, особенности течения опухолевой болезни. В клинике принято выделять две разновидности роста опухоли: доброкачественный и злокачественный, которые имеют следующие свойства.

Для *доброкачественного роста* характерны, как правило, медленный рост опухоли с раздвиганием ткани, отсутствии метастазов, сохранение структуры исходной ткани, низкая митотическая активность клеток, преобладание тканевого атипизма.

Для *злокачественного роста* характерны обычно быстрый рост с разрушением исходной ткани и глубоким проникновением в окружающие ткани, частое метастазирование, существенная утрата структуры исходной ткани, высокая митотическая и амитотическая активность клеток, преобладание клеточного атипизма.

Простое перечисление особенностей доброкачественного и злокачественного роста свидетельствует об условности такого деления опухолей. Опухоль, отличающаяся доброкачественным ростом, лока-

лизуемая в жизненно важных органах, представляет для организма не меньшую, если не большую опасность, чем злокачественная опухоль, локализованная вдали от жизненно важных органов. Более того, доброкачественные опухоли, особенно эпителиального происхождения, способны озлокачествляться. Нередко можно проследить малигнизацию доброкачественных разрастаний у человека.

С позиции механизмов опухолевой прогрессии доброкачественный рост (т.е. доброкачественная опухоль) является этапом этой прогрессии. Нельзя утверждать, что доброкачественная опухоль во всех случаях служит обязательной стадией в развитии злокачественной опухоли, но тот несомненный факт, что именно так нередко бывает, оправдывает представление о доброкачественной опухоли как об одной из начальных фаз прогрессии. Известны опухоли, которые на протяжении жизни организма не переходят в злокачественные. Это, как правило, очень медленно растущие опухоли, и, возможно, для их малигнизации необходимо время, превышающее продолжительность жизни организма.

### **Принципы классификации опухолей**

По клиническому течению все опухоли делятся на доброкачественные и злокачественные.

По гистогенетическому принципу, который основан на определении принадлежности опухоли к определенному тканевому источнику развития, различают опухоли:

- эпителиальной ткани;
- соединительной ткани;
- мышечной ткани;
- сосудов;
- меланинообразующей ткани;
- нервной системы и оболочек мозга;
- системы крови;
- тератомы.

По гистологическому принципу, который основан на степени выраженности атипии, различают зрелые опухоли (с преобладанием тканевого атипизма) и незрелые (с преобладанием клеточного атипизма).

По онкопатологическому принципу опухоли характеризуются согласно Международной классификации болезней.

По распространенности процесса учитываются характеристика первичного очага, метастазов в лимфатические узлы и отдаленных

метастазов. Используется международная система TNM, где T (*tumor*) – характеристика опухоли, N (*nodus*) – наличие метастазов в лимфатические узлы, M (*metastasis*) – наличие отдаленных метастазов.

### **Иммунная система и опухолевый рост**

Опухолевые клетки изменяют свой антигенный состав, что было неоднократно показано (в частности, в работах академика Л.А. Зильбера, основавшего в 50-х гг. XX в. первую в нашей стране научную лабораторию иммунологии опухолей). Следовательно, в процесс неизбежно должна включаться иммунная система, одной из важнейших функций которой является цензорная, т.е. выявление и уничтожение "чужого" в организме. Изменившие свой антигенный состав опухолевые клетки и представляют это "чужое", подлежащее уничтожению. Опухолевая трансформация происходит постоянно и относительно часто в течение жизни, но иммунные механизмы устраняют или подавляют размножение опухолевых клеток.

Иммуногистохимический анализ тканевых срезов различных опухолей человека и животных показывает, что они часто инфильтрированы клетками иммунной системы. Установлено, что при наличии в опухоли Т-лимфоцитов, NK-клеток или миелоидных дендритных клеток прогноз значительно лучше. Например, частота пятилетнего выживания у больных раком яичника в случае обнаружения Т-лимфоцитов в удаленной при операции опухоли составляет 38%, а при отсутствии Т-лимфоцитарной инфильтрации опухоли только 4,5%. У пациентов с раком желудка этот же показатель при инфильтрации опухоли NK-клетками или дендритными клетками составляет соответственно 75% и 78%, а при низкой инфильтрации этими клетками соответственно 50% и 43%.

Условно выделяют две группы механизмов противоопухолевого иммунитета: естественную резистентность и развитие иммунного ответа.

Ведущая роль в механизмах естественной резистентности принадлежит NK-клеткам, а также активированным макрофагам и гранулоцитам. Эти клетки обладают естественной и антителозависимой клеточной цитотоксичностью по отношению к опухолевым клеткам. В связи с тем что для проявления этого действия не требуется длительной дифференцировки и антигензависимой пролиферации соответствующих клеток, механизмы естественной резистентности формируют первый эшелон противоопухолевой защиты организма, так как всегда включаются в нее немедленно.

Основную роль в элиминации опухолевых клеток при развитии иммунного ответа играют эффекторные Т-лимфоциты, формирующие второй эшелон защиты. Следует подчеркнуть, что для развития иммунного ответа, заканчивающегося повышением числа цитотоксических Т-лимфоцитов (синоним: Т-киллеры) и Т-эффекторов гиперчувствительности замедленного типа (синоним: активированные провоспалительные Th1-лимфоциты), необходимо от 4 до 12 суток. Это связано с процессами активации, пролиферации и дифференцировки клеток соответствующих клонов Т-лимфоцитов. Несмотря на длительность развития иммунного ответа, именно он обеспечивает второй эшелон защиты организма. Последний, благодаря высокой специфичности антигенраспознающих рецепторов Т-лимфоцитов, значительному увеличению (в тысячи–сотни тысяч раз) количества клеток соответствующих клонов в результате пролиферации и дифференцировки предшественников, намного более избирателен и эффективен. По аналогии с действующими в настоящее время системами вооружения армий различных стран механизмы естественной резистентности можно сравнить с танковыми армиями, а эффекторные Т-лимфоциты – с высокоточным оружием космического базирования.

Наряду с увеличением количества эффекторных Т-лимфоцитов и их активации при развитии иммунного ответа на опухолевые антигены в результате взаимодействия Т- и В-лимфоцитов происходит клональная активация, пролиферация и дифференцировка В-лимфоцитов в плазматические клетки, продуцирующие антитела. Последние в большинстве случаев не угнетают рост опухолей, напротив, они могут усиливать их рост (феномен иммунологического усиления, связанный с "экранированием" опухолевых антигенов). В то же время антитела могут участвовать в антителозависимой клеточной цитотоксичности. Опухолевые клетки с фиксированными на них антителами класса IgG распознаются через рецептор к Fc-фрагменту IgG (FcγRIII, CD16) NK-клетками. При отсутствии сигнала с киллерингибирующего рецептора (в случае одновременного снижения опухолевыми клетками экспрессии молекул гистосовместимости I класса в результате их трансформации) NK-клетки лизируют покрытую антителами клетку-мишень. В антителозависимой клеточной цитотоксичности могут принимать участие и естественные антитела, которые присутствуют в организме в низком титре до контакта с соответствующим антигеном, т.е. до развития иммунного ответа. Образование естественных антител – следствие спонтанной дифференцировки соответствующих клонов В-лимфоцитов.

Для развития клеточноопосредованного иммунного ответа необходима полноценная презентация антигенных пептидов в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости I (для цитотоксических Т-лимфоцитов) и II класса (для Th1-лимфоцитов) и дополнительные костимулирующие сигналы (в частности, сигналы с участием CD80/CD86). Этот набор сигналов Т-лимфоциты получают при взаимодействии с профессиональными антигенпрезентирующими клетками (дендритные клетки и макрофаги). Поэтому для развития иммунного ответа необходима инфильтрация опухоли не только Т-лимфоцитами, но и дендритными и NK-клетками. Активированные NK-клетки лизируют опухолевые клетки, экспрессирующие лиганды для киллер-активирующих рецепторов и имеющие сниженную экспрессию молекул главного комплекса гистосовместимости I класса (последние выступают лигандом для киллер-ингибирующих рецепторов). Активация NK-клеток приводит и к секреции IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$  и других цитокинов. В свою очередь, эти цитокины активируют дендритные клетки, которые мигрируют в регионарные лимфатические узлы и запускают развитие иммунного ответа.

При нормальном функционировании иммунной системы вероятность выживания единичных трансформированных клеток в организме весьма невысока. Она повышается при некоторых врожденных иммунодефицитных заболеваниях, связанных с нарушением функции эффекторов естественной резистентности, воздействием иммунодепрессивных средств, при старении. Воздействия, которые подавляют иммунитет, способствуют возникновению опухолей, и наоборот. Сама опухоль обладает выраженным иммунодепрессивным действием, резко тормозит иммуногенез. Это действие реализуется через синтез цитокинов (IL-10, трансформирующий фактор роста- $\beta$ ), низкомолекулярных медиаторов (простагландины), активацию CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>FOXP3<sup>+</sup> регуляторных Т-лимфоцитов. Экспериментально доказана возможность прямого цитотоксического действия опухолевых клеток на клетки иммунной системы. С учетом вышесказанного, нормализация функций иммунной системы при опухолях – необходимый компонент в комплексном патогенетическом лечении.

Лечение в зависимости от вида опухоли, ее размеров, распространения, наличия или отсутствия метастазов включает хирургическое вмешательство, химиотерапию и лучевую терапию, которые сами по себе могут оказывать иммунодепрессивное действие. Коррекция функций иммунной системы иммуномодуляторами должна проводиться только после окончания лучевой терапии и/или химиотерапии (опасность развития лекарственно-индуцированной иммунологиче-

ской толерантности к опухолевым антигенам в результате уничтожения противоопухолевых клонов Т-лимфоцитов при активации их пролиферации перед назначением цитостатиков). При отсутствии последующей химиотерапии или лучевой терапии использование иммуномодуляторов в раннем послеоперационном периоде (например, милопид лимфотропно, имунофан, полиоксидоний) позволяет значительно снизить число послеоперационных осложнений.

В настоящее время интенсивно разрабатываются подходы к иммунотерапии новообразований. Проходят испытания методы активной специфической иммунотерапии (введение вакцин из опухолевых клеток, их экстрактов, очищенных или рекомбинантных опухолевых антигенов); активной неспецифической иммунотерапии (введение вакцины БЦЖ, вакцины на основе *Corynebacterium parvum* и других микроорганизмов для получения адьювантного эффекта и переключения иммунного ответа на Th1 тип); адоптивного переноса лимфокинактивированных киллеров (LAK-клеток, представляющих собой НК-клетки, активированные IL-2, IL-15 и другими цитокинами *in vitro*) и опухолевоспецифических Т-лимфоцитов; пассивной иммунотерапии с использованием антител, конъюгированных с радиоактивными изотопами, токсинами, противоопухолевыми препаратами; заместительной терапии с использованием цитокинов (IL-2, IL-12, IFN- $\gamma$ , IFN- $\alpha$  и др.). Разрабатываются подходы с блокированием иммуносупрессивных молекул, рецепторов и клеток; с использованием дендритных клеток; с трансдукцией тех или иных генов в Т-лимфоцитах и других клетках иммунной системы; с иммунизацией против онкогенных вирусов и др. Хотя иммунотерапевтические подходы имеют длительную историю (в 1893 г. американский хирург William Coley впервые использовал в медицинской практике неочищенный экстракт лизированных бактерий стрептококка), лишь в редких случаях этот метод может рассматриваться как основной, хотя при отдельных видах опухолей удавалось получать положительные результаты (например, при терапии волосатоклеточного лейкоза IFN- $\alpha$  удалось достигнуть длительной ремиссии).

## ХVIII. ГИПОКСИЯ

**Гипоксия** – нарушение окислительных процессов в тканях, возникающее при недостаточном поступлении в них кислорода или при нарушении его утилизации в процессе биологического окисления (кислородная недостаточность, кислородное голодание).

В зависимости от этиологического фактора, темпа нарастания и

продолжительности гипоксического состояния, степени гипоксии, реактивности организма и т.д. проявление гипоксии может значительно варьировать. Возникающие в организме изменения представляют собой совокупность следующих явлений:

- непосредственных последствий воздействия гипоксического фактора;
- вторично возникающих нарушений;
- развивающихся компенсаторных и приспособительных реакций.

Эти явления находятся в тесной связи и не всегда поддаются четкому разграничению.

### **Классификация гипоксии**

I. По патогенезу:

1) гипоксическая; 2) дыхательная; 3) кровяная; 4) циркуляторная; 5) тканевая; 6) гипербарическая; 7) гипероксическая; 8) гипоксия нагрузки; 9) смешанная – сочетание различных видов гипоксий.

II. По тяжести:

1) скрытая (выявляется только при нагрузке); 2) компенсированная (тканевой гипоксии в состоянии покоя нет за счет напряжения систем доставки кислорода); 3) выраженная, с явлениями декомпенсации (в покое наблюдается недостаточность кислорода в тканях); 4) некомпенсированная – выраженные нарушения обменных процессов с явлениями отравления; 5) терминальная – необратимая.

III. По темпу развития и продолжительности течения:

а) молниеносная форма – развивается в течение нескольких десятков секунд; б) острая – в течение нескольких минут или десятков минут (острая сердечная недостаточность); в) подострая – в течение нескольких часов; г) хроническая – протекает в течение недель, месяцев, годов.

### **Характеристика основных типов гипоксии**

*Гипоксическая гипоксия* развивается при уменьшении барометрического давления кислорода (высотная и горная болезнь) или при снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. При этом развивается гипоксемия: снижаются  $pO_2$  в артериальной крови, насыщение гемоглобина (Hb) кислородом и общее содержание кислорода в крови. Отрицательное влияние оказывает и гипокания (снижение в крови концентрации  $CO_2$ ), развивающаяся в связи с компенсаторной гипервентиляцией легких. Гипокапния приводит к ухуд-



шению кровоснабжения мозга и сердца, алкалозу, нарушению баланса электролитов во внутренней среде организма и повышению потребления тканями кислорода.

*Дыхательная гипоксия (легочная)* возникает в результате недостаточности газообмена в легких в связи с альвеолярной гиповентиляцией, нарушениями вентиляционно-перфузионных отношений или при затруднении диффузии кислорода, при нарушении проходимости дыхательных путей либо в результате расстройства центральной регуляции дыхания.

При этом виде гипоксии уменьшается минутный объем вентиляции, снижается парциальное давление кислорода в альвеолярном воздухе и напряжение кислорода в крови и к гипоксии присоединяется гиперкапния.

*Кровяная гипоксия (гемическая)* возникает как следствие уменьшения кислородной емкости крови при анемиях, гидремии и нарушении способности Hb связывать, транспортировать и отдавать тканям кислород, что происходит при отравлении угарным газом, при образовании метгемоглобина и некоторых аномалиях Hb. Для гемической гипоксии характерно сочетание нормального напряжения кислорода в артериальной крови с пониженным его содержанием в тяжелых случаях до 4–5 объем.%. При образовании карбоксигемоглобина и метгемоглобина насыщение оставшегося Hb кислородом и диссоциация оксигемоглобина в тканях могут быть затруднены, и поэтому напряжение кислорода в тканях и венозной крови оказывается значительно пониженным при одновременном уменьшении артерио-венозной разницы по кислороду.

*Циркуляторная гипоксия (сердечно-сосудистая)* возникает при нарушениях кровообращения, приводящих к недостаточному кровоснабжению органов и тканей при массивной кровопотере, обезвоживании организма, падении сердечно-сосудистой деятельности. Циркуляторная гипоксия сосудистого происхождения развивается при чрезмерном увеличении емкости сосудистого русла вследствие рефлекторных и центрогенных нарушений вазомоторной регуляции, при повышении вязкости крови и наличии других факторов, препятствующих нормальному продвижению крови через капиллярную сеть. Для газового состава крови характерно нормальное напряжение и содержание кислорода в артериальной крови, снижение этих показателей в венозной и высокая артерио-венозная разница по кислороду.

*Тканевая гипоксия (гистотоксическая)* возникает вследствие нарушения способности тканей поглощать кислород из крови или в связи с уменьшением эффективности биологического окисления из-за

резкого уменьшения сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования при угнетении биологического окисления различными ингибиторами, а также в результате нарушения синтеза ферментов или повреждения мембранных структур клетки, например, при отравлении цианидами, барбитуратами, токсинами микробов. При этом напряжение, насыщение и содержание кислорода в артериальной крови может до определенного момента быть нормальными, в то время как в венозной крови эти показатели значительно превышают нормальные величины. Уменьшение артерио-венозной разницы по кислороду характерно для нарушения тканевого дыхания.

*Гипербарическая гипоксия* может возникнуть при лечении кислородом под повышенным давлением. При этом устранение нормальной гипоксической активности периферических хеморецепторов ведет к снижению возбудимости дыхательного центра и угнетению легочной вентиляции. Это в свою очередь ведет к повышению артериального  $pCO_2$ , что вызывает расширение кровеносных сосудов мозга. Гиперкапния же ведет к увеличению минутного объема дыхания и гипервентиляции. В результате  $pCO_2$  в артериальной крови падает, сосуды мозга суживаются и  $pO_2$  в тканях мозга уменьшается. Начальное токсическое действие кислорода на клетку связано с ингибированием дыхательных ферментов, с образованием свободных радикалов и накоплением перекисей липидов, вызывающих повреждение клеточных структур, нарушением цикла трикарбоновых кислот и синтеза высокоэнергетических фосфатных соединений.

*Гипероксическая гипоксия* (в авиации, при кислородотерапии) может быть в виде двух форм кислородного отравления – легочной и судорожной. Патогенез *легочной* формы связывают с исчезновением "опорной" функции инертного газа, токсическим действием кислорода на эндотелий сосудов легких – повышением их проницаемости, вымыванием сурфактанта, спадением альвеол и развитием ателектаза и отека легких. *Судорожная* форма связана с резким возбуждением всех отделов ЦНС (особенно ствола мозга) и нарушением тканевого дыхания.

*Смешанный тип гипоксии* наблюдается весьма часто и представляет сочетание двух или более основных типов гипоксии. Часто гипоксический фактор сам по себе влияет на несколько звеньев физиологических систем транспорта и утилизации кислорода. Угарный газ активно вступает в связь с двухвалентным железом гемоглобина с образованием карбоксигемоглобина и в повышенных концентрациях оказывает непосредственное токсическое действие на клетки, ингибируя цитохромоксидазу; барбитураты подавляют окислительные про-

цессы в тканях и одновременно угнетают дыхательный центр, вызывая гиповентиляцию.

### **Изменения обмена веществ при гипоксии**

Раньше всего при гипоксии происходят нарушения со стороны углеводного и энергетического обмена. Во всех случаях гипоксии первичным сдвигом является дефицит макроэргов. В клетках уменьшается содержание АТФ при одновременном повышении концентрации продуктов его гидролиза – АДФ и АМФ. Усиливаются гликолиз и гликогенолиз, что приводит к нарастанию уровня лактата, падению содержания гликогена. Избыток молочной и других органических кислот способствует развитию метаболического ацидоза. В результате нарушения окисления ацетилкоэнзима А в цикле Кребса развивается гиперкетонемия. Угнетается синтез и усиливается катаболизм белков. Нарушаются процессы мембранного транспорта, возрастает количество внеклеточного калия.

Изменения в клетке при гипоксии происходят в следующей последовательности: недостаток кислорода – снижение уровня АТФ и повышение содержания АДФ и АМФ – стимуляция гликолиза – уменьшение запасов гликогена – временное улучшение энергообеспечения – накопление лактата и других органических кислот – метаболический ацидоз – инаktivация ферментов гликолиза – тяжелый энергодефицит – нарушение мембранного транспорта ионов – набухание митохондрий – деструкция митохондрий, эргастоплазмы, внутриклеточного сетчатого аппарата – жировая декомпозиция клетки – разрушение мембран лизосом – выход гидролитических ферментов – аутолиз и полный распад клетки.

### **Приспособительные и компенсаторные реакции**

При воздействии на организм факторов, вызывающих гипоксию, в нем сразу же включаются механизмы, направленные на сохранение гомеостаза. Различают реакции, направленные на приспособление к относительно кратковременной острой гипоксии (возникают немедленно), и реакции, обеспечивающие приспособление к менее выраженной, но длительно существующей или повторяющейся гипоксии.

*Реакции системы дыхания* на гипоксию проявляются в увеличении альвеолярной вентиляции за счет углубления и учащения дыхательных экскурсий и мобилизации резервных альвеол. Увеличение вентиляции сопровождается усилением легочного кровотока. Компенсаторная гипервентиляция может вызвать гипокапнию, которая в свою

очередь компенсируется обменом ионов между плазмой и эритроцитами, усиленным выведением бикарбонатов и основных фосфатов с мочой. Долговременная адаптация характеризуется стойким увеличением диффузионной поверхности легочных альвеол, более совершенным сопряжением вентиляции и кровотока.

*Реакции системы кровообращения* выражаются учащением сердечных сокращений, увеличением массы циркулирующей крови за счет опорожнения кровяных депо, увеличения венозного возврата, ударного и минутного объема, скорости кровотока и перераспределения крови в пользу мозга и сердца. При адаптации к длительной гипоксии может происходить образование новых капилляров. В связи с гиперфункцией сердца и изменениями нейро-эндокринной регуляции при долговременной адаптации может наступить гипертрофия миокарда, имеющая компенсаторно-приспособительный характер.

*Реакции системы крови* проявляются повышением кислородной емкости крови за счет усиленного вымывания эритроцитов из костного мозга и активации эритропоэза вследствие усиленного образования эритропоэтина. Большое значение имеет способность Hb связывать почти нормальное количество кислорода даже при значительном снижении его парциального давления в альвеолярном воздухе и в крови легочных капилляров. Вместе с тем оксигемоглобин способен отдавать большее количество кислорода даже при умеренном снижении  $pO_2$  в тканевой жидкости. Усилению диссоциации оксигемоглобина способствует ацидоз.

*Тканевые приспособительные механизмы* заключаются в ограничении функциональной активности органов и тканей, непосредственно не участвующих в обеспечении транспорта кислорода; в увеличении сопряжения тканевого дыхания и окислительного фосфорилирования; в усилении анаэробного синтеза АТФ за счет активации гликолиза. При долговременной адаптации увеличивается количество митохондрий на единицу массы клетки.

## **Принципы диагностики**

Диагностика основывается на признаках поражения головного мозга и динамике неврологических расстройств; данных исследования гемодинамики (артериальное давление, электрокардиограмма, сердечный выброс), газообмена, определения кислорода во вдыхаемом воздухе, содержания газов в альвеолах, диффузии газов через мембрану альвеол; определении транспорта кислорода с кровью; определении  $pO_2$  в крови и тканях; определении параметров кислотно-щелочного равновесия, буферных свойств крови, биохимических показателей

(эритропоэтин, молочная кислота и глюкоза крови), содержания эритроцитов и концентрации гемоглобина в крови.

### **Терапия и профилактика**

Поскольку в клинике обычно встречаются смешанные формы гипоксии, лечение ее должно быть комплексным и патогенетически обоснованным.

При многих типах гипоксии – дыхательной, кровяной, циркуляторной – универсальным приемом является гипербарическая оксигенация. Необходимо разорвать порочные круги при ишемии, сердечной недостаточности. Так, при давлении 3 атмосферы в плазме растворяется достаточное количество кислорода (6 объем. %) даже без участия эритроцитов, в ряде случаев бывает необходимо добавить 3–7% CO<sub>2</sub> для стимуляции дыхательного центра, расширения сосудов мозга и сердца, предотвращения гипокпапии.

При циркуляторной гипоксии назначают сердечные и гипертензивные средства, переливание крови.

При гемическом типе переливают кровь или эритромассу, стимулируют эритропоэз, применяют искусственные переносчики кислорода.

Для удаления продуктов метаболизма проводят плазмо- и гемосорбцию, плазмаферез; для борьбы с осмотическим отеком назначают осмотические диуретики; при ишемии – антиоксиданты, стабилизаторы мембран, стероидные гормоны. Показано также введение метиленовой сини, витамина С. Для повышения энергетического снабжения тканей назначают глюкозу.

## **ХІХ. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ КРОВИ ТИПОВЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБЩЕГО ОБЪЕМА КРОВИ И ГЕМАТОКРИТА**

В 1936–1940 гг. Г.Ф. Ланг предложил объединить кровь, регулирующий ее состояние нейрогуморальный аппарат и органы, в которых происходит образование и разрушение клеток – костный мозг, тимус, лимфатические узлы, селезенку и печень, – ввиду тесной их связи под общим понятием **система крови**.

Типовые формы патологии в системе крови условно можно объединить в пять групп.

1. Изменения общего объема крови, соотношения плазмы и форменных элементов крови: гипо- и гиперволемиа, олиго- и полицитемическая нормоволемиа.

2. Изменения количественного и качественного состава эритроцитов: эритроцитозы и анемии.
3. Изменения количественного и качественного состава лейкоцитов: лейкоцитозы, лейкопении, лейкомоидные реакции.
4. Опухолевые заболевания кроветворной системы: лейкозы и лимфомы.
5. Патология тромбоцитарно-сосудистого и коагуляционного гемостаза: геморрагические диатезы и синдромы, тромбофилии, ДВС-синдром.

### **Изменения общего объема, соотношения плазмы и форменных элементов крови**

Общее количество крови у взрослого человека составляет 6–7,5% от массы тела (в среднем около 5 л). При этом 3,5–4 л циркулирует в сосудистом русле (объем циркулирующей крови – ОЦК), а 1,5–2 л депонировано в сосудах органов брюшной полости, легких, подкожной клетчатки и других тканей (депонированная фракция).

С учетом изменения гематокрита, т.е. соотношения объема форменных элементов крови к объему плазмы (в норме у мужчин составляет от 40 до 48%, у женщин – от 36 до 42%) выделяют следующие варианты изменений объема циркулирующей крови:

1) <i>гиповолемия</i> (уменьшение ОЦК) а) <i>олигоцитемическая</i> – мало эритроцитов при хронических постгеморрагических анемиях	2) <i>гиперволемия</i> (увеличение ОЦК) а) <i>олигоцитемическая</i> – много плазмы в период схождения почечных и сердечных отеков	3) <i>нормоволемия</i> (ОЦК в норме) а) <i>олигоцитемическая</i> – мало эритроцитов и много плазмы при гемолитических анемиях
б) <i>полицитемическая</i> – сгущение крови при обезвоживании	б) <i>полицитемическая</i> – эритроцитоз при усилении эритропоэза	б) <i>полицитемическая</i> – эритремия при гипоксиях, эмфиземе, на высокогорье
в) <i>нормоцитемическая</i> – при острой кровопотере	в) <i>нормоцитемическая</i> – при сердечной недостаточности, переливании крови	

**Эритроцитоз** – увеличение содержания эритроцитов в крови. Эритроцитозы могут быть относительные и абсолютные. Относительный эритроцитоз – это повышение количества эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови без увеличения их абсолютной величины в организме при сгущении крови. Абсолютные (истинные) эритроцитозы возникают при повышенной продукции эритроцитов. Выделяют следующие виды абсолютных эритроцитозов.

1. Реактивный эритроцитоз. Возникает как компенсаторная реакция при длительной гипоксии (при хронических заболеваниях лег-

ких, врожденных пороках сердца, сердечной недостаточности, а также у жителей высокогорья).

2. Наследственные эритроцитозы. Развиваются из-за избытка выработки эритропоэтина и протекают относительно доброкачественно.

3. Эритремия (болезнь Вакеза). Возникает при опухолевой трансформации эритроидных клеток, при этом количество эритроцитов увеличивается до  $9 \times 10^{12}/л$ . В качестве дифференциального признака может служить выраженный эритроцитоз при отсутствии повышения уровня эритропоэтина крови.

При гипоксии любого происхождения усиливается продукция эритропоэтина в юстагломерулярном аппарате почек и стимулируется эритропоэз. Точно так же увеличивается эритропоэз при усиленном разрушении эритроцитов (гемолизе), когда продукты распада эритроцитов оказывают непосредственное или опосредованное стимулирующее действие на эритропоэтическую функцию костного мозга. Усиленная продукция эритропоэтина наблюдается при заболевании почек (гидронефроз, поликистоз, гипернефроидный рак), при циррозе печени, язвенной болезни желудка и сопровождается абсолютным эритроцитозом.

**Острая кровопотеря**, т.е. выход значительного количества крови из сосудистого русла как следствие нарушения целостности сосудистой стенки из-за травмы, болезни, при оперативных вмешательствах, является одним из наиболее опасных и часто встречающихся видов гиповолемии. Кровопотеря характеризуется сложным комплексом защитно-приспособительных и патологических реакций организма. Своевременное восполнение объема циркулирующей крови переливанием кровезаменителей или крови приостанавливает дальнейшее развитие процесса.

В патогенезе расстройства функций организма при острой кровопотере ведущими факторами являются следующие: уменьшение объема циркулирующей крови, вследствие этого падение артериального давления, гипоксемия, гипоксия органов и тканей.

Сама кровопотеря является мощным стрессором, активирующим симпатoadреналовую систему и вызывающим ответную реакцию этой системы. Одномоментная острая кровопотеря до 15% ОЦК обычно не вызывает серьезных гемодинамических нарушений, поскольку происходит компенсаторный выброс гормонов в кровь, развивается спазм сосудов с уменьшением емкости сосудистого русла, который вместе с мобилизацией межтканевой жидкости компенсирует уменьшение объема циркулирующей крови. Происходит централизация кро-

вообращения, т.е. улучшенное снабжение кровью жизненно важных органов (мозга, сердца, эндокринных желез) за счет остальных (органов желудочно-кишечного тракта, печени, почек, скелетных мышц, кожи и др.). Благодаря этому организм может самостоятельно справиться с последствиями массивной кровопотери, так как относительно хорошее кровоснабжение жизненно важных органов обеспечивает время, необходимое для мобилизации депонированной крови и тканевой жидкости и в итоге частичного или полного устранения дефицита ОЦК.

При значительной острой кровопотере (более 15% ОЦК) уменьшается венозный приток крови, соответственно уменьшается сердечный выброс и падает артериальное давление, замедляется кровоток. Вследствие уменьшения кровотока развивается системная вазоконстрикция, происходит выброс крови из депо, развивается тахикардия и включаются другие механизмы компенсации гиповолемии, что позволяет поддерживать артериальное давление на достаточном уровне – порядка 90/45 мм рт. ст.

Если кровотечение продолжается, то происходит постепенное истощение адаптационных систем организма и развивается геморрагический шок.

При кровопотере происходит патологическое депонирование крови, выход ее жидкой части из сосудистого русла увеличивает дефицит ОЦК, усиливается гипотензия, которая в свою очередь через барорецепторы активирует симпатoadреналовую систему. Нарастает сужение сосудов, происходит все большая централизация кровообращения и в конечном итоге усиливается патологическое депонирование и дальнейшее нарастание гипоксии ЦНС, падение возбудимости дыхательного и сосудодвигательного центров. При своевременной остановке кровотечения непосредственно после кровопотери восстановление потерянного объема циркулирующей крови происходит за счет активного поступления в сосудистое русло тканевой жидкости. Количество белков плазмы увеличивается за счет мобилизации лимфы. Количество электролитов повышается за счет выделения антидиуретического гормона и альдостерона.

В первые же часы после кровотечения печень активно продуцирует белки, которые поступают в кровоток и повышают онкотическое давление крови. Аутогемодилюция, компенсаторно развивающаяся как механизм защиты против кровопотери, сама по себе приводит к снижению дыхательной емкости крови из-за разбавления эритроцитов плазмой, однако газотранспортная функция крови не страдает при потере и 50 % ОЦК, поскольку даже трети имеющегося в норме гемоглобина достаточ-



но для поддержания нормальной жизнедеятельности органов. Поэтому уменьшение кислородной емкости крови не имеет существенного значения для поддержания парциального давления кислорода. Можно отметить, что острая кровопотеря до 20% ОЦК условно считается легкой, потеря 25–35% ОЦК – средней тяжести и 50% – тяжелой. Исход кровотечения определяется, прежде всего, состоянием реактивности организма, работой адаптационных систем, полом, возрастом пострадавшего, сопутствующими заболеваниями. Острая потеря половины объема циркулирующей крови является смертельной, тогда как медленная потеря такого же количества крови в течение нескольких дней не приведет к летальному исходу, поскольку включаются механизмы адаптации. Острые массивные кровопотери до 50% ОЦК рассматриваются как угрожающие для жизни в связи с возможностью развития геморрагического шока – весьма опасны при этом кровотечения из артерий.

## XX. АНЕМИИ

**Анемии** (от греч. *an* – без, *haima* – кровь) – это состояния, характеризующиеся уменьшением количества эритроцитов или гемоглобина или эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови.

Для выяснения этиологии и патогенеза анемий важное значение имеет количественная и качественная (морфологическая) оценка лабораторных показателей состояния красной крови.

В норме в крови количество эритроцитов у мужчин составляет  $4,0-5,1 \times 10^{12}/л$ , у женщин  $3,7-4,7 \times 10^{12}/л$ ; концентрация гемоглобина у мужчин 132–164 г/л, у женщин 115–145 г/л. Содержание у мужчин Hb 130 г/л и количества эритроцитов  $3,8 \times 10^{12}/л$  и ниже, а у женщин Hb 112 г/л и числа эритроцитов  $3,6 \times 10^{12}/л$  и ниже является признаком анемии.

Соотношение реального количества Hb в 1 эритроците с должной величиной именуется цветовым показателем (ЦП). В идеале у человека содержание Hb должно бы быть 166,4 г/л, эритроцитов –  $5,0 \times 10^{12}/л$ : при делении этих величин количество гемоглобина в 1 эритроците будет 33,3 пг (должная величина). Реально же эти показатели несколько ниже. Например, если содержание Hb - 150 г/л Hb, а эритроцитов –  $5 \times 10^{12}/л$ , то содержание Hb в 1 эритроците будет равно:

$$\frac{150 \text{ г/л}}{5 \times 10^{12}/л} = \frac{150 \times 10^{12} \text{ пг/л}}{5 \times 10^{12}/л} = 30 \text{ пг; при делении } \frac{30 \text{ пг}}{33,3 \text{ пг}} = 0,9$$

30 пг – это вычисленная величина содержания Hb в эритроците в конкретном случае, 33,3 пг – должная величина того же показателя; 0,9 – рассчитанная величина ЦП. Норма цветового показателя 0,85–1,05.

Морфологически эритроцит представляет собой безъядерную клетку, имеющую форму двояковогнутого диска с кольцеобразным утолщением по краям. Окрашивается кислыми красками в розовато-красный цвет (при окраске по Романовскому или другими методами). Нормальная величина колеблется от 7,0 до 8,0 мкм в диаметре. Окраска, величина и форма эритроцитов при патологических состояниях могут изменяться.

Различают две группы качественных изменений эритроцитов: 1) показатели повреждения эритроцитов; 2) показатели степени регенерации эритроидного ростка.

#### *Показатели повреждения эритроцитов*

I. Изменение окраски. Характеризует нарушение содержания Hb. При окраске по Романовскому-Гимзе на предварительно фиксированный метиловым спиртом (3 мин) или смесью Никифорова (15 мин) мазок крови, сделанный на предметном стекле, наносят щелочную краску – азур II и кислую – эозин на 15 мин. Затем краску смывают водой, мазок высушивают и исследуют под микроскопом с иммерсионным увеличением.

Возможны следующие варианты изменений в окраске эритроцитов:

- 1) гипохромия – эритроциты бледные с просветлением в центре (кольцевидные);
- 2) гиперхромия – эритроциты с более интенсивной окраской, центральный просвет уменьшен или отсутствует; гиперхромными бывают мегалоциты (при мегалобластической анемии) и микросфероциты, т.е. имеющие шарообразную форму;
- 3) анизохромия – эритроциты с различной интенсивностью окрашивания разных клеток или участков одной и той же клетки; нередко мишеневидного вида.

II. Изменение размера. Величина клетки может быть 6,9 мкм и меньше (микроциты), либо больше 8 мкм (макроциты). Эритроциты диаметром более 12 мкм называют мегалоцитами, они обнаруживаются при недостатке в организме витамина B<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, при глистных инвазиях. Микроцитоз – преобладание в мазке крови эритроцитов, имеющих малый диаметр, наблюдается при железодефицитных анемиях, наследственном сфероцитозе, талассемиях, отравлениях свинцом. Макроцитоз – присутствие в мазке макроцитов – имеет место при макроцитарной анемии, заболеваниях печени, гипертиреозе, гипо-

витаминах В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, у новорожденных как физиологическая особенность. Кроме того, могут одновременно циркулировать клетки, отличающиеся друг от друга по размерам – анизоцитоз. Он встречается почти при всех анемических состояниях.

III. Изменение формы. Эритроциты могут изменять свою форму, становясь овальными, грушевидными, звездчатыми, зазубренными, серповидными, каплевидными и др. Одновременное нахождение в циркулирующей крови различных по форме клеток называется пойкилоцитозом.

IV. Появление ядерных форм. Появление в периферической крови ядерных форм эритроидных клеток (мегалобластов) наблюдается при В<sub>12</sub>-дефицитной анемии.

V. Патологические включения. Появление в эритроцитах базофильной зернистости, телец Жолли, колец Кабо – характерный признак патологического кроветворения, связанного с дефицитом витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, а также нарушений разрушения эритроцитов после удаления селезенки.

Показатели повреждения эритроцитов в зависимости от нарастания степени тяжести анемии можно распределить в следующем порядке: 1) анизоцитоз; 2) гипохромия; 3) пойкилоцитоз; 4) патологические включения; 5) ядерные формы эритроцитов в периферической крови.

#### *Показатели регенерации эритроидного ростка*

Регенерация клеток эритроидного ряда – это защитно-приспособительная реакция системы эритрона на уровне целого организма, которая возникает при анемиях и осуществляется в форме усиленного воспроизводства в костном мозгу полноценных эритроцитов.

Показателями регенерации являются:

- 1) содержание молодых безъядерных форм эритроцитов в периферической крови – ретикулоцитов (при суправитальной – прижизненной окраске) или полихроматофилов (при обычной окраске);
- 2) состояние эритропоэза в костном мозге по показателям миелограммы, которая является более информативной, однако проводится после исследования периферической крови.

О степени регенерации эритроидного ростка костного мозга можно судить по количеству полихроматофилов и/или ретикулоцитов в костном мозге. Полихроматофилы выявляют на мазках крови, окрашенных по Романовскому. В отличие от зрелых эритроцитов они имеют промежуточную между оксифильной (эозин взаимодействует с гемоглобином) и базофильной (при недостатке гемоглобина) окраску, т.е. полихроматофильную. В связи с трудностью микроскопического

подсчета полихроматофилов из-за множества оттенков для выявления молодых форм эритроцитов часто применяют суправитальную – прижизненную окраску: мазок крови без предварительной фиксации красят щелочными красителями: бриллианткрезиловым синим, азуром-I или II, 1% раствором метиленового синего. Выявляемые при таком способе окраски молодые формы эритроцитов с синеватой зернистостью получили название ретикулоцитов. При нормальном эритропоэзе эритроцит проходит стадию ретикулоцита в костном мозге. Частично ретикулоциты выходят в периферическую кровь. В норме содержание в крови ретикулоцитов и полихроматофилов – 0,5–1,0% от общего количества эритроцитов. Чем больше этих клеток, тем выше степень регенерации эритроцитов в костном мозге, и соответственно отсутствие их говорит о подавлении регенерации.

Более точна и информативна оценка эритропоэза по состоянию костного мозга. При оценке пунктата костного мозга необходимо учитывать следующие показатели.

- Индекс созревания эритробластов. Он отражает соотношение количества гемоглобинсодержащих нормоцитов (в патологических случаях мегалобластов) к количеству всех клеток эритроидного ряда:

$$\frac{\text{полихроматофильные+оксифильные нормоциты}}{\text{эритробласты+пронормоциты+полихроматофильные и оксифильные нормоциты}}$$

В норме этот индекс равен 0,8.

- Лейко-эритробластическое соотношение. У здоровых людей это соотношение

$$\frac{\text{лейкоциты}}{\text{эритроциты}} = 4:1 \text{ или } 3:1.$$

При усилении эритропоэза оно может измениться до 2/1; 1/1; 1/2; 1/3.

- Показатель полноценности эффективного гемопоэза – наличие в костном мозге преимущественно оксифильных нормоцитов (мазок розовый – "красный костный мозг").

- Увеличение ядерных форм эритроцитов. Этот признак является свидетельством усиленного размножения ядерных форм эритроидных клеток (но протоплазма не дозревает), много базофильных нормоцитов – "синий костный мозг".

- Признаки подавления эритропоэза. Они проявляются в отсутствии в костном мозге ядерных форм эритроцитов при наличии одних лейкоцитов (апластическое состояние костного мозга).

Анемии часто являются симптомом какого-то другого забо-

левания, патологического процесса или состояния. Поэтому общепринятой классификации с учетом основного заболевания на сегодняшний день нет. Однако имеются общие признаки, позволяющие дифференцировать анемию по ряду критериев (табл. 8).

Таблица 8

**Алгоритм оценки анемий**

Критерий	Вид анемии	Примечания
Цветовой показатель	Гипохромная	<0,85
	Нормохромная	0,85–1,05
	Гиперхромная	>1,05
Регенераторная способность костного мозга (по количеству ретикулоцитов)	Гиперрегенераторная	>15%
	Регенераторная	5–8%
	Гипорегенераторная	<0,8%
	Арегенераторная	0,1%
	Диспластическая	0% (мегалобластический тип кроветворения)
Величина эритроцитов	Нормоцитарная	7мк
	Микроцитарная	<6,8
	Макроцитарная	>8мк
Тип кроветворения	Нормобластическая	
	Мегалобластическая	
Этиология	Первичные	
	Вторичные	
Патогенез	Постгеморрагическая	
	Гемолитическая	
	Дизэритропоэтическая	

По главному звену патогенеза все виды анемии делятся на три группы. Первую группу составляют *постгеморрагические анемию*, которые возникают вследствие кровопотерь. Различают острые и хронические постгеморрагические анемию.

*Острая постгеморрагическая анемия* возникает после одномоментной, быстрой массивной кровопотери. Различают 3 фазы (или

стадии).

1. Рефлекторная сосудистая фаза. Характеризуется тем, что сразу после кровопотери изменений первоначального состава крови не наблюдается – можно говорить только об уменьшении объема циркулирующей крови. Артериальное давление на этой стадии удерживается за счет рефлекторного спазма сосудов.

2. Гидремическая фаза. Наступает через 2–3 дня, когда количество эритроцитов уменьшается за счет поступления тканевой жидкости в сосуды (относительная эритропения) и усиленноразрушения эритроцитов в клетках системы мононуклеарных фагоцитов (абсолютная эритропения). Объем циркулирующей крови нормализуется за счет поступления тканевой жидкости.

3. Костномозговая фаза. Развивается спустя 4–5 дней после кровопотери, когда усиливается эритропоэз за счет возросшей при гипоксии выработки эритропоэтина. Увеличивается количество полихроматофильных эритроцитов, или ретикулоцитов (ретикулоцитарный криз) до 5–8 %. Выраженность регенерации соответствует уровню регенераторной анемии. Цветовой показатель несколько снижается из-за большого количества незрелых эритроцитов (гипохромия).

*Хронические постгеморрагические анемии* возникают при небольших по объему (столовая ложка), но частых и длительных кровотечениях. Длительное время потеря крови компенсируется усиленным кроветворением (до 3–5 % ретикулоцитов), но затем при истощении костного мозга число ретикулоцитов становится ниже нормы. Основным гематологическим признаком хронической постгеморрагической анемии является выраженная гипохромия эритроцитов и уменьшение их размеров (микроцитоз), что свидетельствует о резком снижении синтеза Hb из-за дефицита железа, белков, витаминов и микроэлементов. Хронические потери крови приводят к истощению депо железа – эти анемии всегда железодефицитные. При угнетении кроветворения эта анемия может быть гипо- и арегенераторной.

Вторую группу составляют *гемолитические анемии*, которые характеризуются резким усилением процессов разрушения эритроцитов. Усиление распада эритроцитов может быть обусловлено, во-первых, как приобретенными, так и наследственными изменениями метаболизма и структуры мембраны, стромы эритроцитов или молекул Hb; во-вторых, повреждающим действием физических, химических, биологических гемолитических факторов на мембрану эритроцитов; в-третьих, замедлением движения эритроцитов в межсинусовых пространствах селезенки, что способствует их разрушению макрофа-

гами. Гемолиз может быть внесосудистым и внутрисосудистым. При внесосудистом гемолизе развивается блокада ретикулоэндотелиальной системы, а при внутрисосудистом – острый синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания. Основные формы гемолитической анемии представлены на рис. 19.

*Наследственные гемолитические анемии* делят на три большие группы: мембранопатии, энзимопатии и гемоглобинопатии.

Мембранопатии характеризуются наследственным дефектом белково-липидной структуры мембран эритроцитов, что приводит к изменению формы и эластичности клеток, их способности деформироваться в узких участках кровотока, в результате чего они разрушаются (например, в синусах селезенки). Примером является наследственный микросфероцитоз или болезнь Минковского-Шоффара, при которой неполноценность эритроцитов обусловлена недостаточностью синтеза АТФ, необходимого для поддержания двояковогнутой формы эритроцитов. При снижении содержания АТФ ниже 10 % от нормы эритроциты теряют ионы калия, в них поступает избыточное количество ионов натрия и воды, эритроциты изменяют свою форму и превращаются в сфероциты. Кроме того, понижается их осмотическая резистентность, что связано с нарушением взаимодействия  $\beta$ -субъединицы мембранного белка цитоскелета эритроцитов с белком анкирином R, которое необходимо для стабилизации мембран эритроцитов, падением количества фосфолипидов и холестерина. Продолжительность жизни эритроцитов сокращается до 2–3 недель (в норме она составляет 120 дней).

Селезенка при этой анемии увеличена у всех больных, а печень – у половины пациентов.

Картина крови характеризуется усиленной регенерацией эритроцитарного роста. При частых гемолитических кризисах может быть гиперрегенераторная анемия. В мазке крови наряду с регенеративными формами (высокий ретикулоцитоз – до 50–60 %, полихроматофилия, ядерные формы эритроцитов) находятся дегенеративно измененные эритроциты малого размера – меньше 6 мкм (микросфероциты). Костный мозг в связи с ускоренным созреванием красный.

Патогенетическая терапия – спленэктомия, которая направлена на предотвращение секвестрации и разрушения эритроцитов в селезенке и увеличение продолжительности их жизни.

Энзимопатии обусловлены наследственным дефицитом ряда ферментов эритроцитов. В настоящее время известно более 20 различных реакций в обмене эритроцитов, блокада которых вызывает преждевременный их гемолиз. К ним относятся прежде всего реакции пен-

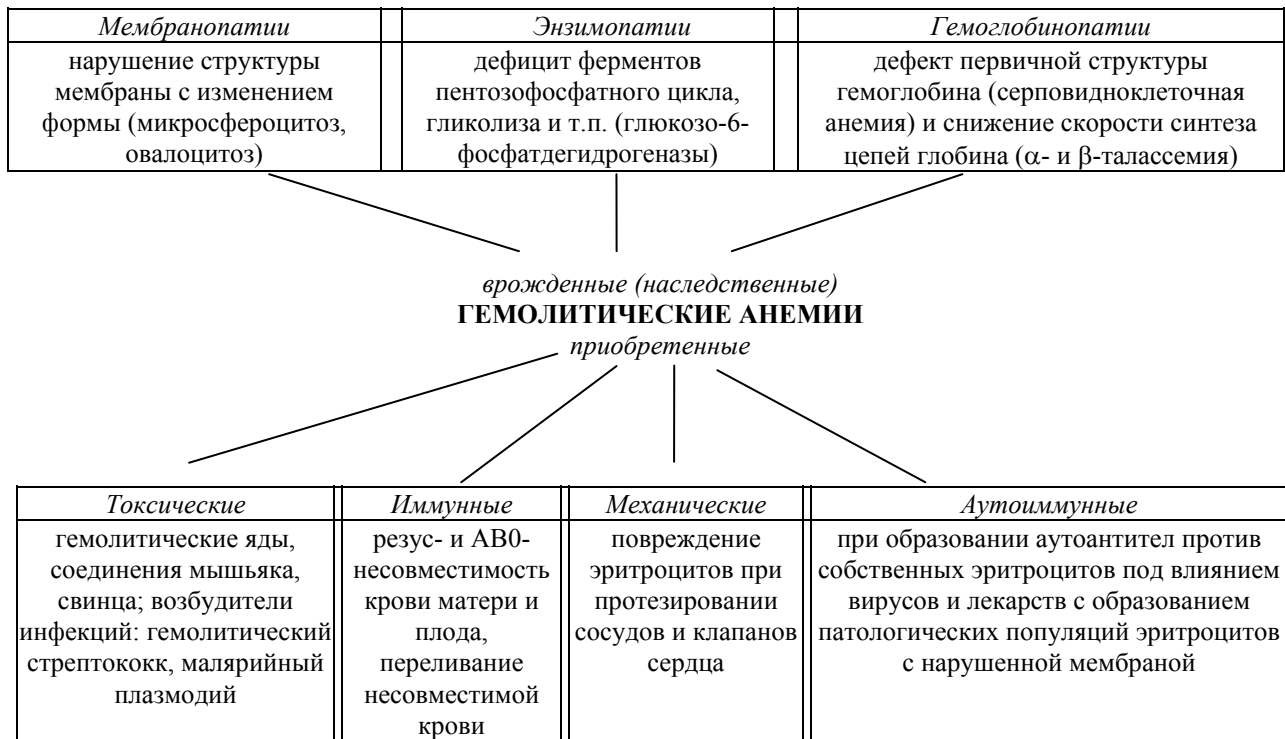


Рис. 19. Основные формы гемолитических анемий



тозофосфатного цикла, гликолиза, метаболических путей, связанных с восстановлением и окислением глутатиона, и др. Все метаболические процессы в эритроците находятся во взаимосвязи и взаимозависимости, и нередко блокада какого-либо одного звена приводит к нарушению жизненно важных функций клетки в связи с энергетическим дефицитом, ионным дисбалансом, нарушением окислительно-восстановительных процессов. Биохимические сдвиги, вызванные недостаточной активностью того или иного фермента, приводят к общему результату – понижают жизнеспособность эритроцитов, увеличивают их уязвимость к воздействию различных неблагоприятных факторов, что проявляется в виде хронического или эпизодического гемолиза. К генетическим дефектам ферментов гликолиза относятся дефицит гексокиназы, фосфофруктокиназы, пируваткиназы, 2,3-дифосфатглицеромутазы, 3-фосфоглицераткиназы. Реакции гликолиза являются основным путем синтеза АТФ из АДФ в эритроцитах. Недостаток АТФ приводит к нарушению трансмембранного переноса ионов, в связи с чем развивается их дисбаланс, сопровождающийся гипергидратацией и набуханием эритроцитов, увеличением их размера. Помимо этого нарушаются пластические процессы с участием АТФ. Дефекты ферментов системы глутатиона (глутатионредуктазы, глутатионпероксидазы, глюконатсинтетазы) приводят к активации перекисного окисления мембранных липидов, нарушению целостности мембран и процессов мембранного транспорта. Эти формы патологии встречаются сравнительно редко. Наиболее частая энзимопатия эритроцитов – дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). По данным ВОЗ, во всем мире насчитывается не менее 100 млн. человек с дефицитом этого фермента. Описано около 90 различных мутантных форм Г-6-ФД, две из которых являются основными: африканская форма дефицита – А и средиземноморская – В. Наиболее часто последняя форма встречается у жителей средиземноморских стран – Греции, Италии и др. В СНГ она выявляется у азербайджанцев, таджиков, грузин. Она сопровождается не только снижением активности Г-6-ФД, как это имеет место при африканской форме, но и уменьшением количества фермента в эритроцитах. Для объяснения региональности существует "малярийная" гипотеза. Эритроцит с дефицитом Г-6-ФД не может противостоять паразиту и сразу распадается в системе мононуклеарных фагоцитов, где плазмодий и погибает. Кроме того, для развития плазмодия необходим восстановленный глутатион, количество которого в клетках с дефицитом Г-6-ФД снижено. В то же время повышение количества окисленного глутатиона тормозит синтез белка у паразита. Это приводит к тому, что в ареале распространения маля-

рии чаще погибают люди с нормальным содержанием Г-6-ФД, а с дефицитом этого фермента выживают. Структурный ген и ген-регулятор, ответственные за синтез Г-6-ФД, располагаются в X-хромосоме, поэтому наследование дефицита активности этого фермента в эритроцитах всегда сцеплено с X-хромосомой. Дефицит Г-6-ФД, как правило, без специальной провокации не проявляется. Гемолитический криз развивается после приема лекарств: противомалярийных препаратов, сульфаниламидов, производных изоникотиновой кислоты, аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов, а также на фоне инфекций, вызванных вирусами гриппа и гепатита. Патология проявляется на 4-й, а чаще на 5-й день после приема лекарства и характеризуется желтушностью, иногда увеличением печени и селезенки.

Гемоглинопатии характеризуются мутацией генов, кодирующих цепи гемоглобина (качественные гемоглинопатии), либо снижением скорости синтеза одной из нормальных цепей гемоглобина (количественные гемоглинопатии).

При качественной гемоглинопатии чаще всего происходит замещение глутаминовой кислоты в  $\beta$ -цепи. Например, когда это касается ее замены в 6-м положении от N-конца на валин, то образуется гемоглибин-S (HbS), на лизин - HbC, замена той же аминокислоты в 121-м положении на глицин приводит к образованию HbD, а в 26-м на лизин - HbE. Наиболее изучена гемоглинопатия S или серповидноклеточная анемия. Замена глутаминовой кислоты на гидрофобную аминокислоту валин приводит к изменению суммарного заряда молекулы, уменьшению растворимости восстановленного гемоглобина в 50 раз по сравнению с нормой. При этом образуются полукристаллические овальные тактоиды, изменяющие форму эритроцитов с двояковогнутого диска на серповидную. Это приводит к повышению вязкости крови, уменьшению скорости кровотока, капиллярному стазу. Стаз приводит к гипоксемии, в результате чего увеличивается концентрация восстановленного гемоглобина и нарастает образование серповидных эритроцитов. Вследствие нарушения обменных процессов в эритроцитах происходит уменьшение прочности их мембраны и развивается гемолиз. Для диагностики этой анемии используется проба со жгутом, основанная на увеличении образования серповидных эритроцитов при снижении парциального давления кислорода. На основание пальца накладывают жгут на 5 мин, что приводит к увеличению числа серповидных эритроцитов. Для серповидно-клеточной анемии характерны гемолитические кризы и болезненная припухлость конечностей. Характерен и внешний вид больных: астеническое телосложение, увели-

чение размера живота в результате спленомегалии, наличие язв нижних и верхних конечностей. В крови определяется норма- или гипохромная анемия с уровнем гемоглобина 50–60 г/л и содержанием эритроцитов в пределах  $1,5\text{--}2 \times 10^{12}/\text{л}$ , анизоцитоз, пойкилоцитоз, ретикулоцитоз (до 20–30%), повышение уровня непрямого билирубина сыворотки. Типичны укорочение продолжительности жизни эритроцитов и эритроидная гиперплазия костного мозга.

При количественной гемоглобинопатии наблюдается снижение скорости синтеза  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -цепи нормального гемоглобина  $A_1$  и в зависимости от этого различают  $\alpha$ -,  $\beta$ - или  $\gamma$ -талассемию. Это может быть следствием различных причин: во-первых, "немой" мутации в молекуле ДНК, не приводящей к нарушению структуры полипептидных цепей; во-вторых, мутации гена-регулятора скорости синтеза цепей глобина; в-третьих, дефектов транспортной РНК. Чаще встречается  $\beta$ -талассемия, которая относится к наследственным гомозиготным заболеваниям, связанным с дефектом кодоминантного аутосомного гена. Недостаточный синтез  $\beta$ -цепей при сохранении продукции  $\alpha$ -цепей приводит к избыточному образованию последних, которые являются менее стабильными по сравнению с тетрамером ( $\alpha_2\beta_2$ ), они легко связываются с SH-группами клеточной мембраны, повреждают ее, что, в свою очередь, приводит к повышенному гемолизу эритроцитов.

При гомозиготном носительстве наблюдается тяжелая прогрессирующая гемолитическая анемия, проявляющаяся к концу первого года жизни, что приводит к отставанию в физическом и психическом развитии. Характерен внешний вид больного: во-первых, "монголоидный тип" лица; во-вторых, бледность и желтушность кожных покровов и слизистых; в-третьих, язвы на нижних конечностях. В крови наблюдается гипохромная анемия с концентрацией гемоглобина 30–50 г/л и содержанием эритроцитов  $1\text{--}2 \times 10^{12}/\text{л}$ , анизоцитоз (микро- и макроциты), пойкилоцитоз. В значительном количестве присутствуют мишеневидные эритроциты, имеются базофильно-пунктированные эритроциты, значительное количество нормоцитов, ретикулоцитов (5–10%). Выделяют короткоживущие и долгоживущие (нормально живущие) эритроциты. Количество лейкоцитов увеличено, число тромбоцитов в пределах нормы. Содержание железа в крови и депо повышено. В случае отложения железа в миокарде развиваются аритмии, а в дальнейшем и сердечная недостаточность. При отложении железа в печени развивается ее цирроз, а в поджелудочной железе – сахарный диабет. В костном мозге отмечается эритроидная гиперплазия с увели-

чением базофильных нормоцитов.

*Приобретенные гемолитические анемии* обусловлены преимущественно внутрисосудистым гемолизом эритроцитов вследствие повреждения их мембраны разными агентами. Костный мозг в данном случае продуцирует вполне нормальные клетки. Выделяют токсические, иммунные, механические и аутоиммунные анемии (см. рис. 19). К наиболее распространенным относятся иммунные и аутоиммунные приобретенные гемолитические анемии.

Приобретенная изоиммунная гемолитическая анемия развивается при несовместимости крови матери и плода по резус-фактору, системе АВ0.

Выделяют три клинические формы, которые по степени тяжести распределяют в следующем порядке:

- а) врожденная анемия новорожденных – анемическая форма,
- б) желтуха новорожденных – желтушная форма,
- в) врожденная водянка – отечная форма.

Резус-конфликт наблюдается у 2–3 из 1000 новорожденных, а конфликт по системе АВ0 у 5–6 из 1000.

Патогенез. В случае когда плод содержит эритроциты с резус-фактором, наследуемым от отца, а мать резус-отрицательна, в ее организме против резус-антигена начинают вырабатываться антитела, которые, попав в организм плода, вызывают гемолиз эритроцитов. При первой беременности иммунизация матери возможна, но эта беременность может протекать безопасно. Последующие беременности протекают под угрозой развития вторичного иммунного ответа, когда появляются антитела класса IgG, которые могут попадать в организм плода через плацентарный барьер (антитела других классов через этот барьер не проходят). Проникая в кровь плода, они разрушают его резус-положительные эритроциты. При этом картина крови нестабильна. Очень большое количество билирубина в крови плода приводит к его отложению в ядрах нервных клеток головного мозга с последующим их повреждением.

Анемическая форма проявляется выраженной общей бледностью покровов новорожденного. При патоморфологическом исследовании выявляются малокровие внутренних органов, умеренный эритробластоз в печени и селезенке; изменения головного мозга менее выражены, чем при других формах.

Желтушная форма проявляется желтухой кожных и слизистых покровов плода. Количество непрямого билирубина в сыворотке крови достигает 342–684 мкмоль/л. При патоморфологическом исследовании отмечается желтушность подкожно-жирового слоя и интимы

крупных сосудов. Ядра нервных клеток головного мозга прокрашены в охряно-желтый цвет. Тяжесть поражения усугубляется гипоксией из-за поврежденных мелких сосудов.

Отечная форма характеризуется общими выраженными отеками; кожа плода бледная, полупрозрачная. При патоморфологическом исследовании выявляются транссудат в полостях тела; значительное увеличение сердца, печени, селезенки; полнокровие почек. Мягкая мозговая оболочка и ткань мозга отечны и полнокровны.

Аналогично, но менее выражено протекает гемолитическая желтуха при несовместимости по системе АВ0 групп крови матери и плода.

Профилактикой изоиммунной гемолитической анемии новорожденных является обменное переливание крови отца или введение матери антирезусных антител (для предупреждения развития иммунного ответа против резус-антигена).

Приобретенные аутоиммунные гемолитические анемии характеризуются появлением антиэритроцитарных аутоантител. Образование последних происходит в случае изменения антигенной структуры эритроцитов под влиянием различных повреждающих факторов (переохлаждение, ожоги, инфекции, действие лекарственных препаратов) либо в случае дефектов (в том числе врожденных) самой иммунной системы, в результате чего ненормальные мутантные клоны лимфоидных клеток синтезируют антитела против эритроцитов собственного организма. Гемолиз эритроцитов происходит внутри сосудов с образованием непрямого билирубина. Развивается желтуха. Цветовой показатель может быть в норме или повышен. Размер эритроцитов – нормоциты и умеренный макроцитоз, пойкилоцитоз. Повышена регенерация эритроидного ростка, гипер- или нормохромия. Лечение этого процесса – подавление иммунного ответа гормонами и иммунодепрессантами.

Классической экспериментальной моделью аутоиммунной гемолитической анемии, связанной с врожденным дефектом иммунной системы, является анемия у новозеландских черных мышей линии NZB (англ. New Zealand black). Аутоантитела против собственных эритроцитов выявляются у мышей в трехмесячном возрасте, одновременно развивается аутоиммунная гемолитическая анемия, которая с возрастом прогрессирует и приводит животных к гибели.

Общие особенности изменения картины крови при приобретенных гемолитических анемиях заключаются в следующем. По типу кроветворения анемия является нормобластической, по регенераторной способности костного мозга – регенераторной, по цветовому пока-

затело – нормо- или гиперхромной. Степень уменьшения количества эритроцитов и гемоглобина зависит от интенсивности гемолиза. В мазке крови обнаруживаются клетки физиологической регенерации и дегенеративно измененные эритроциты (пойкилоцитоз, анизоцитоз). Появление большого количества эритробластов и нормобластов характерно для гемолитической болезни новорожденных.

Третью группу составляют *дизэритропоэтические анемии*, которые возникают вследствие нарушения кровообразования.

Первую подгруппу составляют гипо- и апластические анемии, являющиеся следствием нарушения эритропоэза в связи с преимущественным повреждением стволовых кроветворных клеток, частично детерминированной плюрипотентной клетки (КОЕ-ГЭММ) или ее ранних потомков – клеток-предшественников эритропоэза, а также клеток кроветворного микроокружения. Апластическая анемия может быть результатом прямого повреждающего действия на эритроидные клетки и их клетки-предшественники химических и лекарственных веществ (бензола, паров ртути, красителей, сульфаниламидов, антибиотиков, цитостатических препаратов и др.), ионизирующей радиации, некоторых микробных токсинов и др. К гипоплазии эритроидного ростка может привести поражение гемопоэзинуцирующего микроокружения. Классической экспериментальной моделью этой формы патологии является "стальная анемия" у мышей с генотипом Sl/Sl<sup>d</sup>.

Вторую подгруппу дизэритропоэтических анемий составляют дефицитные анемии, возникающие в результате недостатка веществ, необходимых для осуществления нормального эритропоэза: микроэлементов (железо, кобальт), витаминов (В<sub>12</sub>, фолиевая кислота, В<sub>2</sub>, В<sub>6</sub>).

*Железодефицитная анемия* (сидеропеническая) – это анемия, вызванная недостатком железа в организме в результате нарушения баланса между его поступлением, потреблением и потерей. Это самый распространенный вид анемии (80–90% всех анемий). Такая анемия может возникнуть вследствие следующих причин.

1. Недостаточность поступления железа с пищей.
2. Нарушение всасывания железа в желудочно-кишечном тракте при его поражении.
3. Врожденное отсутствие трансферрина (атрансферринемии) – эта патология развивается на фоне общего тканевого сидероза (насыщения тканей железом).
4. Усиление эритропоэза (при повышенной потребности костного мозга в железе).
5. При кровопотерях (при повышенной потере организмом

железа), особенно хронических.

6. При усиленном росте организма.

В результате вышеперечисленных причин нарушается синтез гемоглобина и образование эритроцитов. При этом увеличивается величина неэффективного эритропоэза. Внутрикостномозговой гемолиз может достигать эритроидной продукции. Недостаток железа в организме проявляется исчезновением гемосидерина в клетках печени и селезенки, снижением количества сидеробластов и сидероцитов в костном мозге. В крови уменьшается содержание сывороточного железа и степень насыщения им трансферрина (белка-переносчика железа), что ведет к снижению транспорта железа в костный мозг. Нарушается включение железа в эритроидные клетки, при этом снижается синтез гема и глобина, уменьшается активность некоторых ферментов в эритроцитах, что вызывает повышение их чувствительности к окислителям (так как неполноценность ферментативных процессов ведет к неустойчивости клеточных мембран); эритроциты подвергаются гемолизу под действием окислителей и продолжительность их жизни уменьшается.

Картина крови. Железодефицитная анемия – это нормобластическая, гипохромная анемия (из-за недостаточной гемоглобинизации). В мазке крови наблюдается анизоцитоз (микроцитоз), пойкилоцитоз, шизоцитоз – обломки эритроцитов. Количество ретикулоцитов зависит от регенераторной способности костного мозга (анемия сначала регенераторная, а затем гипорегенераторная). Терапия направлена на лечение того заболевания, которое привело к развитию анемии, а также проводится заместительная терапия препаратами железа.

*Железорефрактерная анемия* (рефрактерный – невосприимчивый) – сидероахрестическая, сидеробластическая, железонасыщенная – обширная группа анемических состояний с высоким содержанием сывороточного железа, костномозговым сидеробластомом (отложение органических и неорганических соединений железа) и рефрактерностью к лечению железом. Такие анемии могут быть наследственными и приобретенными. Этиология и патогенез их связаны с нарушением активности ферментных систем, участвующих в биосинтезе гема. Наследственные анемии встречаются почти исключительно у мальчиков и молодых мужчин; приобретенные первичные формы – чаще у пожилых лиц обоего пола, а вторичные – в любом возрасте.

Картина крови: выраженная анемия (возможно снижение гемоглобина до 30 г/л, эритроцитов до  $1 \times 10^{12}/л$ ). Процент ретикулоцитов в пределах нормы. Величина эритроцитов в норме или несколько повышена за счет макроцитов. Нередко отмечается клеточный димор-

физм с наличием двух популяций эритроцитов: гипохромно-микроцитарной и нормохромно-макроцитарной. Лечение и прогноз зависит от формы анемии.

*В<sub>12</sub>-фолиеводефицитные анемии* – это анемии, связанные с нарушением синтеза нуклеиновых кислот и гема, заменой нормобластического типа кроветворения мегалобластическим из-за недостатка в организме витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты. Недостаток витамина В<sub>12</sub> чаще всего связан с нарушением образования внутреннего фактора Кастла при заболеваниях желудка, важной причиной гипо- и авитаминозов В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты является также глистная инвазия лентецом широким. Общность патогенеза анемии при недостатке этих витаминов связана с тем, что образующиеся из них коферменты участвуют в общих метаболических путях, связанных с переносом и присоединением одноуглеродных фрагментов (метильные, оксиметильные и формильные группы). Эти реакции необходимы для синтеза нуклеотидов и гема.

В патогенезе В<sub>12</sub>-фолиеводефицитной анемии различают 3 основные ветви:

1) нарушение костномозгового кроветворения, сопровождающееся развитием перциозной мегалобластической анемии;

2) нарушение миелинизации нервных волокон, приводящее к расстройствам чувствительности (парестезии), а в тяжелых случаях – к патологии спинного и головного мозга вследствие демиелинизации;

3) повреждение слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, что проявляется развитием глоссита (воспаление слизистой языка с нарушением образования сосочков) и нарушением пристеночного пищеварения.

Дефицит витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, участвующих в образовании тимина, входящего в состав ДНК, снижает скорость ее образования. Нарушение клеточного деления приводит к угнетению пролиферации как эритроидных клеток, так и клеток слизистой желудочно-кишечного тракта. Нарушение синтеза нуклеиновых кислот и гема приводит к формированию крупных эритроидных клеток крови: мегалоцитов, мегалобластов. В мегалоцитах присутствуют патологические включения (тельца Жолли, кольца Кабо). Наличие большого количества мегалобластов и мегалоцитов, насыщенных гемоглобином, обуславливает гиперхромия (цветовой показатель более 1,5). Отражением нарушения эритропоэза является:

1) увеличение неэффективного эритропоэза (большое количество клеток разрушается в костном мозге, не выходя в кровь);

2) сокращение продолжительности жизни эритроцитов;



3) повышение гемолитических свойств плазмы (плазма больных может вызывать гемолиз эритроцитов здорового человека);

4) нарушение нормальной дифференцировки эритроидных клеток и их конечного превращения в эритроциты (своеобразная "дистрофия" красных клеток).

Картина крови. В<sub>12</sub>-фолиеводефицитная анемия – это анемия мегалобластическая, гиперхромная (цветовой показатель увеличивается до 1,4-1,8), диспластическая, макроцитарная. В мазке крови появляются мегалобласты – клетки патологической регенерации костного мозга и мегалоциты – крупные клетки с базофильной, полихроматофильной или оксифильной цитоплазмой, для которых характерна ранняя гемоглобинизация. В крови встречается много дегенеративно измененных эритроцитов: пойкилоцитоз, анизоцитоз с микроцитозом, гиперхромные эритроциты, мегалоциты с патологическими включениями. Уменьшается количество клеток физиологической регенерации (ретикулоциты, полихроматофилы), так как в костном мозге наблюдается раздражение эритроидного ростка с преобладанием мегалобластического типа кроветворения над нормобластическим. Наблюдается тромбоцитопения и лейкопения с атипическими клетками. Концентрация гемоглобина может резко уменьшаться до 13,3 г/л, а количество эритроцитов – до  $0,14 \times 10^{12}/л$ .

В костном мозге нарушается отношение лейко/эритро (вместо 3:1–4:1 становится 1:2–1:3, т.е. наблюдается абсолютное преобладание эритроидного ростка).

Терапия состоит в парентеральном введении витамина В<sub>12</sub> и фолиевой кислоты, а также лечении основного заболевания, приведшего к гипо- и авитаминозу.

## **XXI. ЛЕЙКОЦИТОЗЫ И ЛЕЙКОПЕНИИ**

Система белой крови принципиально отличается от системы красной крови. Если эритроциты являются клетками крови, где они проводят большую часть своей жизни и выполняют все свои функции, то лейкоциты – это тканевые клетки. Специальными цитоморфологическими исследованиями различных органов и тканей было доказано, что количество гранулоцитов в тканях в десятки и сотни раз превышает их количество в циркулирующей крови. Таким образом, гранулоциты по своей функциональной деятельности являются не клетками крови, а клетками тканей и принадлежностью к клеткам крови обязаны только происхождением. Периферическую кровь рассматривают в качестве транс-

портера их к органам и тканям. Жизнь гранулоцитов составляет 6–12 суток, при этом время их нахождения в циркулирующей крови не превышает 2–3 ч. Гранулоциты крови делятся на два пула: пул циркулирующих и пул маргинальных гранулоцитов. Органы, имеющие выраженную сосудистую сеть, могут выполнять функцию депонирования лейкоцитов. Основным органом, депонирующим эти клетки, являются легкие, они же служат и основным органом, разрушающим лейкоциты.

Количественный и качественный состав лейкоцитов крови является своего рода зеркалом гомеостаза, по которому можно определить характер процесса, лежащего в основе болезни, его тяжесть, прогноз и эффективность проводимой терапии, поэтому его изучение важно в современной патологии.

Лейкоциты весьма динамичны, они быстро реагируют на изменение внутренней среды организма, показатели их состава информативны, определяются просто, поэтому исследование лейкоцитов обязательно в динамике болезни. Однако бывает немало ошибок в трактовке их изменений.

В норме в 1 мкл крови количество лейкоцитов колеблется от 4000 до 9000, хотя этот показатель весьма условен, так как для каждого организма существует своя индивидуальная норма, определить которую можно лишь при многократном исследовании в периоды полного здоровья.

При нарушении гомеостаза происходят изменения, которые можно обнаружить, оценивая следующие показатели.

1. Общее число лейкоцитов. Оно может быть выше (лейкоцитоз) или ниже (лейкопения) нормы.
2. Лейкоцитарная формула или лейкограмма. Она показывает соотношение между различными клетками белого ряда в периферической крови (табл. 9) и выражается либо в абсолютных цифрах (что более правильно), либо в процентах (чем чаще пользуются в клинике).
3. Наличие патологических форм лейкоцитов.

*Количественные изменения числа лейкоцитов.* Выделяют относительные (процентное соотношение) и абсолютные лейкоцитозы и лейкопении. Повышенное содержание в процентах любого вида лейкоцитов, например лимфоцитов, – это относительный лимфоцитоз, увеличение абсолютного их содержания – абсолютный лимфоцитоз.

Снижение содержания в процентах любого вида лейкоцитов, например тех же лимфоцитов, является относительной лимфопенией, а снижение в абсолютных цифрах – абсолютной лимфопенией. Например, при общем количестве лейкоцитов 20000 в 1 мкл крови и относи-

**Показатели лейкоформулы периферической крови человека в норме**

Виды лейкоцитов	Относительные величины, %		Абсолютные величины, на 1 мкл крови	
	min	max	min	max
Базофилы	0	1	0	90
Эозинофилы	3	5	120	450
Нейтрофилы юные	0	1	0	90
палочкоядерные	2	4	20	360
сегментоядерные	50	70	2000	6300
Лимфоциты	20	40	800	3600
Моноциты	4	8	160	720

тельном числе лимфоцитов 50%, абсолютное количество последних составляет 10000, т.е. в данном случае это и относительный, и абсолютный лимфоцитоз. При общем количестве лейкоцитов 2000 в 1 мкл те же 50 % лимфоцитов соответствуют 1000, в данном случае имеет место общая лейкопения и только относительный лимфоцитоз.

*Качественные изменения лейкоцитов* характеризуются признаками дегенерации и сдвига ядра.

Выделяют следующие *признаки дегенерации*.

1. Крупная токсогенная базофильная зернистость, связанная с коагуляцией белков цитоплазмы токсинами микробов.

2. Вакуолизация цитоплазмы и ядра.

3. Исчезновение обычной зернистости в гранулоцитах, когда лейкоциты продуцируются токсически пораженным костным мозгом.

4. Появление в цитоплазме телец Князькова-Деле – остатков базофильной молодой цитоплазмы в протоплазме незрелых лейкоцитов в виде голубой ваты (чаще встречается у детей).

5. Гиперсегментация ядра: у сегментоядерного нейтрофила появляется от 5 до 20 сегментов (в норме 2–3).

6. Анизоцитоз лейкоцитов: в крови появляются макрополициты на стадии юных и палочкоядерных нейтрофилов.

7. Кариопикноз и кариорексис: уплотнение (пикноз) хроматина ядра и распад (рексис) ядра на отдельные, не связанные между собой пикнотические части.

*Сдвиг ядра нейтрофилов.* Характеризует процессы созревания нейтрофилов в костном мозге и их выхода в циркуляцию. На любое патогенное воздействие первыми реагируют нейтрофилы, оценка их реакции очень важна для прогноза болезни. Различают сдвиг ядра нейтрофилов влево и вправо (табл. 10). При сдвиге влево основную массу нейтрофилов составляют молодые клетки от миелоцитов до сегментоядерных, при сдвиге вправо молодые формы нейтрофилов исчезают. Для количественной оценки используется ядерный индекс нейтрофилов. Он равен отношению относительного количества молодых форм нейтрофилов (суммы юных, палочкоядерных и миелоцитов) к зрелым. В норме индекс составляет 0,06–0,08. При увеличении этого показателя до 0,5–1,0 говорят о сдвиге влево. Если он осуществляется за счет увеличения числителя (молодых форм), то речь идет о повышении регенерации – регенераторный сдвиг влево, а если за счет уменьшения знаменателя (сегментоядерных) при появлении измененных форм клеток, то это дегенеративный сдвиг влево. Наоборот, снижение индекса (т.е. преобладание зрелых форм) получило название сдвига вправо.

Таблица 10

**Характеристика сдвига ядра нейтрофилов**

Количество лейкоцитов	Миелоциты	Юные	Палочкоядерные	Сегментоядерные	Вид сдвига
4000 – 9000	–	0–1	2–4	50 –70	Норма, отсутствие сдвига
15000	–	0	3	59	Гипорегенеративный влево
18000	–	3	7	58	Регенеративный влево
23000	2	4	8	51	Гиперрегенеративный влево
2000	–	–	12	19	Дегенеративный влево
1000	–	–	–	21	Дегенеративный вправо

Степень сдвига ядра соответствует тяжести процесса, например, индекс менее 0,25 свидетельствует о легком течении заболевания, более 0,3–0,5 – о среднем, более 1,0 – о тяжелом.

**Лейкоцитоз** – это не самостоятельное заболевание, а реакция кроветворной системы на различные этиологические факторы, он имеет защитно-приспособительное значение, его уровень соответствует степени повреждения, носит временный характер и исчезает вместе с причинами, которые его вызвали. Различают физиологические лейкоцитозы и лейкоцитозы при патологических состояниях.

К физиологическим лейкоцитозам относятся алиментарные, т.е. пищеварительные (через 2–3 ч после приема пищи), миогенные (при интенсивной мышечной работе), эмоциональные, лейкоцитоз новорожденных (первые двое суток жизни), беременных (развивающийся во второй половине беременности) и рожениц (на второй неделе после родов). Кратковременный физиологический лейкоцитоз связан с изменением соотношения пулов циркулирующих и маргинальных (краевых) лейкоцитов, которые в норме соотносятся один к одному. Он носит перераспределительный характер, не связан с активацией костномозгового кроветворения, и его развитие зависит от действия катехоламинов и других факторов нейрогуморальной регуляции. В этом случае говорят о *перераспределительном лейкоцитозе*. Если число лейкоцитов в периферической крови увеличено главным образом за счет костномозговой продукции, говорят об *истинном лейкоцитозе*.

Лейкоцитозы при патологических состояниях встречаются чаще. Их причины – острое повреждение тканей: острые воспалительные процессы, острые инфекции, аллергическое повреждение тканей, некроз, воздействие экзо- и эндотоксинов, шок, послеоперационные состояния, острая кровопотеря, острый гемолиз. В этих случаях лейкоцитоз является реактивным, выступает как защитное приспособление, и его уровень соответствует степени повреждения.

О патологическом лейкоцитозе можно говорить лишь тогда, когда в ответ на раздражитель организм отвечает сверхбольшим увеличением числа лейкоцитов в периферической крови. Такое состояние может наблюдаться при так называемых лейкомоидных реакциях. Так как лейкоциты представляют собой весьма неоднородную популяцию, то увеличение их количества в крови может быть связано с различными клетками. В частности, лейкоцитоз при инфекциях, гнойных заболеваниях определяется нейтрофилами, при аллергических и паразитарных – эозинофилами, а при хронических инфекциях, таких как туберкулез – лимфоцитами, при протозойных же заболеваниях (инфекционный мононуклеоз, малярия) – моноцитами.

В патогенезе лейкоцитозов при патологических состояниях выделяют несколько моментов:

- 1) непосредственную стимуляцию костного мозга токсинами;
- 2) стимуляцию костного мозга гормонами стресса, положительное миелотропное действие адренокортикотропного гормона;
- 3) действие цитокинов, регулирующих гранулоцито- и моноцитопоз гранулоцитарномоноцитарного, гранулоцитарного и моноцитарного колониестимулирующих факторов (GM-CSF, G-CSF и M-CSF), IL-3;
- 4) действие других провоспалительных цитокинов (IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-6, IL-8,  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ - и  $\delta$ -хемокинов).

*Парциальные лейкоцитозы* – это увеличение количества определенного вида лейкоцитов в периферической крови. Так, повышение содержания нейтрофилов выше нормы называется *нейтрофильным лейкоцитозом*. Он развивается в начале различных инфекций и воспалительных заболеваний бактериальной и небактериальной природы, при интоксикациях экзогенного и эндогенного происхождения, при кислородном голодании, после значительных кровопотерь, при остром гемолизе, травмах и стрессах и часто обусловлен увеличенной продукцией или выходом лейкоцитов из костного мозга в кровь. Происходит увеличение абсолютного количества нейтрофильных лейкоцитов в сосудистом русле, т.е. развивается истинный нейтрофильный лейкоцитоз. Он сопровождается сдвигом влево в лейкоцитарной формуле и сочетается с морфологическими и функциональными изменениями нейтрофилов. В миелограмме выявляется увеличение процента нейтрофильных элементов (при перераспределительном лейкоцитозе лейкоцитарная формула и миелограмма обычно не изменены, функциональные свойства нейтрофилов не нарушены). Нейтрофилы обеспечивают защитные реакции при инфекции (фагоцитоз), противоопухолевую защиту, участвуют в реакции отторжения трансплантата, в регуляции гомеостаза.

*Эозинофилия* – увеличение числа эозинофилов выше 450 в 1 мкл крови. Количество эозинофилов увеличивается при большинстве аллергических реакций немедленного типа (в частности, реакции на медикаменты и вакцины, при атопической бронхиальной астме, ангионевротическом отеке Квинке), глистных инвазиях, паразитарных инфекциях, вызванных простейшими (малярия, амебиаз), интоксикациях.

*Базофилия* (т.е. увеличение числа базофилов в крови) развивается очень редко и свидетельствует о наличии тяжелых форм патологии (гемофилии, микседемы, неспецифического язвенного колита, ал-

лергических реакций). В сочетании с эозинофилией базофилия – характерный признак хронического миелолейкоза.

*Лимфоцитоз* (т.е. повышение количества базофилов в крови) развивается в разгар большинства острых (коклюш, вирусный гепатит) и хронических (туберкулез, сифилис) инфекций, при инфекционном мононуклеозе и воспалительных заболеваниях, при пересадке органов и тканей. Чем дольше держится лимфоцитоз, тем хуже прогноз. Нередко состояния, протекающие с нейтропенией, трактуются как лимфоцитоз, однако, хотя нейтропения приводит к увеличению процента лимфоцитов в лейкоцитарной формуле, абсолютное содержание лимфоцитов в крови при этом не увеличено.

*Моноцитоз* – повышение количества моноцитов в периферической крови. Моноциты – это "профессиональные" фагоцитирующие клетки, являющиеся предшественниками тканевых макрофагов. Поэтому моноцитоз развивается в начале многих заболеваний, особенно в разгар инфекционных и вирусных болезней и часто возникает параллельно с лимфоцитозом. Абсолютное количество моноцитов увеличено у больных инфекционным мононуклеозом, а также при агранулоцитозе, при хроническом миеломоноцитарном и хроническом моноцитарном лейкозе.

В динамике развития парциальных лейкоцитозов при инфекционных и неинфекционных воспалительных процессах в соответствии с определенной функциональной специализацией лейкоцитов выделяют следующую последовательность при различных заболеваниях:

- 1) нейтрофильная боевая фаза;
- 2) лимфоцитарно-моноцитарная защитная фаза;
- 3) эозинофильная "заря" выздоровления.

Нужно оценивать не только характер картины крови, но и ее динамику в связи с клиникой заболевания.

**Лейкемоидные реакции** – значительное увеличение количества лейкоцитов в крови с появлением большого числа молодых форм (появлением миелоидных форм, моноцитарных и лимфоидных клеток), картина крови при этом напоминает изменения при лейкозе. Общее количество клеток белой крови может увеличиться до нескольких десятков тысяч в 1 мкл, в более редких случаях – до сотен тысяч в 1 мкл. Эти реакции в своей основе представляют симптоматические состояния, так как их развитие обусловлено большей частью инфекционными, токсическими причинами. Лейкемоидные реакции сопровождаются резкой гиперплазией кроветворной ткани, развитием метаплазии (появлением очагов кроветворения в некроветворных органах). Отличительной особенностью этих реакций является то, что удаление

из организма этиологического фактора приводит к нормализации картины как периферической крови, так и костного мозга.

В зависимости от изменения взаимоотношений между раздражителями и организмом, смены периода раздражения кроветворной системы периодом торможения можно условно выделить несколько фаз в течении лейкомоидных реакций: 1-я – фаза выраженной лейкомоидной реакции, 2-я – фаза спада лейкомоидной реакции, 3-я – фаза нормализации со следовыми реакциями.

Все лейкомоидные реакции можно разделить на две группы.

1. Лейкомоидные реакции *миелоидного типа*. Они напоминают хронический миелолейкоз, реакции эозинофильного типа, реакции миелобластного типа.

2. Лейкомоидные реакции *лимфоидного* или *моноцитарно-лимфоидного* типа. Примерами могут служить реакция моноцитарно-лимфоидного типа при инфекционном мононуклеозе, малосимптомный инфекционный лимфоцитоз с гиперлейкоцитозом от 20000 до 100000 в 1 мкл крови, реакции лимфоидного типа с гиперлейкоцитозом при различных инфекциях у детей (краснуха, коклюш, ветряная оспа, скарлатина), симпоматический лимфоцитоз с гиперлейкоцитозом при сепсисе.

**Лейкопения** – это уменьшение общего количества лейкоцитов (ниже 4000 в 1 мкл крови). Она, как и анемия, не самостоятельное заболевание, а лишь симптом многочисленных состояний и болезней, проявляющихся на том или ином этапе снижением числа лейкоцитов. Механизм возникновения различных лейкопений сложен и многообразен. Однако, независимо от этиологического фактора, в основе развития лейкопении всегда лежит то или иное нарушение в жизненном цикле лейкоцитов, изменение их нормальной кинетики.

Понижение уровня лейкоцитов в крови может быть обусловлено или дефектами кроветворения – понижением продукции лейкоцитов в связи с нарушением процесса их дифференцировки, созревания и выхода миелоидных элементов из очагов кроветворения в периферическую кровь, или же повышенным разрушением лейкоцитов и выведением их из организма.

Большую роль в изменении количественного состава лейкоцитов крови играет также фактор перераспределения этих клеток в кровеносном русле и различных органах.

*Парциальные лейкопении* – это уменьшение количества определенного вида лейкоцитов в периферической крови.

*Нейтропения* часто развивается в разгар вирусных инфекций, может возникнуть при передозировке лекарственных препаратов –



вплоть до агранулоцитоза, очень часто сопровождается некротической ангиной, сепсисом и может приводить к летальному исходу.

*Эозинопения* развивается при избытке адренокортикотропного гормона и глюкокортикоидов.

*Базофилопению* определить достаточно сложно, поскольку количество базофилов в крови и в норме невелико (0–1 %).

*Агранулоцитоз*. Под термином "агранулоцитоз" подразумевается клинко-гематологический синдром, характеризующийся резким снижением или полным исчезновением гранулоцитов в крови. В основе этого заболевания лежит изолированное поражение гранулоцитопоэза. Число нейтрофилов при агранулоцитозе ниже, чем 750 в 1 мкл крови, что служит критерием его отличия от нейтропении. По этиологическому признаку выделяют 4 группы агранулоцитоза:

1) инфекционные (при брюшном тифе, малярии, туберкулезе, пневмонии, сепсисе);

2) медикаментозные (при лечении нестероидными противовоспалительными препаратами, сульфаниламидами, антибиотиками и некоторыми другими препаратами);

3) при действии лучевой энергии;

4) при системных поражениях кроветворения (лейкозы, метастазы рака в костный мозг).

*Лимфопения* чаще может быть следствием перераспределения лимфоцитов, их популяций и субпопуляций между кровью и органами лимфомиелоидного комплекса, а может быть результатом нарушения процессов антигеннезависимой дифференцировки Т- и В-лимфоцитов, созревания НК-клеток, повышения гибели лимфоцитов в результате апоптоза, воздействия цитостатических препаратов, действия ионизирующей радиации. Абсолютная лимфопения может являться признаком вторичной иммунной недостаточности, а у детей – первичных иммунодефицитов, ее выявление является показанием для детального обследования состояния иммунной системы. Относительная лимфопения бывает вторичной при нейтрофильном лейкоцитозе.

*Моноцитопения* выявляется при гипертоксических формах инфекций, апластических анемиях, введении глюкокортикоидов.

## **XXII. ОПУХОЛЕВЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ КРОВЕТВОРНОЙ СИСТЕМЫ**

В 1845 г. впервые в мире R. Virchow описал у человека заболевание, которое характеризовалось резким увеличением числа белых кровяных телец и дал этой болезни два названия "лейкемия" и "бело-

кровие". В 1868–1878 гг. E. Neumann установил, что патология при лейкемии локализована в костном мозгу. А так как термин "лейкемия" не отражает сущности процесса, то в 1921 г. V. Ellerman предложил термин "лейкоз", указывающий на системную гиперплазию кроветворной ткани.

В зависимости от клеточного состава новообразований и характера распространения опухоли системы крови (или гемобластозы) согласно Международной гистологической и цитологической классификации опухолевых заболеваний кроветворной и лимфоидной тканей делят на две группы:

- лейкозы (лейкемии) – системные опухолевые заболевания кроветворной ткани;
- лимфомы – регионарные опухолевые заболевания кроветворной и/или лимфоидной ткани.

Это деление в значительной степени условно, так как ограниченный опухолевый рост и диффузная опухолевая инфильтрация могут иметь место одновременно или последовательно у одного больного. Поэтому в современной Международной классификации болезней (МКБ-10) лимфолейкозы и лимфомы рассматриваются вместе.

**Лейкозы** – это опухоли, возникающие из кроветворных клеток (как белого, так и красного и мегакариоцитарного рядов), как правило, поражающие костный мозг, характеризующиеся гематогенным распространением в другие органы и ткани.

В настоящее время опухолевая природа лейкоза является общепризнанной. Доказательством опухолевой природы являются следующие моменты.

1. Существование лейкозов с опухолевидными разрастаниями (сарколейкоз, хлорлейкоз).
2. Случаи сочетания лейкоза с другими злокачественными новообразованиями (раком, саркомой).
3. Снижение канцеролитических свойств сыворотки крови (т.е. способности ингибировать рост опухоли) у больных лейкозами и злокачественными новообразованиями.
4. Экспериментальное воспроизведение лейкозов канцерогенными веществами (установлено, что при введении белым мышам одних и тех же канцерогенных веществ в одних случаях развивается злокачественная опухоль, в других лейкоз, иногда их сочетание).
5. Однотипность некоторых биохимических изменений в тканях, имеющих место как при лейкозах, так и при опухолях (снижение окислительных процессов, преобладание анаэробного гликолиза, нарушения обмена нуклеиновых кислот).

б. Сходство лейкозных клеток со злокачественными:

а) как опухолевые, так и лейкозные клетки характеризуются нарушением созревания и тенденцией к анаплазии (*ana* – обратное, *plasia* – образование), т.е. изменением клеток в сторону их обратного развития и уподоблением недифференцированным формам;

б) очаги кроветворной ткани появляются в других органах, в которых в норме кроветворение не осуществляется (это явление называется лейкоэмической метаплазией, которая характерна и для опухолевых клеток);

в) поскольку стволовая клетка и ее более дифференцированные потомки – клетки-предшественники отдельных ростков кроветворения – способны и в нормальных условиях выходить в кровяное русло, перемещаться в разные участки тела, вновь фиксироваться в костном мозге и продолжать там свое развитие, то и опухоли, возникшие из кроветворных клеток, с самого начала способны к переносу, т.е. метастазированию.

Таким образом, лейкоз представляет собой своеобразную форму бластоматозного (опухолевого) процесса, т.е. является частной формой злокачественных новообразований, обладающих общей патологической сущностью.

### Этиология

Причина многих случаев лейкозов остается неизвестной. Но, поскольку опухолевая природа лейкозов не вызывает сомнения, вопросы этиологии лейкозов и опухолей, по-видимому, однотипны. Лейкозы – полиэтиологические заболевания. В возникновении их могут быть повинны различные факторы, способные вызвать мутацию клеток кроветворной ткани. Среди этих факторов следует отметить следующие:

1) вирусы (выделено 3 штамма вируса лейкоза кур, 7 штаммов вируса лейкоза мышей, вирус лейкоза обезьян, вирус HTLV-I Т-клеточного лейкоза человека и др.);

2) химические канцерогенные вещества (одно и то же вещество вызывает и опухоль и лейкоз);

3) ионизирующая радиация (известен лейкоз радиологов и рентгенологов, от которого погибла М. Складовская-Кюри; в Хиросиме и Нагасаки заболеваемость острым лейкозом возросла в 7,5 раза);

4) генная патология.

Более детально эти вопросы рассмотрены в гл. XV.

## Патогенез

Патогенез лейкозов, обладая общими чертами патогенеза злокачественных опухолей, который был рассмотрен ранее, тем не менее имеет некоторые особенности. Ключевым звеном патогенеза лейкоза служит соматическая мутация клеток крови, к которой приводят самые разнообразные причины. Необратимые изменения в генетическом аппарате клетки наследуются последующими поколениями кровяных клеток, что и лежит в основе образования клона, обладающего новыми, патологическими свойствами. Наличие соматической мутации наглядно было продемонстрировано для ряда острых лейкозов.

В 1960 г. Ноуэлл и Хангерфорд (P.C. Nowell и D.A. Hungerford) открыли изменения хромосомного набора у больных хроническим миелолейкозом. Оказалось, что одна из маленьких хромосом 21-й пары имеет явно уменьшенные размеры (делеция длинного плеча малой акроцентрической хромосомы 21-й пары). Предполагается, что в хромосомах 21-й пары имеются гены, контролирующие нормальное развитие клеток крови; утрата же участка хромосомы приводит к нарушению процесса дифференцировки при сохраненной способности к пролиферции. Таким образом, хронический миелолейкоз представляет собой моноклоновую опухоль, характеризующуюся наличием в клетках крови и костного мозга филадельфийской (Ph) хромосомы. В более редких случаях могут быть обнаружены и другие дополнительные аномалии хромосом (например, наличие двух филадельфийских хромосом в клетке).

Для острого лейкоза характерна анеуплоидия (т.е. изменение числа хромосом) с наличием разного количества хромосом – от 40 до 65. Так, у больных с острым лимфобластным лейкозом анеуплоидия может наблюдаться в 77% случаев. Наиболее часто анеуплоидия (гиперплоидная) обнаруживается в группах хромосом 6–12; 13–15; 21–22. Установлено, что трисомия по 21-й паре хромосом имеется при болезни Дауна во всех клетках тела. Вместе с тем оказалось, что частота острого лейкоза при болезни Дауна гораздо выше (в 10–20 раз), нежели у других людей.

При наличии острого лейкоза у одного из монозиготных близнецов вероятность заболевания другого – 25%; если лейкоз у близнеца развился до 5 лет, то такая вероятность возрастает до 50%, в том случае если патология выявляется в возрасте до 1 года, она приближается к 100%.

Описаны изменения количества и формы хромосом при экспериментальном лейкозе у мышей и крыс, вызванном ионизирующей

радиацией, химическими канцерогенами и вирусами. Иногда появлялись новые хромосомы, не обнаруживаемые в нормальном кариотипе животных.

Предполагается, что изменения в хромосомном аппарате или в генах вызываются лейкемогенными факторами, поэтому они являются вторичными, хотя и возникают на начальном этапе малигнизации клеток кроветворной системы. В основе дальнейшей прогрессии лейкоза лежит нестабильность генетического аппарата, деятельность которого подвергается изменениям, с одной стороны, под влиянием нарушенного состава хромосом (появления анеуплоидии), с другой – под влиянием перехода части генов из неактивного состояния в активное (феномен разрепрессирования генов).

Таким образом, от первичного повреждения клетки до превращения ее потомков в злокачественную опухоль происходит ряд повторных изменений генетических структур этой клетки. В результате этих процессов клетки оказываются обладателями различных свойств, хотя все они произошли из одной клетки. В то же время вновь образованные клетки в свою очередь дают начало новым клонам клеток, которые также отличаются друг от друга. В результате опухоль приобретает поликлональный характер.

Доказательством возможности многократного мутирования (опухолевой и лейкозной прогрессии) считается нахождение лейкоцитов с двумя и даже с тремя филадельфийскими хромосомами в терминальной стадии хронического миелолейкоза.

Дальше организм начинает "работать" против себя: из множества патологических клеток, составляющих опухоль, клетки, наиболее подвластные регулирующим влияниям организма, наименее автономные и наиболее чувствительные, в частности, к гормональным влияниям, не получают возможности к значительному росту (и уничтожаются иммунной системой организма); а преимущественное размножение будет обеспечено наиболее автономным клоном. Происходит своеобразный отбор клеток, в результате которого организм стремится к скорейшему самоуничтожению. Опухоль создает множество различных клонов, а организм "выбирает" из них (т.е. вынужден оставить неподдавленными) наиболее независимые. Такое же действие могут оказать и цитостатические препараты, применяемые для лечения лейкозов.

Одним из важнейших вопросов патогенеза лейкоза является вопрос о том из одной или из многих клеток кроветворной ткани возникает опухоль?

За последние 15–20 лет установлен ряд фактов, позволяющих опровергнуть еще недавно казавшееся незыблемым положение о мно-

жественном ("системном") возникновении опухоли при лейкозе. Ошибочному представлению об аутохтонном повсеместном возникновении лейкоза во многом способствовал тот факт, что это заболевание диагностируется в период разгара, когда имеет место уже глубокое поражение всей кроветворной системы.

В пользу же клоновой природы лейкоза (т.е. его происхождения из одной клетки) свидетельствуют следующие факты.

1. Увеличение частоты развития отдельных, а не всех видов лейкозов при воздействии ионизирующей радиации. Так, вследствие облучения радиоактивным фосфором (при лечении эритремии) чаще развивается острый лейкоз, при этом опухолевые клетки несут специфические хромосомные нарушения – кольца. В Хиросиме и Нагасаки в 7,5 раз возросла заболеваемость острым лейкозом и хроническим миелолейкозом.

2. Однотипность (моноклональность) синтезируемых антител или их отдельных цепей при злокачественной трансформации плазматических клеток (миеломная болезнь, первичная макроглобулинемия Вальденстрема, болезнь тяжелых цепей Франклина). Это говорит о том, что все миеломные клетки больного по белковому синтезу однотипны и исходят из одной мутировавшей родоначальной клетки (дополнительное подтверждение правильности клонально-селекционной теории иммунитета F.M. Burnet).

3. Наличие у мозаиков, т.е. у людей, содержащих в организме два кариотипа клеток с количеством хромосом 46 и 47, специфического хромосомного маркера хронического миелолейкоза Ph-хромосомы не во всех клетках костного мозга, а только в тех из них, которые содержат 46 хромосом. То же самое было обнаружено и с помощью ферментного маркера – глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.

4. Однотипный характер мембранных иммуноглобулинов. Выявление на опухолевых В-лимфоцитах при хроническом В-клеточном лимфолейкозе мембранных иммуноглобулинов одного, реже двух классов, одинаковых для всех клеток, подтверждает происхождение и этого вида лейкозов из одной клетки.

Все приведенные данные свидетельствуют, что в основе лейкозов лежит не извращение деятельности всей системы кроветворения, не нарушение созревания здоровых стволовых клеток, а появление вначале одной, а затем уже множества автономных клеток – клона лейкозных клеток.

Из общности опухолевого процесса и лейкоза следует, что лейкоз подчиняется шести правилам опухолевого роста, сформулированным Фулдом (L. Foulds, 1949). А.И. Воробьев в 1965 г. на их ос-

нове сформулировал семь правил, характерных только для лейкоза, что связано с особенностями кроветворной ткани.

*Правило 1.* Важнейшей особенностью прогрессии лейкозов является угнетение нормального кроветворения – иногда всех ростков, иногда избирательно гранулоцитарного, тромбоцитарного или эритроцитарного.

Для понимания феномена угнетения нормального кроветворения предлагается следующее объяснение. Экспериментально доказано, что угнетение нормального кроветворения связано не с увеличением всех лейкозных клеток вообще, а с увеличением только бластных форм. Дифференцировка стволовой полипотентной клетки в том или ином направлении зависит от количества в данном месте ее потомков – комиттированных клеток-предшественников: избыток этих клеток тормозит, а недостаток стимулирует дифференцировку полипотентных клеток. При лейкозе же происходит накопление в кроветворной ткани большого количества качественно измененных бластных клеток, которые, однако, сохраняют свойства нормальных клеток тормозить дифференцировку стволовых клеток в других направлениях. Это и приводит к угнетению нормального кроветворения.

*Правило 2.* Неотъемлемым свойством прогрессии лейкоза является наличие бластного криза, т.е. смены дифференцированных клеток (например, гранулоцитов при хроническом миелолейкозе или эритроцитов при эритремии) бластными – молодыми, с нежным структурным ядром клетками.

*Правило 3.* Общим свойством бластных клеток при острых лейкозах и бластных кризах при хронических лейкозах является утрата ферментативной специфичности.

*Правило 4.* Закономерным является изменение ядра и цитоплазмы лейкозных бластных клеток: появление вместо круглых неправильных форм ядер, увеличение площади как ядра, так и цитоплазмы.

*Правило 5.* По мере прогрессии опухоли лейкозные клетки приобретают способность расти вне органов гемопоэза: лейкоэмические инфильтраты, состоящие из опухолевых клеток, появляются в коже, почках, мозговых оболочках и других частях тела.

*Правило 6.* Нарастание процесса характеризуется выходом бластных элементов в кровь (нередко они отсутствуют при диагностировании лейкоза или до рецидива).

*Правило 7.* В условиях применения цитостатической терапии характерным является скачкообразный или постепенный уход опухо-

ли из-под лекарственного воздействия (т.е. используемые цитостатики оказываются неэффективными).

### **Классификация лейкозов**

Существующие классификации лейкозов основываются на отдельных стабильных свойствах клеток, которыми лейкоз представлен: это либо клетки, из которых он рожден, либо их дифференцированное потомство (до которого они дозревают). Уже в конце прошлого века все лейкозы по морфологии (а не по времени течения) были разделены на две группы: острые и хронические лейкозы. При остром лейкозе наблюдается анаплазия молодых форм, нет переходных форм и мало зрелых клеток, что связано с нарушением дифференцировки бластных клеток в более зрелые. При хроническом лейкозе способность опухолевых клеток к дифференцировке сохраняется, имеет место их постепенное созревание от самых молодых до зрелых клеток, есть все переходные формы, течение более благоприятно. Острые лейкозы не переходят в хронические, а хронические могут обостряться по типу бластных кризов.

Названия различным формам острого лейкоза дают нормальные предшественники опухолевых клеток: миелобласты, эритробласты, лимфобласты.

Опухоль может возникнуть из любой клетки-предшественника, однако в зависимости от того, какая клетка была источником, клиническая и гематологическая картина будет различной.

С морфологически неидентифицируемыми клетками-предшественниками связаны острые недифференцированные лейкозы.

Клетка–предшественник миелопоэза может дать начало таким лейкозам, как:

- острый миелобластный,
- острый промиелоцитарный,
- острый эритромиелоз;

клетка–предшественник моноцитопоэза и гранулоцитомоноцитопоэза:

- острый монобластный,
- острый миеломонобластный;

клетка–предшественник тромбоцитопоэза:

- острый мегакариобластный;

клетка–предшественник В-лимфоцитов:



- острый В-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников В-клеток (острый лимфобластный лейкоз из предшественников В-клеток);

клетка–предшественник Т-лимфоцитов:

- острый Т-лимфобластный лейкоз/лимфома из предшественников Т-клеток (острый лимфобластный лейкоз из предшественников Т-клеток).

В группу хронических лейкозов входят опухоли с частичной задержкой созревания клеток и накоплением клеток определенной степени зрелости. Источником лейкозных клеток служат те же клетки, что и при остром лейкозе, однако в этом случае лейкозные клетки "дозревают" до более поздних стадий. Следует подчеркнуть, что при хронических лимфолейкозах и лимфомах опухолевой трансформации могут подвергнуться Т- и В-лимфоциты на различных стадиях их антигензависимой дифференцировки, вплоть до конечных. Примером являются злокачественные миеломные клетки, возникающие из конечной стадии антигензависимой дифференцировки В-лимфоцитов – плазматических клеток. Помимо этого выделяют НК-клеточные лимфолейкозы и лимфомы.

Клетка–предшественник миелопоэза и ее потомки может дать начало таким лейкозам, как:

- хронический миелолейкоз,
- хронический эритромиелоз,
- эритремия (болезнь Вакеза),
- хронический мегакариоцитарный лейкоз,
- хронический тучноклеточный лейкоз;

клетки–предшественники гранулоцитомоноцитопоэза и моноцитопоэза:

- хронические миеломоноцитарные и моноцитарные; клетки Т- и В-лимфоцитарного ряда, НК-клетки;
- многочисленные варианты хронических лимфолейкозов и неходжкинских лимфом, лимфома Ходжкина.

По количеству лейкоцитов в 1 мкл периферической крови лейкозы делятся на 4 формы:

- ◆ лейкемические – свыше 50000;
- ◆ сублейкемические – от 50000 до 20000;
- ◆ алейкемические – от 20000 до 4000;
- ◆ лейкопенические – менее 4000.

## Характеристика отдельных форм лейкозов

### *Острые лейкозы*

*Картина крови* при острых лейкозах характеризуется следующими признаками:

- появлением в лейкограмме недифференцированных клеточных элементов (бластов), составляющих основную массу клеток;
- наличием так называемого "лейкемического провала" (*hiatus leukaemicus*), выражающегося в резком увеличении бластных клеток с единичными зрелыми клетками при отсутствии переходных созревающих форм;
- часто резко выраженной анемией, тромбоцитопенией.

При остром миелобластном лейкозе в крови в основном присутствуют миелобласты и небольшое количество незрелых сегментоядерных нейтрофилов, нет переходных форм, выражена нормохромная, гипорегенераторная, нормобластическая анемия и тромбоцитопения. При остром лимфобластном лейкозе в крови в основном выявляются лимфобласты, цитохимически характеризующиеся положительной ШИК-реакцией, имеется выраженная анемия и тромбоцитопения. И тот и другой лейкоз чаще проявляются в алейкемической и лейкопенической форме.

Поскольку морфологически бластные клетки разных типов при обычной окраске практически не отличаются, для их идентификации используют цитохимические признаки (табл. 11).

Ведущую роль для идентификации острых В- и Т-лимфобластных лейкозов и лимфом имеет иммунофенотипирование с использованием моноклональных антител (методами иммуногистохимии срезов тканей или проточной лазерной цитометрии).

Бластные клетки В-клеточных лимфобластных лейкозов и лимфом экспрессируют пан-В-клеточные антигены CD79b (компонент В-клеточного антигенраспознающего комплекса) и в 50% случаев – CD20, а также стадиоспецифические молекулы, выявляющиеся на ранних клетках-предшественниках – CD10, CD34 и терминальную дезоксирибонуклеотидилтрансферазу (TdT). На мембране бластных клеток могут присутствовать гранулоцитарные антигены CD13 и CD33, что не исключает генез опухоли из предшественников В-клеток. Опухолевые клетки ранних стадий дифференцировки (острые В-клеточные лимфолейкозы и лимфомы из ранних предшественников) экспрессирует CD19, в цитоплазме - CD79b и CD22, а в ядре – TdT. На промежуточной стадии дифференцировки бласты экспрессируют CD10. Поздние стадии дифференцировки (острые пре-В-клеточные лимфолейкозы и

**Цитохимическая характеристика бластных клеток при острых лейкозах**

Форма лейкоза	Пероксидаза	Липиды (реакция с суданом черным)	ШИК-реакция	$\alpha$ -нафтол-эстераза	Хлор-ацетат-эстераза
Лимфобластный	-	-	+	-	-
Миелобластный	+	+	-	-	+
Монобластный	-	-	-	+	-
Миеломонобластный	+	+	-	+	+
Недифференцированный	-	-	-	-	-

лимфомы) характеризуются появлением цитоплазматической экспрессии  $\mu$ -цепей. Мембранные иммуноглобулины, как правило, не выявляются. В редких случаях  $mIg^+$  лимфобластных лимфом не выявляется экспрессия TdT. CD5 и циклин D1 не экспрессируются.

Лимфобласты Т-клеточных лимфолейкозов и лимфом экспрессируют TdT и обнаруживают варибельную экспрессию других мембранных молекул Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD2, CD1a, CD5, CD7, CD43). В зависимости от степени дифференцировки опухолевых бластов возможна экспрессия только некоторых Т-клеточных антигенов, таких как компонент Т-клеточного антигенраспознающего рецептора CD3 (обычно CD3 обнаруживается только в цитоплазме) или CD7 вместе с корецепторными молекулами Т-лимфоцитов CD4 и CD8. Встречаются случаи с экспрессией пан-В-клеточного антигена CD79b. Почти в 80% случаев обнаруживается экспрессия общего лейкоцитарного антигена CD45RB, в половине – CD45RO. Наличие антигенов гранулоцитов CD13 и CD33, как и в В-клеточных лимфобластных лимфомах, диагноз Т-лимфобластной лимфомы не исключает. Экспрессия различных Т-клеточных антигенов может отражать степень дифференцировки опухоли. Незрелые опухоли экспрессируют цитоплазматический CD3, а также CD2 и CD7. Следующие стадии дифференцировки связаны с экспрессией CD5 и CD1a. Наиболее диф-

ференцированные Т-лимфобластные лимфомы экспрессируют CD3 на мембране опухолевых клеток.

В периферической крови при острых лейкозах количество лейкоцитов может быть не увеличено, а, наоборот, снижено (лейкопеническая форма), но blasts в большинстве случаев присутствуют – отсутствуют редко. Однако в пунктате костного мозга изменения находят при любых формах лейкозов. Выявляется диффузное поражение ткани костного мозга, опухолевые клетки вытесняют другие гемопоэтические ростки и жировую ткань. Костный мозг губчатых и трубчатых костей при лимфобластном лейкозе на всем протяжении становится сочным, малиново-красным (вид малинового желе). При миелобластном лейкозе он приобретает зеленоватый оттенок, его называют пиоидный (гноевидный) костный мозг. При остром лимфобластном и остром монобластном лейкозе часто наблюдается увеличение лимфатических узлов, при остром миелобластном лейкозе оно обычно отсутствует. Увеличение селезенки относительно небольшое (по сравнению с хроническими формами лейкоза), масса ее достигает 500–600 г.

Проявления острых лейкозов весьма разнообразны. Выделяют следующие основные синдромы (совокупность определенных признаков, которыми проявляется заболевание):

- синдром опухолевой интоксикации;
- гиперпластический синдром;
- анемический синдром;
- геморрагический синдром;
- синдром вторичной иммунной недостаточности.

Эти синдромы иногда могут отсутствовать, что создает впечатление благополучия, либо быть маловыраженными. Может преобладать какой-либо один синдром, возможны также различные их сочетания.

Синдром опухолевой интоксикации характеризуется повышением температуры тела, немотивированной слабостью, потливостью, особенно ночной.

Гиперпластический синдром проявляется болями в костях, тяжестью и болями в правом и левом подреберьях, чаще связанными с увеличением печени и селезенки; увеличением лимфатических узлов и миндалин, групповых фолликулов тонкой и толстой кишки; появлением участков диффузного утолщения стенки желудка и кишечника; поражением тестикул у мужчин (что более характерно для острого лимфобластного лейкоза). При остром миелобластном лейкозе отмечается поражение десен в виде их отека, болезненности, кровоточивости. Лейкемическая инфильтрация мозговых оболочек, вещества головного

и спинного мозга при разных формах острого лейкоза приводит к развитию нейрорлейкоза. Лейкозному процессу закономерно сопутствуют дистрофические и язвенно-некротические изменения.

Анемический синдром развивается в связи со снижением количества гемоглобина и эритроцитов и вследствие развития гемической гипоксии проявляется слабостью, одышкой даже при незначительной физической нагрузке, "мельканием мошек" перед глазами, учащенным сердцебиением, шумом в ушах.

Геморрагический синдром проявляется повышенной кровоточивостью в связи с развитием тромбоцитопении и нарушениями в системе гемостаза. Наиболее выражен этот синдром при остром промиелоцитарном лейкозе. Он проявляется спонтанным появлением "синяков" на теле, кровоточивостью десен, носовыми и маточными кровотечениями.

Синдром вторичной иммунной недостаточности проявляется бактериальными и грибковыми инфекциями; риск их развития возрастает при снижении общего количества нейтрофилов менее 500 в 1 мкл крови. Нарушение барьерной функции кожи и слизистых усиливает подверженность инфекциям, которые могут протекать скрыто при наличии тяжелой лейкопении.

При остром лейкозе развиваются и метаболические нарушения, которые включают гипонатриемию, гипокалиемию, повышение активности лактатдегидрогеназы в сыворотке крови, гиперурикемию и редко лактатацидоз.

### *Хронические лейкозы*

Изменение в системе крови при хронических лейкозах имеет ряд особенностей.

При хроническом миелорлейкозе отмечается значительное увеличение количества нейтрофилов с резким повышением числа незрелых форм, обнаруживаются единичные миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочко- и сегментоядерные формы гранулоцитов. Лейкемический провал отсутствует. Анемия и тромбоцитопения выражены слабо, хотя развивается угнетение других ростков костного мозга. Весьма часто, в отличие от острого лейкоза, число эозинофилов и базофилов повышено (базофильно-эозинофильная ассоциация). Это все характерно для развернутой стадии болезни. Переход в терминальную стадию отличает развитие "бластного криза" (появление в костном мозге и периферической крови большого числа бластных клеток); прогрессирование анемии, лейкопении, тромбоцитопении (т.е. развивается панцитопения), лейкемической инфильтрации органов и тканей. Особенно выражены лейкемические инфильтра-

ты в селезенке, которая при этом может достигать массы 5–7 кг.

Хронические эритромиелоз, эритремия, тучноклеточный, моноцитарный и миеломоноцитарный лейкоз являются редкими заболеваниями.

При хроническом лимфолейкозе наблюдается увеличение числа лимфоцитов. Чаще протекает в лейкомической, сублейкемической форме. В мазках крови преобладают зрелые узкоцитоплазменные лимфоциты, содержание которых может достигать 80% и более, очень мало лимфобластов. Появляются тени Гумпрехта (анаплазированные лимфоциты, раздавленные при приготовлении мазков крови, выглядят как клетки-кляксы). Анемия и тромбоцитопения не характерны. Среди клеток костного мозга лимфоциты составляют свыше 50%. Несмотря на разрастание лейкомической ткани как в лимфоидных органах, так и костном мозге, образуются функционально неполноценные лимфоциты. Характерна генерализованная гиперплазия периферических и висцеральных лимфатических узлов (до 3–5 см в диаметре), миндалин. Изменения со стороны сердечно-сосудистой системы (как и при миелолейкозе) обусловлены дистрофией миокарда. Часто развиваются лимфоидные лейкомические инфильтраты в легких, в желудочно-кишечном тракте и других органах. Хронический лимфолейкоз по течению наименее злокачественный.

Хронические лимфолейкозы и неходжкинские лимфомы в зависимости от их гистогенеза делятся на В-клеточные, Т-клеточные и НК-клеточные. Отдельно в связи с особенностями патоморфологии и патогенеза рассматривают лимфому Ходжкина, или лимфогранулематоз.

В соответствии с классификацией ВОЗ выделяют следующие типы хронических лимфолейкозов и неходжкинских лимфом.

**В-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов:**

- хронический лимфоцитарный лейкоз/лимфоцитарная лимфома,
- В-клеточный пролимфоцитарный лейкоз,
- лимфоплазмочитарная лимфома,
- селезеночная лимфома маргинальной зоны,
- волосатоклеточный лейкоз,
- миелома,
- моноклональная гаммапатия неопределённого значения,
- солитарная плазмочитома,
- внекостная плазмочитома,

- болезни тяжёлых цепей,
- экстранодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны лимфоидной ткани, ассоциированной со слизистыми оболочками (MALT-лимфома),
- нодальная В-клеточная лимфома маргинальной зоны,
- фолликулярная лимфома,
- лимфома из клеток зоны мантии,
- диффузная В-крупноклеточная лимфома,
- медиастиальная В-крупноклеточная лимфома,
- внутрисосудистая В-крупноклеточная лимфома,
- первичная лимфома серозных полостей,
- лимфома/лейкоз Беркитта.

### **Т- и НК-клеточные опухоли с фенотипом зрелых лимфоцитов:**

- лейкозы и первично диссеминированные лимфомы: Т-клеточный пролимфоцитарный лейкоз, Т-клеточный лейкоз из больших гранулярных лимфоцитов, агрессивный НК-клеточный лейкоз, Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых;
- кожные лимфомы: грибовидный микоз, синдром Сезари, первичная кожная крупноклеточная анапластическая лимфома, лимфоматоидный папулёз;
- другие экстранодальные лимфомы: экстранодальная НК/Т-клеточная лимфома (назальный тип), Т-клеточная лимфома с энтеропатией, гепатолиенальная Т-клеточная лимфома, подкожная panniculitopodobная Т-клеточная лимфома;
- лимфомы лимфатических узлов: ангиоиммунобластная Т-клеточная лимфома, лимфомы из клеток с иммунофенотипом периферических Т-лимфоцитов (неуточнённые), анапластическая крупноклеточная лимфома.

Как указывалось в начале этого раздела, различия между лимфолейкозами и лимфомами весьма условны. Опухолевые лимфоциты циркулируют в крови и зачастую широко распространяются по лимфоидной ткани организма. Если доминирует поражение костного мозга и происходит увеличение количества лимфоцитов в крови, то этот процесс называют лейкозом, если преобладает поражение лимфоидной ткани – лимфомой. Поскольку эти две формы могут сосуществовать,

то нередко используется термин *лимфома-лейкемия*. Все лимфомы относятся к злокачественным новообразованиям в связи с тем, что опухолевые лимфоциты, начиная с момента их возникновения, быстро разносятся кровотоком по организму. Чаще встречаются В-клеточные лимфомы, развивающиеся из клеток фолликулярных центров лимфатических узлов (фолликулярные лимфомы), реже – Т-клеточные лимфомы.

Ведущую роль для идентификации типа хронических лимфолейкозов и лимфом имеет иммунофенотипирование с использованием моноклональных антител. При этом наиболее важное значение имеет исследование не только клеток крови, но и гистологических срезов трепанобиоптатов костного мозга, биоптатов лимфатического узла, селезенки и других органов. Используются методы проточной лазерной цитометрии и иммуногистохимии срезов тканей, основанные на применении моноклональных антител. В морфологической (биопсийной) диагностике иммуногистохимические методы позволяют уточнить гистогенез опухолей; определить характер патологического процесса, вероятные источники метастазирования; оценить функциональное состояние клеток опухоли, что позволяет выбрать оптимальную стратегию и схему терапии.

В качестве примера рассмотрим иммунофенотипическую характеристику хронического В-лимфоцитарного лейкоза/лимфоцитарной лимфомы. Опухолевые клетки слабо экспрессируют мембранные IgM или одновременно IgM и IgD, сильно – пан-В-клеточные маркеры CD20 и CD79b. В отличие от нормальных малых В-лимфоцитов на них обнаруживается экспрессия CD5 и CD43, в отличие от других В-клеточных лимфом характерно наличие CD23. Примесь реактивных Т-клеток может быть весьма значительной. Обычно их больше в центрах пролиферации. Интенсивность экспрессии CD5 реактивными Т-клетками выше, чем опухолевыми В-лимфоцитами.

Вариантом опухоли, возникающей из клеток терминальной стадии дифференцировки В-лимфоцитов – плазматических клеток – является плазмцитомы/плазмноклеточная миелома. Иммунофенотипически она характеризуется отсутствием мембранных антигенов В-клеток, но в ней обнаруживается цитоплазматический моноклональный Ig (или только L-цепи Ig). В большинстве случаев общелейкоцитарный антиген, В-клеточные антигены CD19 и CD20 не экспрессированы, но выявляется CD79b. Характерна экспрессия CD38, CD138, антигена эпителиальных мембран (EMA). В некоторых случаях обнаруживается аномальная коэкспрессия миеломоноцитарных антигенов.

Т-клеточный лейкоз/лимфома взрослых характеризуется вы-



раженной вариабельностью морфологических проявлений – смесь мелких и крупных атипичных лимфоидных клеток с полиморфными ядрами. Для опухолевых клеток характерны многодольчатые ядра. Заболевание встречается у взрослых, эндемично для Японии, Бразилии и стран Карибского бассейна, ассоциировано с вирусом HTLV-I. Протекает в хронической, острой лейкоэмических формах и в виде лимфомы. Иммунофенотипически характеризуется экспрессией мембранных молекул CD3, CD4, CD2, CD5, CD25, реже CD30, не экспрессируют CD7, CD8.

Агрессивный НК-клеточный лейкоз встречается в странах Востока, характеризуется спленомегалией, большим полиморфизмом морфологии. В цитоплазме этих клеток различимы нежные азурофильные гранулы. Лейкозные клетки имеют следующий иммунофенотип: CD2<sup>+</sup>, sCD3<sup>-</sup>, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>-</sup>, CD8<sup>-/+</sup>, CD16<sup>+</sup>, CD56<sup>+</sup>.

Лимфома Ходжкина (лимфогранулематоз) – это злокачественная лимфома, в которой малочисленные опухолевые клетки характерного строения располагаются среди преобладающего реактивного клеточного окружения. Характеризуется наличием клеток Рида-Березовского-Штернберга в пораженной ткани, имеет хроническое, рецидивирующее течение и преимущественно локализуется в лимфатических узлах. Причина развития болезни Ходжкина неизвестна. По современным представлениям, опухоль возникает из В-клеток зародышевого центра и в крайне редких случаях из Т-клеток. Иммунофенотипически все варианты клеток Рида-Березовского-Штернберга при классическом лимфогранулематозе имеют сходный профиль экспрессии иммунологических маркеров: почти во всех случаях экспрессируют CD30, виментин, фасцин, реже – CD15, CD20 и Т-клеточные антигены; не экспрессируют общелейкоцитарный антиген, мембранные Ig, κ- и λ-цепи Ig.

### **XXIII. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА**

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

В патологии человека расстройства гемостаза занимают важное место, так как являются одной из частых форм типовых нарушений функциональных систем организма и характеризуются чрезвычайно высокой потенциальной опасностью.

Гемостаз осуществляется тремя взаимодействующими между собой функционально-структурными компонентами:

- стенками кровеносных сосудов (в особенности их эндотелиальной выстилкой и субэндотелием);
- клетками крови (в первую очередь тромбоцитами);
- плазменными ферментными (протеолитическими) системами:

- свертывающей,
- плазминовой (фибринолитической),
- калликреин-кининовой,
- комплемента.

Различают два вида гемостаза: сосудисто-тромбоцитарный (первичный) и плазменный, или коагуляционный (вторичный).

### **Сосудисто-тромбоцитарный (первичный) гемостаз**

Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз обеспечивается взаимодействием сосудистой стенки и тромбоцитов. Ему принадлежит ведущая роль в начальной остановке кровотечения в зоне микроциркуляции.

#### ***Сосудистая стенка***

*Тромборезистентность* неповрежденного эндотелия сосудов обеспечивается следующими его свойствами:

1) способностью препятствовать агрегации тромбоцитов, благодаря:

- отрицательному поверхностному заряду;
- синтезу и секреции простаглицина (простаглицина I<sub>2</sub>) – мощного антиагреганта и вазодиллятора;
- синтезу АДФ-азы (АДФ вызывает агрегацию тромбоцитов);
- исключительно гладкой поверхности эндотелия;

2) подавлением коагуляционного гемостаза вследствие связывания тромбина тромбомодулином и инактивации других прокоагулянтов (V, VIII, IX и X плазменных факторов);

3) элиминацией из крови активированных факторов свертывания и их метаболитов;

4) активацией антикоагулянтов:

- наличием на мембране эндотелиальных клеток особого гликопротеина тромбомодулина, связывающего тромбин, благодаря чему последний утрачивает способность вызывать свертывание крови, но сохраняет активирующее действие на систему двух важнейших антикоагулянтов – протеинов C и S;

- синтезом протеина S (кофактора протеина C);

- синтезом гепариноподобных протеогликанов (гепаринсульфата и др.);

- синтезом антитромбина III, инактивирующего все ферментные плазменные факторы свертывания крови;

5) активацией фибринолитической системы благодаря синтезу тканевого активатора плазминогена, активатора типа урокиназы, а также белка тромбоспондина, который служит рецептором плазминогена и полем активации системы фибринолиза;

6) способностью метаболизировать биологически активные вещества, влияющие на гемостаз (биогенные амины, атерогенные липопротеиды, фактор активации тромбоцитов и др.);

7) продукцией оксида азота (вазодилатора и антиагреганта).

Вместе с тем, эндотелий способен менять свой антитромботический потенциал на тромбогенный при повреждении стенок сосудов, застое крови, гипоксии, под влиянием экзо- и эндотоксинов, иммунных комплексов, медиаторов воспаления, при метаболических изменениях сосудистой стенки (атеросклероз, диабетическая ангиопатия).

*Прокоагулянтную активность* обеспечивают следующие свойства сосудистой стенки:

1) способность синтезировать:

- фактор III, или тканевой тромбопластин (инициирует внешний путь свертывания крови);

- факторы V (ускоряет переход протромбина в тромбин), XI (участник внутреннего пути свертывания крови), фибриноген;

- фактор Виллебранда (обеспечивает адгезию тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке, играя роль «реологического клея», и стабилизацию фактора VIII);

- тромбоксан A2 (мощный агрегант и вазоконстриктор);

- цитокины – TNF- $\alpha$ , фактор активации тромбоцитов и IL-1 $\beta$  (активируют клетки эндотелия и тромбоциты);

- ингибитор активации тканевого плазминогена (снижает активность фибринолитической системы);

- фибронектин (способствует формированию тромбогенного псевдоэндотелия на поврежденном участке стенки);

- эндотелин-1 (вазоконстриктор);

- ангиотензин-II (вазоконстриктор);

2) способность активировать фактор XII при повреждении эндотелия, изменении его физических характеристик, благодаря синтезу различных биологически активных веществ;

3) способность инициировать тромбообразование при обнажении коллагена и эластина;

4) достижение стойкого спазма поврежденного сосуда, ограничивающего кровопотерю.

### ***Тромбоциты***

Тромбоциты представляют главный компонент клеточного гемостаза. Это небольшие по размеру (2–4 мкм в диаметре) безъядерные клетки, образующиеся из мегакариоцитов костного мозга. По своей структуре и функции тромбоцит представляет собой, по выражению А.А. Кубатиева (1994), «пулю, нацеленную на дезнотелизированный участок сосуда». В норме в состоянии покоя в периферическом кровотоке тромбоциты имеют дископодобную форму с гладкой поверхностью. При активации тромбоцитов их форма изменяется за счет появления нитеподобных выпячиваний – псевдоподий (рис. 20), которые играют важную роль в процессах адгезии и агрегации.



Рис. 20. Тромбоциты в покое (слева) и после активации (справа)

По данным трансмиссионной электронной микроскопии тромбоцит окружён мембраной, имеющей мощный слой поверхностных гликопротеидов, необходимых для его гемостатических функций. Она отличается высокой активностью ферментов метаболизма арахидоновой кислоты, которая в результате циклооксигеназного пути превращается в простагландины, тромбоксан  $A_2$  и простациклин. На их поверхности имеются рецепторы к большинству нейротрансмиттеров, вазопрессину и другим пептидным гормонам, бензодиазепину. Количество рецепторов на мембране тромбоцитов, в частности при маниакально-депрессивном психозе и шизофрении, претерпевает изменения,

абсолютно аналогичные колебаниям их количества на мембранах нейронов ЦНС. В связи с этим кровяные пластинки используют как материал для соответствующих тестов, прогнозирующих фазовые изменения психики у больных.

В цитоплазме тромбоцитов различают гиаломер, или гиалоплазму, и грануломер. Гиаломер – это гомогенная или тонкогранулярная субстанция, плотность которой изменяется в зависимости от функционального состояния тромбоцитов и их возраста. В гиаломере расположены микротрубочки и микрофиламенты, представляющие собой две морфологические формы тромбастенина – сократительного белка тромбоцитов. Под грануломером понимают совокупность гранул, расположенных в цитоплазме тромбоцитов. Среди них различают плотные гранулы и  $\alpha$ -гранулы. В плотных гранулах накапливаются и хранятся АДФ, серотонин, ионы кальция. В  $\alpha$ -гранулах содержатся фактор 4 тромбоцитов,  $\beta$ -тромбоглобулин, тромбоспондин, фибронектин, тромбоцитарный фактор Виллебранда, факторы роста и другие белки. В тромбоцитах имеются системы открытых и закрытых канальцев, митохондрии, зерна гликогена, лизосомы, в которых хранятся гидролитические ферменты (гидролазы). Тромбоцитарные факторы обозначаются арабскими цифрами.

Основной функцией тромбоцитов является защита циркулирующей крови от возможных контактов с чужеродными компонентами – с несвойственными ей клетками, бактериями, вирусами, корпускулярными частицами, иммунными комплексами, антителами, субэндотелиальными структурами сосудистой стенки. Они проявляют способность к хемотаксису и фагоцитозу, активируют комплемент, повышают проницаемость сосудов.

Средняя продолжительность жизни кровяных пластинок (2–10 суток) существенно меньше ее максимальной продолжительности (12–13 суток), т.е. срока жизни отдельных наиболее долговечных клеток. Это обусловлено тем, что значительная часть тромбоцитов не достигает своего максимального срока жизни в связи с их разрушением при реализации функциональных реакций.

Участье тромбоцитов в гемостазе определяется выполнением ими целого ряда функций. Они способны:

1) вызывать спазм поврежденных сосудов благодаря секреции вазоактивных веществ (адреналина, серотонина);

2) участвовать в процессе свертывания крови за счет пластиночного фактора 3 – компонента мембраны тромбоцитов, играющего роль фосфолипидной матрицы, на которой идут реакции коагуляционного каскада, и выделения при дегрануляции других прокоагулянтов;

3) стимулировать процессы репарации в местах повреждения сосудистой стенки благодаря выделению фактора роста тромбоцитов, вызывающего миграцию к месту повреждения фибробластов, гладкомышечных клеток и макрофагов.

4) обеспечивать трофику эндотелия (на роль "кормильцев" эндотелия расходуется около 15% циркулирующих тромбоцитов);

5) закупоривать поврежденный сосуд первичным тромбоцитарным тромбом, образующимся вследствие реализации адгезивно-агрегационной функции тромбоцитов.

### ***Стадии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза***

Выделяют четыре стадии сосудисто-тромбоцитарного гемостаза:

- 1) спазм сосудов;
- 2) адгезия тромбоцитов;
- 3) агрегация тромбоцитов;
- 4) ретракция сгустка.

*Спазм сосудов.* При повреждении сосуда местная вазоконстрикция ограничивает потерю крови и способствует накоплению гемостатических веществ в зоне повреждения. Спазм может быть настолько силен, что даже травматическая ампутация голени не приводит к смертельному кровотечению из артерий.

Механизмы *спазма травмированного сосуда* складываются из нескольких факторов:

- 1) действие системы эндотелинов и ослабление продукции оксида азота и простаглицлина;
- 2) образование при повреждении мембран клеток сосудистой стенки избытка лейкотриенов и тромбоксанов;
- 3) освобождение серотонина и других биогенных аминов вазоконстрикторного действия из разрушенных и активированных тромбоцитов;
- 4) прямое механическое действие повреждающего агента на гладкомышечные клетки;
- 5) освобождение из нервных окончаний и местных апудоцитов под влиянием аксон-рефлексов нейропептидов вазоспастического действия, например нейропептида X.

*Адгезия тромбоцитов.* Стимуляторами адгезии тромбоцитов (прилипания к сосудистой стенке) и их агрегации (набухания и склеивания между собой с образованием отростков) являются:

- турбулентное движение крови;
- увеличение вязкости крови;
- замедление кровотока;

- обнажение коллагена базальной мембраны при повреждении стенки сосуда;
- АДФ;
- катехоламины;
- серотонин и др.

Перечисленные стимуляторы выделяются из сосудистой стенки, эритроцитов, гемолизирующихся в зоне повреждения, и первично адгезировавшихся тромбоцитов. Важнейшими плазменными кофакторами этого процесса являются ионы кальция и синтезируемый в эндотелии адгезивный белок – фактор Виллебранда (рис. 21).

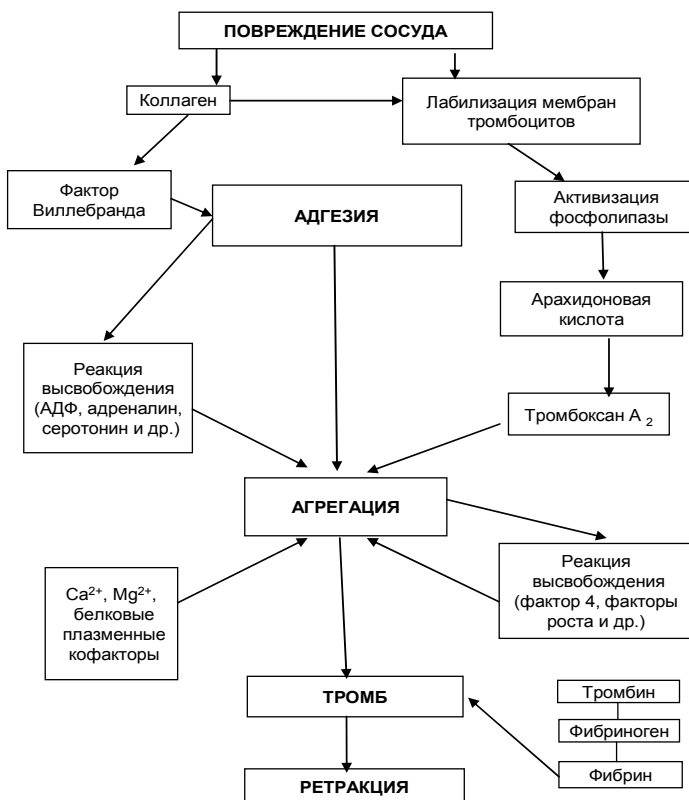


Рис. 21. Схема участия тромбоцитов в сосудисто-тромбоцитарном гемостазе

*Агрегация тромбоцитов.* Выделяются две фазы агрегации тромбоцитов – первичная (обратимая) и вторичная (необратимая). Первичная агрегация является непосредственным результатом действия на плазматическую мембрану внешних по отношению к тромбоцитам физиологических стимулов, появляющихся в зоне повреждения стенки сосуда. Вторичная развивается после первичной и обусловлена тем, что активированные тромбоциты сами выделяют в ходе дегрануляции стимуляторы агрегации – адреналин, серотонин, АДФ, антигепариновый фактор 4, тромбоцитарные факторы роста и др. (реакция высвобождения).

*Ретракция сгустка.* В процессе ретракции объём тромба сильно уменьшается, он отжимает сыворотку, лишённую тромбоцитов, большинства факторов коагуляции и неспособную к фибринообразованию, при этом сам становится более прочным. Этот важный биомеханический процесс осуществляется с участием фактора 6 тромбоцитов – ретрактозима. Нарушения ретракции свидетельствуют о дефиците тромбоцитов.

### **Коагуляционный (вторичный) гемостаз**

Коагуляционный гемостаз, или свертывание крови, – многоэтапный ферментативный процесс. Конечной целью коагуляционного гемостаза является формирование фибринового сгустка. Основу процесса гемокоагуляции составляют реакции ограниченного протеолиза, в которых принимают участие 13 факторов свертывания крови и фактор 3 тромбоцитов. Плазменные факторы свёртывания обозначаются римскими цифрами, причем если фактор активный, то добавляется индекс «а».

По функциональным свойствам все факторы, принимающие участие в свертывании крови, можно подразделить на следующие группы.

1. Белки-ферменты. Это в основном протеолитические ферменты: факторы II, III, VII, IX, X, XI, XII. Фактор XIII является трансферазой.

Все указанные ферменты содержатся в крови в неактивной форме. Их активация достигается протеолитическим отщеплением пептидов, закрывающих активный центр ферментов. Такое отщепление происходит при участии активированного предыдущего фактора свертывания (активной протеиназы). Реакции активации свертывания крови имеют каскадный, цепной характер.

2. Неферментные белки-акцелераторы или белки-ускорители. К ним относятся факторы V и VIII. Эти факторы в сотни раз ускоряют



ферментативные реакции свертывания крови. В отличие от ферментов, они потребляются в процессе коагуляции.

3. Фосфолипидная матрица. Это микромембрана, на которой происходят упорядоченные реакции свертывания крови. Роль такой матрицы выполняет фактор 3 тромбоцитов.

4. Ионы кальция. Их участие в свертывании крови состоит в фиксировании белковых факторов к фосфолипидным матрицам.

5. Субстрат свертывания крови – фибриноген (ф. I.)

Большинство факторов свертывания синтезируется в печени. В зависимости от участия витамина К в этом процессе их разделяют на две группы:

1) витамин-К-зависимые – ф. II, VII, IX, X;

2) витамин-К-независимые – ф. I, V, XI – их образование не требует витамина К.

Процесс свертывания крови проходит три фазы, при этом существует два механизма активации коагуляционного каскада – внутренний и внешний (рис. 22).

Выделяют следующие фазы свертывания крови.

I фаза – образование активного кровяного тромбопластина.

II фаза – превращение протромбина в тромбин.

III фаза – превращение фибриногена в фибрин.

*I фаза. Во внутреннем механизме* пусковым фактором является фактор XII (фактор контакта, фактор Хагемана), активация которого происходит вследствие контакта крови с базальной мембраной сосудов при их повреждении. Кроме того, активация этого фактора может осуществляться с помощью его ферментативного расщепления (калликреином, плазмином). В свою очередь, фактор XII является универсальным активатором всех плазменных протеолитических систем: свертывающей, калликреин-кининовой, фибринолитической и системы комплемента. XIIa-фактор последовательно активирует XI и IX факторы. Последние два активируют фактор X, при этом действие фактора IX на фактор X усиливается в несколько тысяч раз фактором VIII. Фактор V и пластиночный фактор 3, играющий роль фосфолипидной матрицы, в совокупности повышают активность кровяного тромбопластина (фактора Xa) в 300000 раз. Образованием активного кровяного тромбопластина (протромбиназы) заканчивается I фаза внутреннего механизма коагуляционного гемостаза. *Внешний механизм* свертывания крови стимулируется поступлением в плазму из поврежденных тканей тканевого тромбопластина (ф. III), превращающего фактор VII в VIIa, который активирует фактор X. На образовании

### Внутренний путь свертывания крови

### Внешний путь свертывания крови

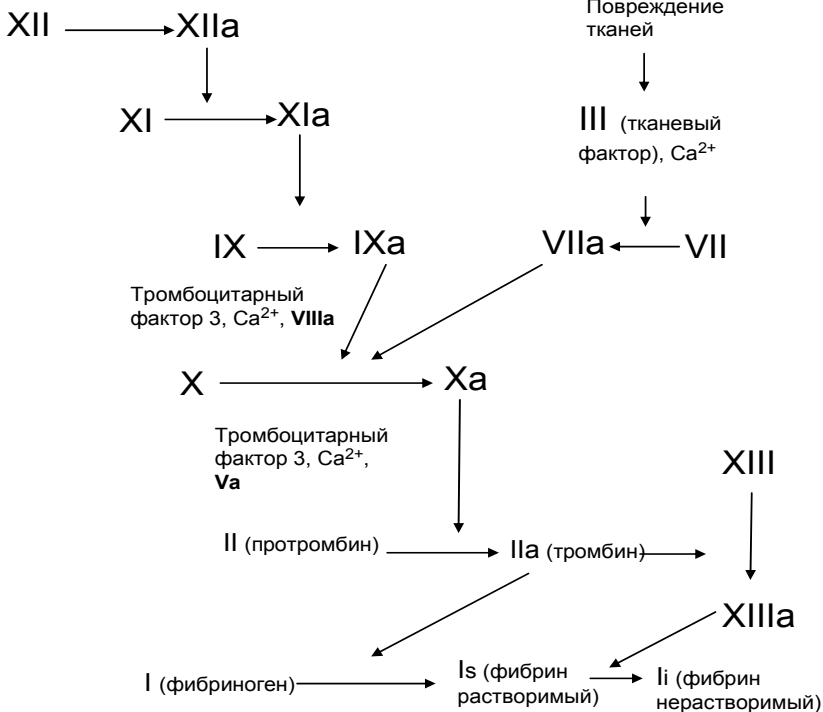


Рис. 22. Схема коагуляционного гемостаза

фактора Xa смыкаются внешний и внутренний пути активации коагуляционного гемостаза. II и III фазы свертывания крови являются общими.

*II фаза.* Фактор Xa последовательно отщепляет от фактора II (протромбина) 2 фрагмента, превращая его в фактор IIa (тромбин); его образование является итогом этой фазы.

*III фаза.* Тромбин отщепляет от молекулы фактора I (фибриногена) четыре пептида, превращая его в мономеры фибрина, которые полимеризуются с образованием растворимого, а затем нерастворимо-

го фибрин-полимера под влиянием фактора XIII (фибринстабилизирующего), активируемого тромбином.

### **Противосвертывающая (антикоагулянтная) система**

Свертыванию крови противодействует противосвертывающая система, которая включает в себя первичные и вторичные антикоагулянты.

#### *Первичные антикоагулянты*

1. Гепарин – гетерополисахарид, образующийся во всех органах и тканях; наибольший синтез его происходит в легких и печени. Гепарин тормозит все три фазы свертывания крови.

2. Антитромбин III – универсальный антикоагулянт. На его долю приходится более 75% всей антикоагулянтной активности плазмы, причем без должного уровня этого белка гепарин не работает. При снижении количества антитромбина III возникает тяжелое тромбофилическое состояние, характеризующееся рецидивирующими тромбозами магистральных вен конечностей и внутренних органов, тромбоэмболиями легочной артерии, инфарктами органов. При уровне антитромбина ниже 30% больные часто погибают в молодом возрасте от тромбоэмболии. Скрытая склонность к тромбозам возникает при снижении антитромбина ниже 70%.

3. Протеин С – инактиватор неферментных факторов свертывания (ф. VIII и ф. V); его кофактором является протеин S. На долю системы протеина С приходится около 15% антикоагулянтной активности плазмы.

#### *Вторичные антикоагулянты*

Вторичные физиологические антикоагулянты образуются в процессе свертывания крови и фибринолиза в результате дальнейшей ферментативной деградации ряда факторов свертывания крови.

1. Фибрин. Адсорбирует и инактивирует большое количество тромбина, т.е. является как фактором свертывания, так и антикоагулянтом, обозначается как антитромбин I.

2. Продукты деградации фибриногена/фибрина. Образуются в результате фибринолиза, оказывают влияние на проницаемость и тонус кровеносных сосудов, свойства эндотелия, ингибируют агрегацию тромбоцитов и самосборку мономеров фибрина, т.е. действуют как антиагреганты и антикоагулянты, тормозят фибринолиз, активируют макрофаги.

3. Тромбин. Способен превращаться из основного фактора свертывания крови в активатор важнейшего противосвертывающего механизма. Значительная часть тромбина, образующегося при актива-

ции свертывающей системы крови, связывается с тромбомодулином сосудистой стенки и утрачивает при этом способность вызывать образование фибрина и активировать фактор XIII. Вместе с тем, такой заблокированный тромбомодулином тромбин сохраняет способность активировать систему важнейших антикоагулянтов – протеинов C и S.

### Фибринолитическая (плазминовая) система

Ферментная система, вызывающая расщепление фибрина/фибриногена на все более и более мелкие фрагменты, обозначается как фибринолитическая или плазминовая система (рис. 23). Главным компонентом этой системы является фермент плазмин (фибринолизин), содержащийся в плазме в виде профермента – плазминогена. Активный плазмин быстро блокируется антиплазминами и элиминируется из кровотока. В организме активация фибринолиза может осуществляться двумя путями.

*Внутренняя активация фибринолиза* осуществляется двумя механизмами: Хагеман-зависимый фибринолиз, который обуславливается активированным фактором XII в комплексе с калликреином и высокомолекулярным кининогеном, и Хагеман-независимый фибринолиз, при котором плазминоген активируется активаторами, циркулирующими в крови. На долю Хагеман-зависимого фибринолиза приходится 75% фибринолитической активности плазмы крови.

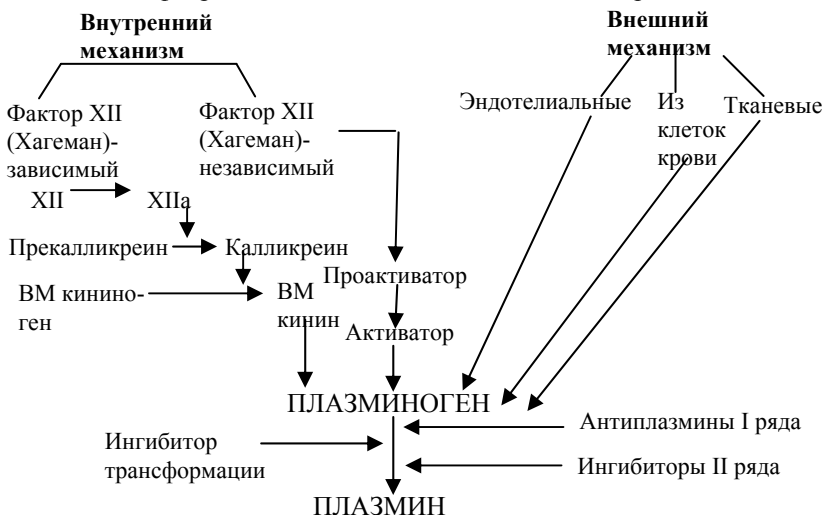


Рис. 23. Схема фибринолиза

*Внешняя активация фибринолиза* осуществляется в основном синтезируемым в сосудистом эндотелии белковым активатором тканевого типа (тканевым активатором плазминогена). Его интенсивный выброс происходит при всех видах закупорки сосудов, физических нагрузках, под влиянием вазоактивных веществ и ряда лекарственных препаратов (никотиновой кислоты, адреналина, норадреналина, аналогов вазопрессина и др.). Мощные активаторы плазминогена содержатся в эритроцитах, тромбоцитах, лейкоцитах. Гранулоциты и макрофаги могут секретировать внутриклеточные киназы, которые сами по себе, без участия плазмينا, расщепляют фибрин. Активаторы плазминогена содержатся также в различных тканях, экскретах и секретах (моче, желчи, молоке, слюне).

### **Методы исследования состояния системы гемостаза**

#### ***Долабораторная оценка состояния системы гемостаза при геморрагических диатезах по типу кровоточивости***

1. Петехиально-пятнистый – (синячковый, микроциркуляторный) характерен для тромбоцитопений, тромбоцитопатий, болезни Виллебранда.

2. Гематомный – типичен для гемофилии, характеризуется болезненными напряженными кровоизлияниями в мягкие ткани и суставы.

3. Смешанный синячково-гематомный – характерен для ДВС-синдрома, тяжелого дефицита факторов протромбинового комплекса, тяжелой формы болезни Виллебранда, передозировки антикоагулянтов и фибринолитиков.

4. Васкулитно-пурпурный – характеризуется геморрагиями в виде сыпи или эритемы на воспалительной основе, наблюдается при инфекционных и иммунных васкулитах.

5. Ангиоматозный – наблюдается при телеангиэктазиях, ангиомах.

#### ***Лабораторные исследования состояния системы гемостаза***

##### *Исследование сосудисто-тромбоцитарного гемостаза*

1. Время кровотечения (проба Дьюка). Норма – 2–5 мин. Удлинение времени капиллярного кровотечения наблюдается при тромбоцитопениях, тромбоцитопатиях, болезни Виллебранда.

2. Количество тромбоцитов. Норма –  $180\text{--}360 \times 10^9/\text{л}$ .

3. Резистентность капилляров (манжеточная проба). Увеличение количества петехий на участке кожи в зоне наложения манжеты тонометра больше допустимого по методике свидетельствует о пони-

жении резистентности сосудистой стенки и характерно для тромбоцитопений, тромбоцитопатий и вазопатий.

4. Агрегация тромбоцитов. Оценка проводится с помощью агрегометра. Повышение агрегационной активности тромбоцитов характерно для претромботических состояний, идиопатического тромбоцитоза, тромбозов, инфарктов органов, атеросклероза, васкулитов, беременности. Снижение агрегации наблюдается при тромбоцитопатиях (тромбастинии Гланцмана, болезни Бернара-Сулье).

5. Ретракция кровяного сгустка. В норме сгустки крови начинают сжиматься через 30–60 мин. Отсутствие ретракции сгустка наблюдается при выраженных тромбоцитопениях и тромбоцитопатиях.

#### *Исследование коагуляционного гемостаза*

1. Время свертывания крови. Норма – 5–10 мин. Удлинение времени свертывания наблюдается при дефиците прокоагулянтов, наличии в крови ингибиторов свертывания, в частности гепарина.

2. Активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время - время свертывания плазмы с хлоридом кальция в условиях высокой стандартизации теста по контактной (коалин) и фосфолипидной (кефалин) активации свертывания. Показатель чувствителен к дефициту факторов XII, XI, IX и VIII, а также к избытку в плазме антикоагулянтов. Норма – 35–45 с.

3. Протромбиновое время. Норма – 12–20 с. Это время свертывания плазмы при добавлении тромбопластина и хлорида кальция. Удлинение протромбинового времени исследуемой плазмы приводит к снижению протромбинового индекса, наблюдается при дефиците факторов свертывания крови (ф. X, ф. VII, ф. V, ф. II, ф. I), который развивается при поражении печени, дефиците витамина K, приеме антикоагулянтов.

В настоящее время используется дополнительный способ представления результатов протромбинового теста – Международное нормализованное отношение (МНО, англ. international normalized ratio – INR). Этот показатель рекомендован для контроля терапии непрямыми антикоагулянтами комитетом экспертов ВОЗ, Международным комитетом по изучению тромбозов и гемостаза и Международным комитетом по стандартизации в гематологии. Рассчитывается по формуле:

$$\text{МНО} = (\text{протромбиновое время пациента} / \text{протромбиновое время донора})^{\text{ISI}}$$

где ISI (International Sensitivity Index of thromboplastin), он же МИЧ (международный индекс чувствительности) – показатель чувствитель-

ности тромбобластина, стандартизирующий его относительно международного стандарта.

МНО – математическая коррекция, при помощи которой производится стандартизация протромбинового времени, что позволяет сравнивать результаты, полученные в разных лабораториях. МНО и протромбиновое время коррелируют отрицательно – снижение протромбинового времени соответствует повышению МНО.

4. Тромбиновое время - время свертывания плазмы при добавлении тромбина. Норма – 15–18 с. Удлинение показателя наблюдается при врожденной недостаточности фибриногена (афибриногенемия), синтезе аномального фибриногена, ДВС-синдроме, остром фибринолизе. Укорочение тромбинового времени вследствие повышения концентрации фибриногена отмечается при ответе острой фазы.

5. Содержание фибриногена. Норма – 2–4 г/л. Снижение концентрации фибриногена наблюдается при остром ДВС-синдроме, дисфибриногенемии, увеличение – при инфекционных, воспалительных и аутоиммунных процессах; при подостром и хроническом ДВС-синдроме.

#### *Исследование противосвертывающей системы*

1. Активность антитромбина III. Норма – 85–115%. Снижение активности наблюдается при врожденном дефиците или аномалии этого белка, заболеваниях печени, нефротическом синдроме, ДВС-синдроме.

2. Определение протеина С и протеина S. Норма – 94–124% для протеина С и 81–111% для протеина S. Снижение уровня этих белков наблюдается при их врожденном дефиците, геморрагической болезни новорожденных, заболеваниях печени с нарушением ее функций, ДВС-синдроме, нефротическом синдроме.

#### *Исследование фибринолитической системы*

1. Хагеман-зависимый фибринолиз. Норма – 3–12 мин. Информирует об активации пламиногена от факторов контакта (ф. XII, ф. XI) через калликреин-кининовый мост (см. рис. 23). Этот фибринолиз является базальным, его угнетение прогнозирует сосудистые катастрофы в ночное время.

2. Эуглобулиновый лизис при активации стрептокиназой. Норма – 75–85 сек. Отражает активность внешних (тканевых) активаторов пламиногена, синтез которых стимулируется физической нагрузкой.

#### *Выявление в крови атипичных форм фибрина/фибриногена*

1. Продукты деградации фибриногена/фибрина. Норма – менее 10 мг/л. Увеличение их содержания свидетельствует об активации

внутрисосудистого свертывания крови, наблюдается при ДВС-синдроме, тромбозе глубоких вен, эмболии легочной артерии.

2. Растворимые фибрин-мономерные комплексы. Норма – 4,0 мг/100 мл. Продукты пара-коагуляции, в которых содержится "заблокированный" фибриноген, т.е. не участвующий в процессе свертывания крови, обнаруживаются в тех же ситуациях, в которых выявляются продукты деградации фибриногена/фибрина.

3. D-димеры. Норма – 33,5–727,5 нг/мл. Специфические продукты деградации фибрина, входящие в состав тромба. Они образуются в процессе лизиса сгустка крови под влиянием плазмина и некоторых неспецифических фибринолитиков. Концентрация D-димеров в сыворотке пропорциональна активности фибринолиза и количеству лизируемого фибрина. Тест позволяет судить об интенсивности процессов образования и разрушения фибриновых сгустков.

### **Типовые нарушения системы гемостаза**

Важнейшее место расстройств гемостаза в общей патологии человека определяется не только высокой частотой, разнообразием и потенциально высокой опасностью тромбофилических, геморрагических и тромбгеморрагических заболеваний и синдромов, но еще и тем, что эти процессы являются важными звеньями патогенеза большого числа других заболеваний – инфекционно-септических, иммунных, сердечно-сосудистых, неопластических, акушерской патологии, болезней новорожденных и др.

Нарушения гемостаза подразделяются на три группы.

1. Тромбофилические состояния, тромбозы.
2. Геморрагические заболевания и синдромы.
3. Нарушение гемостаза смешанного характера при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови (ДВС).

#### ***Тромбофилические состояния, тромбозы***

Если в физиологических условиях остановка кровотечения заканчивается образованием гемостатической пробки - и этот процесс является гармоничным, локализованным и обратимым результатом нарушения равновесия в виде временной гиперкоагуляции, то внутрисосудистая патологическая коагуляция (тромбоз) наступает при беспорядочном, распространенном, продолжительном и часто необратимом нарушении равновесия.

К тромбофилическим состояниям относятся заболевания и синдромы, характеризующиеся повышенной свертываемостью крови, образованием тромбов и высоким риском тромбоэмболических осложнений. *Тромбоз* – это прижизненное свертывание крови в просвете



сосуда или полостях сердца. Сгустки крови могут быть пристеночными, частично уменьшающими просвет сосудов, и закупоривающими. Тромбообразование является важным звеном патогенеза ряда заболеваний сердечно-сосудистой системы (ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, церебральный инсульт, тромбоэмболия легочной артерии, тромбозы глубоких вен, сосудистые поражения конечностей, почек и т.д.) и в настоящее время основной причиной тяжелой инвалидизации и гибели людей в развитых странах.

К основным патогенетическим механизмам тромбообразования относят так называемую триаду Вирхова. В 1856 г. Р. Вирхов (R. Virchow) выделил три фактора, способствующие образованию тромбов. На языке современной терминологии они формулируются следующим образом.

1. Повреждения эндотелия («нарушения поверхности» по Вирхову).
2. Нарушение гемодинамики, стаз («замедление кровотока») внутри сердца или сосудов.
3. Гиперкоагуляция, активация адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов и изменение реологических свойств крови («усиленное взаимодействие между кровью и сосудом»).

Более детально факторы, способствующие патологическому тромбообразованию, можно представить следующим образом.

1. *Повреждение сосудистой стенки, приводящее к снижению ее антитромботических свойств.* Повреждение эндотелиальных клеток с обнажением тромбогенных субэндотелиальных структур осуществляется различными факторами: механическими (катетеризация, травма, острая гипертензия и др.), химическими (мутагены, модифицированные липопротеиды и др.), биологическими (эндотоксины бактерий, вирусы), эндогенными медиаторами и эффекторными молекулами (провоспалительные цитокины, антитела против клеток эндотелия, иммунные комплексы и др.). В поврежденном эндотелии нарушается функция тромбомодулина, снижается его способность связывать тромбин. Из поврежденной внутренней оболочки сосуда выделяются факторы, активирующие процесс тромбообразования: фактор активации тромбоцитов, АТФ, фосфолипаза А<sub>2</sub>, тромбоксан А<sub>2</sub>. Угнетаются процессы фибринолиза, уменьшается образование в эндотелии простаглицлина и оксида азота, оказывающих антиагрегационное действие на тромбоциты. Из поврежденного эндотелия выделяются тканевой тромбопластин (ф. III), активирующий коагуляционный гемостаз, факторы адгезии и агрегации форменных элементов. Снижается продукция в нем протеина S, являющегося кофактором протеина С. Менее

активно идет синтез антикоагулянтных протеогликанов (гепаринсульфата).

2. *Нарушение гемодинамики, замедление кровотока внутри сердца или сосудов.* Характерны снижение скорости кровотока, возникновение турбулентного кровотока вместо ламинарного. Образованию тромбов способствует локальный ангиоспазм, в частности, коронарных сосудов. Замедление кровотока и нарушение микроциркуляции, наряду со стимуляцией синтеза и выделения тканевого тромбопластина, лежат в основе тромботических осложнений в очаге воспаления.

3. *Гиперкоагуляция, активация адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов и изменение реологических свойств крови.* Активация адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов и увеличение вязкости крови способствуют усилению взаимодействия между кровью и поверхностью сосудов. Этому же способствуют активация коагуляционного гемостаза, ослабление противосвертывающей системы крови (истощение запасов гепарина, антитромбина III, протеинов С и S) и снижение активности системы фибринолиза вследствие уменьшения синтеза активаторов плазминогена тканевого и урокиназного типа, а также увеличения продукции ингибиторов этих активаторов.

*Возможные исходы тромбоза,* которые могут быть взаимосвязаны:

1) организация тромба, в результате чего он прочно закрепляется в сосуде;

2) канализация тромба;

3) гнойное расплавление тромба при его инфицировании;

4) лизис тромба с восстановлением кровотока в сосуде;

5) отрыв тромба и превращение его в эмбол.

*Принципы патогенетической терапии тромбозов*

1. Антиагреганты:

- ингибиторы циклооксигеназы (ацетилсалициловая кислота, индометацин, пироксикам);

- активаторы простаглицинсинтетазы (ниацин, никошпан, трентал);

- стимуляторы аденилатциклазы (курантил);

- ингибиторы аденозиндифосфорной кислоты (клофибрат);

- ингибиторы тромбоксансинтетазы (трапедил);

- антагонисты  $Ca^{2+}$  (верапамил, нифедипин);

- простаноиды (простагландин E<sub>2</sub>).

2. Антикоагулянты:

- прямого действия (гепарин, антитромбин III);

- непрямого действия (производные кумарина).
- 3. Фибринолитики:
  - прямого действия (фибринолизин, стрептокиназа, стрептодеказа);
  - непрямого действия (тканевые активаторы плазминогена - алтеплаза, тенектеплаза).
- 4. Повышение тромборезистентности сосудистой стенки, коррекция эндотелиальной дисфункции:
  - повышение синтеза и высвобождение сосудистого активатора плазминогена и других эндотелиальных факторов (анаболические стероиды, дозированная физическая нагрузка, сулодексид);
  - заместительная терапия (тканевые активаторы плазминогена, протеин С, нитраты и др.);
  - влияние на апоптоз эндотелиоцитов (статины, антиоксиданты и др.).
- 5. Нормализация реологических свойств крови:
  - понижение вязкости (гемодилюция);
  - повышение деформируемости эритроцитов (трентал).
- 6. Лечение основного заболевания.

### ***Геморрагические заболевания и синдромы***

#### *Классификация геморрагических заболеваний и синдромов*

I. Нарушение механизмов сосудисто-тромбоцитарного (первичного) гемостаза.

1. Тромбоцитопении (уменьшение количества тромбоцитов):
  - а) врожденные формы (аномалия Мея-Хегглина и др.);
  - б) приобретенные формы (аллоиммунная тромбоцитопеническая пурпура новорожденных, лекарственно-индуцированная тромбоцитопения и др.).
2. Тромбоцитопатии (качественные нарушения тромбоцитов):
  - а) нарушение адгезии тромбоцитов:
    - врожденного характера (болезнь Виллебранда, тромбоцитодистрофия Бернара-Сулье и др.);
    - приобретенного характера (при гемобластозах, ДВС-синдроме, миелопролиферативных заболеваниях, гормональных нарушениях; лекарственные и токсигенные формы и др.).
  - б) нарушение агрегации тромбоцитов (тромбастения Гланцмана, синдром серых тромбоцитов и др.).
3. Аномалии сосудистой стенки:
  - а) врожденные (телеангиэктазия Ослера-Рандю, гемангиомы и др.);

б) приобретенные – инфекционного, иммунного или инфекционно-иммунного генеза (болезнь Шенлейна-Геноха, болезнь Мошковиц-Зингера и др.).

II. Нарушение механизмов вторичного (коагуляционного) гемостаза:

а) врожденные формы нарушения синтеза прокоагулянтов (при гемофилиях, наследственных дисфибриногенемиях и др.);

б) приобретенный дефицит прокоагулянтов (при патологии печени, гиповитаминозе К, ДВС-синдроме и др.).

III. Повышенная активность противосвертывающей системы (при передозировке антикоагулянтов).

IV. Повышенная активность фибринолиза;

а) врожденного характера (наследственный дефицит  $\alpha_2$ -антиплазмина – болезнь Миасато);

б) приобретенного характера (передозировка фибринолитических препаратов, ДВС-синдром).

*1. Нарушение механизмов сосудисто-тромбоцитарного (первичного) гемостаза*

К этой группе относятся заболевания, при которых ведущим звеном в патогенезе развития клинических проявлений кровоточивости являются количественные и функциональные нарушения тромбоцитов и сосудистой стенки.

1. Тромбоцитопения – это патологическое состояние, при котором содержание тромбоцитов в крови менее 150000/мкл. Снижение количества тромбоцитов обусловлено увеличенным их разрушением, повышенным потреблением, а также недостаточным образованием. Наиболее часто встречаются аутоиммунные тромбоцитопении, при которых происходит разрушение тромбоцитов вследствие воздействия на них антитромбоцитарных антител. В основе патогенеза большинства аутоиммунных тромбоцитопений лежит срыв иммунологической толерантности. Во всех случаях тромбоцитопенической пурпуры (т.е. геморрагического синдрома, связанного со снижением количества тромбоцитов) отмечается резкое сокращение продолжительности жизни тромбоцитов до нескольких часов, вместо 7–10 суток. Число тромбоцитов, образующихся в единицу времени, увеличивается по сравнению с нормой в 2–6 раз. Увеличение количества мегакариоцитов и продукции тромбоцитов обусловлено повышением синтеза тромбоцитопоэтинов в ответ на снижение количества тромбоцитов.

Болезнь Верльгофа (хроническая иммунопатологическая тромбоцитопеническая пурпура) – хроническое волнообразно протекающее заболевание, которое характеризуется тромбоцитопенией, на-

личием гигантских тромбоцитов в кровотоке, мегакариоцитозом в костном мозге и обязательным присутствием антитромбоцитарных аутоантител. Прежнее название болезни – идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура – в настоящее время употребляется в случаях, когда аутоиммунная природа заболевания не доказана. Болезнь названа по имени немецкого врача П.Г. Верльгофа (P. G. Werlhof), описавшего ее в 1735 г. Заболевание наиболее часто (в 40% случаев) является причиной геморрагического синдрома в гематологической практике. Распространенность болезни Верльгофа колеблется от 1 до 13 на 100 000 человек. Большинство больных – женщины молодого и среднего возраста.

Геморрагический синдром характеризуется кровотечениями из слизистых оболочек и кровоизлияниями в кожных покровах. Они могут иметь вид экхимозов (на конечностях и туловище), нередко образуются в местах инъекций. Возможны кровоизлияния в мозг, реже наблюдаются кровотечения в желудочно-кишечном тракте, гематурия, кровохаркание и др. Кровотечения при удалении зубов начинаются сразу после вмешательства и продолжаются несколько часов или дней, чем отличаются от рецидивирующих кровотечений при гемофилии. Пробы на ломкость капилляров чаще положительны.

При лабораторном исследовании периферической крови регистрируется снижение числа тромбоцитов (иногда вплоть до их полного исчезновения) при нормальном или повышенном содержании плазменных факторов свертывания. Признаки геморрагического диатеза появляются при снижении количества тромбоцитов до  $50 \times 10^9$  /л и ниже. Время кровотечения чаще бывает удлиненным. Ретракция кровяного сгустка уменьшена. Свертываемость крови у большинства больных нормальная. Нередко при аутоиммунной тромбоцитопении наблюдаются функциональные нарушения тромбоцитов.

Патогенетическая терапия аутоиммунных тромбоцитопений складывается из применения глюкокортикоидов, других иммунодепрессантов, спленэктомии. Симптоматическое лечение включает местные и общие гемостатические средства. Показано применение ε-аминокапроновой кислоты, эстрогенов, прогестинов и др стимуляторов тромбоцитопоэза. Местно, особенно при носовых кровотечениях, широко используется гемостатическая губка, криотерапия. Вливание тромбоцитов не показано, так как оно грозит усилением тромбоцитолита. Гемотрансфузии также нежелательны.

2. Тромбоцитопатии – это нарушения гемостаза, обусловленные качественной неполноценностью или дисфункцией пластинок. Тромбоцитопатии – самая частая причина кровоточивости в терапев-

тической, акушерско-гинекологической, хирургической и ЛОР-практике (до 50–80% всех геморрагических синдромов), однако они диагностируются далеко не всегда, и больные долгое время безуспешно лечатся до обращения к гематологу. Тип кровоточивости при тромбоцитопатиях – микроциркуляторный (петехии, экхимозы, синячки, десневые и носовые кровотечения, меноррагии и т.п.).

#### *Нарушение адгезии тромбоцитов*

Болезнь Виллебранда – это наследственное заболевание, обусловленное нарушением синтеза в клетках эндотелия фактора Виллебранда. Он необходим для адгезии тромбоцитов к клеткам. Наследственная передача болезни осуществляется по аутосомно-доминантному типу. Частота болезни доходит до 1/800. Отсутствие фактора Виллебранда приводит к нарушению механизмов первичного гемостаза, что подтверждается удлинением времени кровотечения (проба Дьюка). Так как фактор Виллебранда является носителем фактора VIII-С и защищает его от протеолиза, у больных часто имеется некоторая нехватка фактора VIII-С, поэтому расстройство гемостаза у них приобретает черты комплексного, сочетает дефект адгезии тромбоцитов и проявления коагулопатии. Для легких форм болезни Виллебранда характерен петехиальный тип кровоточивости, для тяжелых – петехиально-гематомный, что обусловлено сочетанным нарушением механизмов первичного и вторичного гемостаза. Кроме носовых кровотечений, редко наблюдающихся при легких формах болезни, по мере нарастания тяжести заболевания увеличивается частота и продолжительность спонтанных и посттравматических кровотечений в ротовой полости, геморрагий при порезах, ушибах, хирургических вмешательствах. Возможны тяжелые желудочно-кишечные кровотечения. При тяжелой форме болезни возникают кровоизлияния в крупные суставы, но они все же редки и, как правило, не ведут к развитию гемартрозов (в отличие от гемофилии). Трансформация кровоточивости из микроциркуляторной в гематомную коррелирует со степенью дефицита в плазме фактора VIII-С. Основным патогенетическим методом лечения, обеспечивающим временную нормализацию всех нарушенных гемостатических функций, является трансфузионная заместительная терапия.

#### *Нарушение агрегации тромбоцитов*

Тромбастения Гланцмана. Описана в 1918 г. как геморрагический диатез, передающийся по рецессивно-аутосомному типу. Характеризуется удлинением времени капиллярного кровотечения по Дьюку и отсутствием или резким ослаблением ретракции кровяного сгустка при нормальном содержании тромбоцитов в крови. Тип кровоточивости – микроциркуляторный: характерны кожные петехии и экхимозы,

носые и десневые кровотечения, меноррагии, иногда длительные кровотечения при небольших порезах, удалении зубов. Опасны маточные кровотечения, подчас весьма обильные и упорные, кровоизлияния в оболочки и ткань мозга, в ткани и полости глаза. Постоянным признаком этого заболевания является отсутствие агрегации тромбоцитов при воздействии АДФ, адреналина, тромбина, резкое ослабление реакций на коллаген, адгезивность к которому сохранена, но не подкрепляется последующей агрегацией. Следовательно, при тромбастении нарушена агрегация тромбоцитов при сохраненной их адгезии. Главную роль в происхождении тромбастении Гланцмана играет отсутствие в оболочках тромбоцитов комплекса гликопротеинов Пв/Ша-рецепторов фибриногена, необходимых для взаимодействия этих клеток со стимулятором агрегации фибриногеном. Патогенетическая терапия включает применение  $\epsilon$ -аминокапроновой кислоты, синтетических гормональных эстроген-прогестинных противозачаточных препаратов, местных гемостатических средств. Прогноз в большинстве случаев благоприятный.

### 3. Аномалии сосудистой стенки

К ним относятся болезнь Шенлейна-Геноха, телеангиэктазия Ослера-Рандю, болезнь Мошковиц-Зингера и др.

Геморрагический васкулит, или болезнь Шенлейна-Геноха, – остро развивающееся инфекционно-аллергическое заболевание с преимущественным поражением микроциркуляторного русла кожи, суставов, желудочно-кишечного тракта и почек. Этиология и патогенез геморрагического васкулита связаны с внедрением и недостаточной утилизацией микробного или лекарственного антигена. Если антигена поступило слишком много и антителигенез идет недостаточно энергично, то это вызывает развитие аллергической реакции III типа с образованием иммунных комплексов, повреждающих эндотелий микрососудов. В результате гибели эндотелиальных клеток обнажается подлежащий коллаген сосудистой стенки, в этой зоне немедленно возникает пристеночный тромбоз, затем некроз всей сосудистой стенки, периваскулярный отек, дистрофия и некрозы окружающих мягких тканей. Множественные капиллярные микротромбозы вызывают потребление гуморальных факторов свертывания крови, а также тромбоцитов, что сопровождается вторичной кровоточивостью (ДВС-синдром). Этиологическим фактором геморрагического васкулита может стать как бактериальная, так и вирусная инфекция. Несомненное значение имеют очаги скрытой инфекции: гаймориты, аднекситы, кариез и др. Возможно провоцирующее влияние пищевых (кофе, шоколад, цитрусовые и др.) и лекарственных аллергенов, парфюмерии.

Клинические проявления: кожный (тип кровоточивости – васкулитно-пурпурный), суставной, абдоминальный и почечный геморрагические синдромы.

## *II. Нарушения механизмов коагуляционного (вторичного) гемостаза*

1. Врожденные формы нарушения синтеза прокоагулянтов или гемофилии – это геморрагические диатезы, обусловленные наследственным дефицитом или наследственной молекулярной аномалией прокоагулянтной части фактора VIII (гемофилия А) или фактора IX (гемофилия В). Это рецессивно наследуемые, сцепленные с полом (X-хромосомой) заболевания; болеют лица мужского пола, женщины передают эту патологию. Еще в Талмуде (II век нашей эры) описаны смертельные кровотечения у мальчиков после обряда обрезания. В связи с этим предписывалось всех родственников мужского пола по женской линии, рождающихся впоследствии в таких семьях, не обрезать.

В основе патогенеза кровоточивости лежит изолированное нарушение начального этапа внутреннего механизма свертывания крови, вследствие чего резко удлиняется общее время свертывания цельной крови и показатель активированного парциального тромбопластинного времени. Протромбиновое время и конечный этап свертывания, а также все параметры тромбоцитарного гемостаза (число тромбоцитов и все виды их агрегации) не нарушаются. Пробы на ломкость микрососудов (манжеточная и др.) остаются нормальными.

Для клинической картины характерен гематомный тип кровоточивости с раннего детского возраста у лиц мужского пола, обильные и длительные кровотечения после любых, даже малых, травм и операций, включая экстракцию зубов, прикусы губ и языка и т.д. Характерны повторяющиеся кровоизлияния в крупные суставы конечностей (коленные, голеностопные и др.) с последующим развитием деформирующих артрозов с атрофией мышц и контрактурами, приводящих к инвалидизации больных. Возможны большие межмышечные, внутримышечные, поднадкостничные и забрюшинные гематомы, вызывающие иногда деструкцию подлежащей костной ткани (гемофилические псевдоопухли), патологические переломы костей. Возможны упорные рецидивирующие желудочно-кишечные и почечные кровотечения. Тяжесть заболевания соответствует степени дефицита антигемофилических факторов: при крайне тяжелых формах их уровень ниже 1%, при тяжелых – 1–2%, средней тяжести – 3–5%, легкой – больше 5%. Однако при травмах и операциях угроза развития опасных для жизни кровотечений сохраняется и при легких формах гемофилии, и лишь



поддержание уровня факторов VIII или IX выше 30–50% обеспечивает надежный гемостаз.

В основе патогенетической терапии лежит купирование гемофилического кровотечения инфузией свежей плазмы, антигемофильного глобулина или криопреципитата, применение викасола или хлористого кальция не показано. При наружном гемофилическом кровотечении применяются местные кровоостанавливающие средства: ε-аминокапроновая кислота, тромбопластин, сухой тромбин и др.

2. Приобретенный дефицит прокоагулянтов – приобретенные коагулопатии – являются следствием основного заболевания или медикаментозного воздействия. Основные клинические ситуации, при которых наблюдаются приобретенный дефицит коагулянтов:

1) заболевания печени, сопровождающиеся нарушением синтеза плазменных факторов свертывания VII, X, IX, II, V, XI;

2) болезни почек – нефротический синдром, сопровождающийся большой потерей факторов X, VII и II с мочой;

3) передозировка антикоагулянтов непрямого действия (кумарина, варфарина и др.), приводящая к дефициту К-витаминзависимых факторов VII, X, II и IX;

4) передозировка антикоагулянтов прямого действия (гепарина, природного гирудина и др.), приводящая к блокаде на разных уровнях коагуляционного каскада;

5) передозировка активаторов фибринолиза (фибринолизина, алтеплазы, и др.), вызывающая протеолиз факторов I, VIII, V и приводящая к гипофибриногемии;

6) все клинические ситуации, приводящие к развитию ДВС-синдрома, особенно к острой его форме.

### ***Нарушение гемостаза смешанного характера при диссеминированном внутрисосудистом свертывании крови***

Термином ДВС-синдром (тромбогеморрагический синдром) обозначается неспецифический патологический процесс, связанный с поступлением в кровь активаторов ее свертывания и агрегации тромбоцитов, образованием тромбина, активацией и последующим истощением плазменных ферментных систем (свертывающей, калликреинкининовой, фибринолитической и др.), образованием в крови множественных микросгустков и агрегатов клеток, блокирующих микроциркуляцию в органах (З.С. Баркаган, 1988). Указанные изменения приводят к развитию тромбогеморрагий, гипоксии, ацидоза, дистрофии, глубокой дисфункции органов, интоксикации организма продуктами белкового распада и другими метаболитами и нередко к возникновению вторичных диффузных кровотечений. Тяжесть и темпы развития

ДВС варьируют от молниеносных форм до латентных и затяжных, от генерализованного свертывания крови до региональных и органных тромбогеморрагий.

Наиболее частыми причинами являются тяжелые патологические процессы и состояния, сопровождающиеся массивным повреждением (системное воспаление; массивные деструктивные процессы при механической политравме, ожоговой болезни; распад злокачественных опухолей; травмирующие хирургические вмешательства; массивный распад эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов при гемотрансфузии и реинфузии крови, отравлении гемолитическими ядами и иммунопатологических реакциях II типа; действие микробных токсинов при сепсисе; глубокое нарушение микроциркуляции и тканевого обмена при шоке, обширной кровопотере, тяжелой акушерской патологии; осложнение терапии лекарственными препаратами, влияющими на гемостаз, др.).

В патогенезе ДВС-синдрома главным инициатором процесса свертывания является тканевой тромбопластин (ф. III), однако при ряде его видов важна пусковая роль не только тканевого тромбопластина, но и контактной активации процесса свертывания (при экстракорпоральном кровообращении, гемодиализе, искусственных клапанах сердца, протезировании сосудов и т.д.). Обязательный компонент патогенеза ДВС-синдрома – агрегация тромбоцитов и вовлечение их в процесс тромбообразования.

В патогенезе ДВС-синдрома ведущую роль играют следующие механизмы (по З.С. Баркагану):

- активация свертывающей системы крови и тромбоцитарного гемостаза эндогенными факторами (тканевым тромбопластином, продуктами распада тканей и клеток крови, лейкоцитарными протеиназами, поврежденным эндотелием);

- активирующее воздействие на те же звенья экзогенных факторов (бактерий, вирусов, трансфузионных и лекарственных препаратов, околоплодных вод, змеиного яда и т.д.);

- неполноценность или системное повреждение сосудистого эндотелия, снижение его антитромботического потенциала;

- рассеянное внутрисосудистое свертывание крови, агрегация тромбоцитов и эритроцитов с образованием множества микросгустков и блокадой ими кровообращения в органах;

- глубокие дистрофические и деструктивные нарушения в органах-мишенях, ослабление и выпадение их функций;

- глубокие циркуляторные нарушения: гипоксия тканей, гемокоагуляционный шок, ацидоз, нарушения микроциркуляции, связан-

ные с утратой организмом способности к физиологической капиллярной гемодилуции (сладж-синдром);

- коагулопатия потребления (вплоть до полной несвертываемости крови) с истощением противосвертывающих механизмов, компонентов фибринолитической и калликреин-кининовой системы;
- тромбоцитопения потребления и снижение гематокрита;
- вторичная тяжелая эндогенная интоксикация продуктами протеолиза и деструкции тканей.

В патогенезе ДВС-синдрома центральное место занимает образование в сосудистом русле тромбина (тромбинемия) и истощение как гемокоагуляционного потенциала, так и механизмов, препятствующих свертыванию крови и агрегации тромбоцитов. Тромбинемия не сразу ведет к внутрисосудистому свертыванию крови, а формирует вначале комплексы фибрин-мономеров с фибриногеном, ранними продуктами деградации фибрина и фибронектином. В результате образуются растворимые фибрин-мономерные комплексы. Это лимитирует внутрисосудистое свертывание, обеспечивает лизис еще несвернувшихся комплексов. При острых ДВС-синдромах количество заблокированного в комплексах фибрина/фибриногена может достигать значительных величин (от 0,250 до 2,500 г/л). Указанный механизм является причиной наблюдающейся при ДВС-синдроме гипо- или афибриногенемии, что наряду с другими факторами приводит к развитию геморрагического синдрома.

Клиническая классификация ДВС-синдрома по течению: острый (вплоть до молниеносного), подострый, хронический, рецидивирующий, латентный.

Выделяют четыре стадии течения ДВС-синдрома.

I стадия – гиперкоагуляции и агрегации тромбоцитов, характеризующаяся:

- активацией свертывания крови;
- внутрисосудистой агрегацией клеток;
- активацией других плазменных систем крови (калликреин-кининовой, системы комплемента);
- блокадой микроциркуляции в органах.

II стадия – переходная (дискоагуляции) с нарастающей коагулопатией и тромбоцитопенией потребления, с разнонаправленными сдвигами в коагуляционных тестах, которая характеризуется:

- уменьшением количества тромбоцитов;
- блокадой оставшихся тромбоцитов продуктами деградации фибриногена/фибрина;
- снижением содержания фибриногена;

- расходом других факторов регуляции агрегатного состояния крови;
  - нарастающей гипокоагуляцией.
- III стадия - глубокой гипокоагуляции, характеризующаяся:
- коагулопатией потребления;
  - тромбоцитопенией потребления;
  - дефибринацией (фибриноген коагуляционными методами не выявляется);
  - образованием растворимых фибрин-мономерных комплексов;
  - геморрагическим синдромом.

IV стадия – восстановительная (или при неблагоприятном течении фаза исходов и осложнений), которой свойственны:

- дистрофические и некротические изменения в тканях;
- возможное развитие органной недостаточности.

Особенности патогенеза и тяжесть синдрома зависит от нарушения микроциркуляции в органах и степени их дисфункции. *Полиорганная недостаточность* развивается вследствие тромбогеморрагических повреждений органов, имеющих хорошо развитую микроциркуляторную сеть, в первую очередь легких, почек, головного и спинного мозга, желудочно-кишечного тракта, кожи, надпочечников, печени.

Легкие. ДВС-синдром является одной из причин развития острого респираторного дистресс-синдрома – ARDS (acute respiratory distress syndrome). Первым симптомом поражения легких является диспноэ и падение артериальной оксигенации. Острая дыхательная недостаточность (в разной степени выраженности) развивается вследствие сосудистого микротромбирования и высвобождения из тромбоцитов вазоактивных субстанций и других продуктов клеточной секреции. В случае своевременного устранения патологического триггерного механизма прогноз благоприятен, так как эндотелий сосудов легких обладает очень высокой фибринолитической активностью, что позволяет лизировать образовавшиеся микротромбы в легочных капиллярах в течение нескольких часов.

Почки. Отложение фибрина в гломерулярных сосудах почек может привести к почечной недостаточности. В кортикальном слое почек появляются множественные некрозы, что проявляется микро- и макрогематурией.

Головной и спинной мозг. Степень выраженности энцефалопатии определяется тяжестью состояния. Возможно менингеальное кровотечение, которое проявляется явлениями менингизма, очаговой

неврологической симптоматикой при parenхиматозных кровоизлияниях в головной или спинной мозг.

Желудок и кишечник. Поражение желудка и кишечника имеет три различных проявления: 1) образование кровотокающих эрозий и язв (так называемых шоковых или гипоксических язв, нередко возникающих при остром инфаркте миокарда и многих других видах шока); 2) диффузная кровоточивость слизистой оболочки – пропитывание ее кровью и пропотевание последней в полость кишечника; 3) нарушение барьерной функции слизистой оболочки и появление волны бактериемии с трансформацией асептических форм ДВС в септико-токсические формы.

Кожа, слизистые оболочки. Микротромбирование сосудов кожи приводит к локальным геморрагическим некрозам, локализуемым на лице, конечностях. Для ДВС характерны петехиальный, гематомный тип кровоточивости, носовые, десневые кровотечения, кровотечения из мест инъекций. Такая кровоточивость обусловлена формированием неплотных, легко лизирующихся сгустков.

Летальность при острых формах ДВС-синдрома достигает 30–50%.

Комплексными лабораторными критериями распознавания ДВС-синдрома (по данным В.Г. Лычева) являются:

- тромбоцитопения в сочетании с повышением уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов, продуктов деградации фибрина и Д-димера (положительные паракоагуляционные тесты);
- гипокоагуляция или разнонаправленные сдвиги коагуляционных тестов в сочетании с повышением уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов, продуктов деградации фибрина и Д-димера (положительные паракоагуляционные тесты);
- гипокоагуляция или разнонаправленные сдвиги коагуляционных тестов в сочетании с повышением уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов, продуктов деградации фибрина и Д-димера (положительные паракоагуляционные тесты) и тромбоцитопенией;
- повышение содержания растворимых фибрин-мономерных комплексов, продуктов деградации фибрина и Д-димера (положительные паракоагуляционные тесты) в сочетании с гипофибриногенемией и снижением уровня антитромбина III.

В терапии ДВС-синдрома необходимо комплексное воздействие на причину и ведущие факторы патогенеза: гемокоагуляционные, гемодинамические, метаболические и органые проявления процесса. Она включает:

- противошоковые мероприятия и поддержание на должном уровне объема циркулирующей крови;
- внутривенное капельное введение гепарина и трансфузии свежей нативной или свежемороженой плазмы;
- введение ингибиторов протеиназ и антибрадикиновых препаратов;
- раннее применение препаратов, улучшающих микроциркуляцию;
- замещение убыли эритроцитов и поддержание гематокрита на уровне не ниже 22%;
- трансфузии концентратов тромбоцитов (при тяжелой гипокоагуляции и кровотечении) с добавлением контрикала;
- плазмоцитаферез (по показаниям);
- проведение локального гемостаза (при гастродуоденальном кровотечении через фиброскоп);
- восстановление кислотно-основного и электролитного баланса;
- лечение органной патологии (шокового легкого, острой почечной недостаточности).

#### **XXIV. ТИПОВЫЕ НАРУШЕНИЯ ФУНКЦИЙ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТРАВМЕ (НА ПРИМЕРЕ ПРОНИКАЮЩЕГО РАНЕНИЯ ГЛАЗА)**

Нарушения функций иммунной системы при травме – наиболее тяжелая и требующая коррекции форма иммунной патологии, которая характеризуется следующими типовыми изменениями:

- системным выбросом провоспалительных цитокинов (IL-1 $\alpha$  и  $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$  и TNF- $\beta$ , хемокинов и пр.), который индуцирует развитие острофазного ответа, нейроэндокринных изменений (повышение выброса кортикотропин-рилизинг гормона, адренкортикотропного гормона, глюкокортикоидов, адреналина, изменение экспрессии  $\beta$ -адренорецепторов) и других реакций при участии центральной нервной системы (лихорадка и др.);
- активацией хемотаксиса и эмиграции неспецифических эффекторных и иммунокомпетентных клеток в зону травматического воспаления, их реакциями, направленными на устранение повреждения и регенерацию тканей;
- развитием ранней травматической иммунодепрессии, связанной со стрессом, токсемией микробного и тканевого происхождения;

- переключением цитокинового профиля с Th1 на Th2 тип, связанным с повышением уровня глюкокортикоидов и катехоламинов.

Перечисленные изменения характерны для механической травмы в целом (вне зависимости от локализации), при этом выраженность иммунных сдвигов определяется тяжестью повреждения. При ограниченных по объему повреждениях, примером которых может служить ранение глаза, развитие подобных системных реакций не столь очевидно. Тем не менее, несмотря на малый размер повреждения, при этой патологии выявлено развитие не только локальных реакций, но и синдрома вторичной комбинированной иммунной недостаточности.

Исследованиями последних лет подтверждена иммунная основа воспалительного процесса в поврежденном глазу. Феномен иммунной привилегированности глаза обеспечивается рядом неспецифических и специфических защитных механизмов, среди которых главная роль принадлежит гематоофтальмическому барьеру. Его повреждение сопровождается нарушением интраокулярных иммуносупрессивных механизмов и контактом аутоантигенов глаза с иммунокомпетентными клетками, что, при отсутствии толерантности, ведет к развитию аутоиммунных реакций. Избирательная неспособность к развитию иммунного ответа в передней камере глаза продемонстрирована в многочисленных экспериментах с трансплантацией в нее опухолевых клеток и названа явлением "иммунного отклонения, ассоциированного с передней камерой глаза" ("anterior chamber-associated immune deviation", ACAID). К основным факторам, определяющим этот феномен, относятся:

- наличие гематоофтальмического барьера;
- отсутствие кровеносных и лимфатических сосудов в неповрежденной роговице;
- присутствие высоких уровней TGF- $\beta$ , IL-10,  $\alpha$ -MSH, вазоактивного интестинального пептида, CGRP (пептида, связанного с кальцитониновым геном), тромбоспондина-1 во влаге передней камеры глаза;
- отсутствие экспрессии МНС II, CD80/CD86 на покоящихся дендритных клетках центральной зоны роговицы, приводящее к индукции анергии и толерантности Т-лимфоцитов, связанной с отсутствием костимулирующих сигналов;
- формирование периферической толерантности при участии дендритных клеток, контактировавших с влагой передней камеры, которые после антигенной стимуляции мигрируют в периферические

лимфоидные органы, секретируют IL-10 и TGF- $\beta$ , индуцируют образование антигенспецифических регуляторных Т-лимфоцитов;

- высокая экспрессия Fas-лиганда клетками передней камеры, индуцирующая апоптоз лимфоцитов и других клеток, участвующих в воспалении;
- высокий уровень мембранных ингибиторов активации компонента.

При "поломке" механизмов иммунной привилегированности глаза, вызванной, в частности, травмой этого органа, возможно развитие аутоиммунных реакций. При травме глаза (особенно при повреждении сосудистого тракта в результате проникающего ранения) возможно развитие симпатической офтальмии, которая характеризуется иммунным воспалением второго нетравмированного глаза вплоть до слепоты и его полной гибели. Осложнение наступает не ранее чем через 9–14 дней после травмы, но иногда возникает через много лет. Травма глаза не всегда приводит к аутоиммунному повреждению. Возможность развития последнего зависит от ряда факторов: характера травмы, ее тяжести, локализации, степени повреждения увеальных тканей и других, т.е. от первичного пускового фактора, от путей миграции антигенов и особенностей состояния иммунной системы организма. В последние годы благодаря совершенствованию микрохирургической техники, а также своевременному назначению глюкокортикоидов данный вид осложнений встречается значительно реже.

Другим типовым нарушением функций иммунной системы при проникающем ранении глаза является развитие стрессорной иммуносупрессии. Значительная выраженность последней (как в клинике, так и в эксперименте на животных) связана со стрессорными реакциями вследствие утраты информационно важного органа. Поскольку для стресса как типового патологического процесса характерна четко очерченная временная динамика нейроэндокринных реакций, что в свою очередь может определять характер изменений в иммунной системе, в наших исследованиях проанализирована зависимость последних от срока травматического периода. Установлено, что при иммунизации крыс стандартным тимузависимым антигеном (эритроциты барана подкожно) через 7 ч после нанесения экспериментального ранения глаза развивалась супрессия антителопродукции в регионарном лимфатическом узле, а при иммунизации на 9-е сутки травматического периода – активация ее. Аналогичные закономерности изменения направленности иммунного ответа выявлены и при исследовании другой его составляющей – реакции ГЗТ. При введении сенсibiliзирующей дозы эритроцитов барана через 7 ч от момента нанесения травмы ре-



гистрировалась супрессия развития реакции ГЗТ, а при сенсibiliзации на 9-е сутки – статистически достоверная активация. Подобная зависимость выявлена и в других исследованиях – при закрытой травме груди, ожоговой болезни, механическом повреждении кожи и ишемии задних конечностей, раздавливании мягких тканей бедра.

Описанная при травме зависимость изменений иммунного ответа от срока травматической болезни характерна для реакций стресса вообще. Ранний период, во время которого зарегистрирована иммунодепрессия, по времени совпадает со стадией тревоги общего адаптационного синдрома, которая продолжается, по данным Г. Селье, в течение первых 24–48 ч от момента стрессорного воздействия. Поздний период по времени соответствует стадии резистентности. В этот период нами выявлена стимуляция обеих форм иммунного ответа.

В условиях клиники нами выявлены сходные по направленности изменения пролиферативного ответа лимфоцитов периферической крови в культурах с митогенами (модель *in vitro*, широко используемая для выяснения механизмов развития иммунного ответа у человека). Установлено, что в ранний травматический период (1–3-и сутки травмы) у пострадавших с проникающим ранением глаза до начала терапии развивается выраженная супрессия пролиферативного ответа лимфоцитов на Т-клеточный митоген фитогемагглютинин (ФГА) и в 72-часовых культурах с митогеном лаконоса (PWM, тимусзависимый В-клеточный митоген), что отражает угнетение активации и пролиферации Т-лимфоцитов в этот период. При повторном обследовании пациентов (12–14-е сутки травмы), несмотря на терапию с включением глюкокортикоидов, уровень пролиферации лимфоцитов в культурах с ФГА и в 72-часовых культурах с PWM повышается.

К типовым изменениям в иммунной системе, выявляемым при проникающем ранении глаза, помимо вышерассмотренных, относятся гиперплазия костного мозга, лимфопения, снижение числа Т-лимфоцитов и уровня IgG в периферической крови, супрессия микробийцидного потенциала фагоцитирующих клеток. Эти проявления характерны не только для травматического, но и для других форм стресса. Изменения поглотительной активности фагоцитирующих клеток крови характеризуются фазностью, коррелирующей с периодом травматического воспаления.

Подтверждением значимости системных стрессорных изменений функций иммунной системы является выявленное нами в экспериментальной модели ранения глаза повышение чувствительности фагоцитирующих клеток *in vitro* через 3 ч после нанесения травмы к супрессивному действию  $\beta$ -адренергических агонистов. У пациентов в

раннем травматическом периоде отмечается усиление супрессивного действия агониста  $\beta$ -адренорецепторов гексопреналина сульфата на пролиферативный ответ лимфоцитов в культурах с ФГА.

Дополнительным подтверждением значимости стрессорного компонента является выявленное повышение уровня глюкозы крови – показателя, в интегральной форме отражающего действие основных стресс-мобилизующих гормонов и медиаторов, в экспериментальной модели ранения глаза.

В настоящее время сформированы представления о двух адаптационных стратегиях организма – резистентной (классическое проявление симпатoadреналовый стресс и общий адаптационный синдром) и толерантной ("уступка" окружающей среде, минимализация функций, экономия резервов с целью выживания в тяжелых и крайне опасных ситуациях) (Кулинский В.И., Ольховский И.А., 1992). Важная роль во втором варианте стратегии адаптации отводится регуляторным сигналам, реализуемым через  $\alpha_2$ -адренорецепторы, в то время как через  $\beta$ -адренорецепторы запускаются метаболические процессы, синергичные действию глюкокортикоидов, т.е. характерные для первого варианта. Нами выявлена неоднородность изменения показателей уровня кортизола в сыворотке периферической крови пострадавших в раннем травматическом периоде. Так, примерно у 1/3 пострадавших концентрация эндогенного гормона укладывается в показатели нормы, у 1/3 – она значительно превышает их и соответствует показателям, характерным для сильного стресса, что свидетельствует о резистентной форме адаптации, а у 1/3 – концентрация существенно снижается, подобно толерантному типу реагирования. Адекватности направленности изменения концентрации кортизола в периферической крови меняется и интенсивность пролиферативного ответа лимфоцитов на Т-клеточный митоген: в культурах с ФГА. При повышении и отсутствии изменения уровня эндогенного гормона определяется выраженная супрессия пролиферации лимфоцитов, при его снижении – интенсивность пролиферации не отличается от контроля; при низком уровне кортизола выраженность пролиферативного ответа лимфоцитов не изменяется во все сроки культивирования.

На основании вышеизложенного можно представить следующий механизм изменения пролиферативного ответа лимфоцитов в ранний травматический период проникающего ранения глаза (рис. 24).

### **Патогенетическая терапия**

Наряду с первичной микрохирургической обработкой прони-



Рис. 24. Механизм изменения пролиферативного ответа лимфоцитов в ранний травматический период проникающего ранения глаза

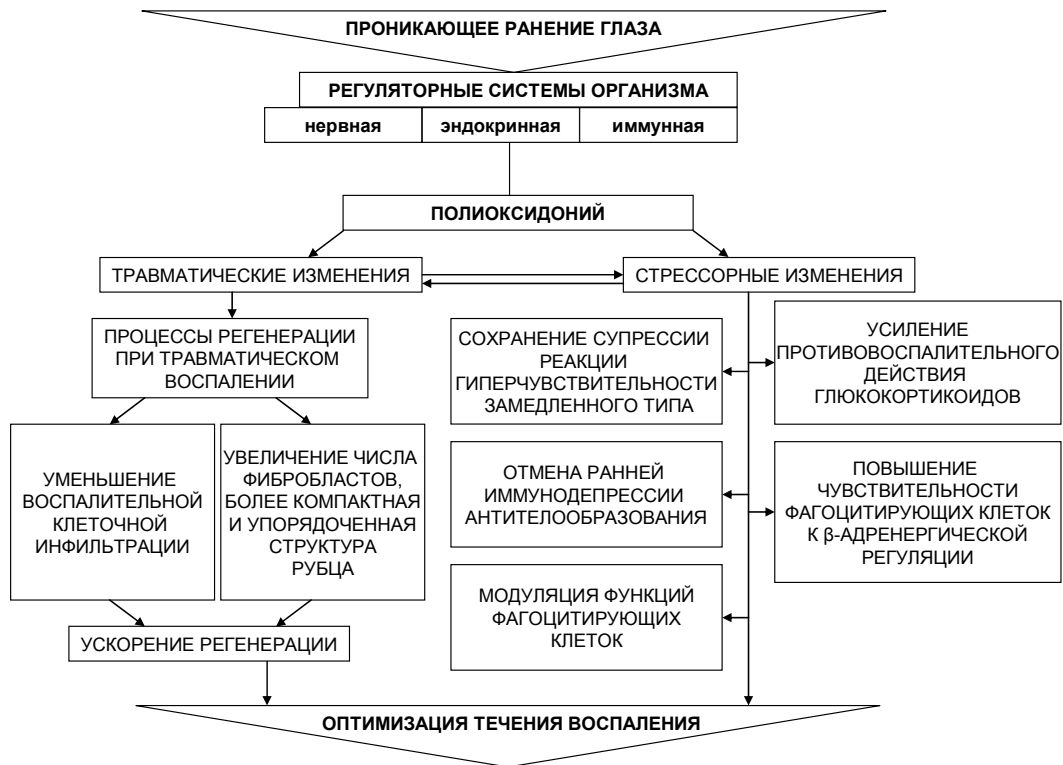


Рис. 25. Механизм действия полиоксидония в патогенетической терапии проникающего ранения глаза

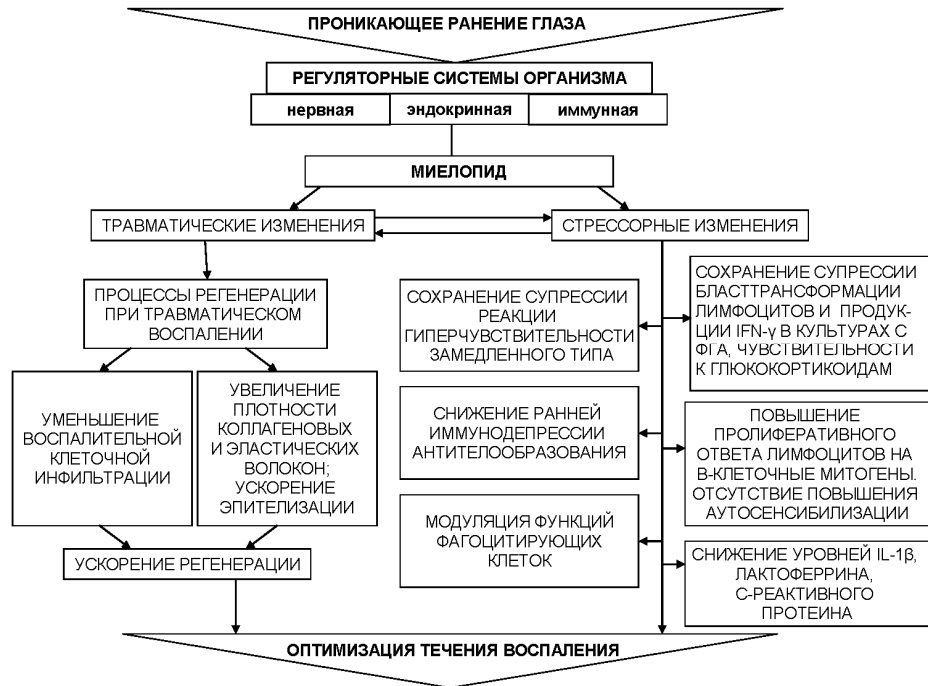


Рис. 26. Механизм действия миелоида при проникающем ранении глаза

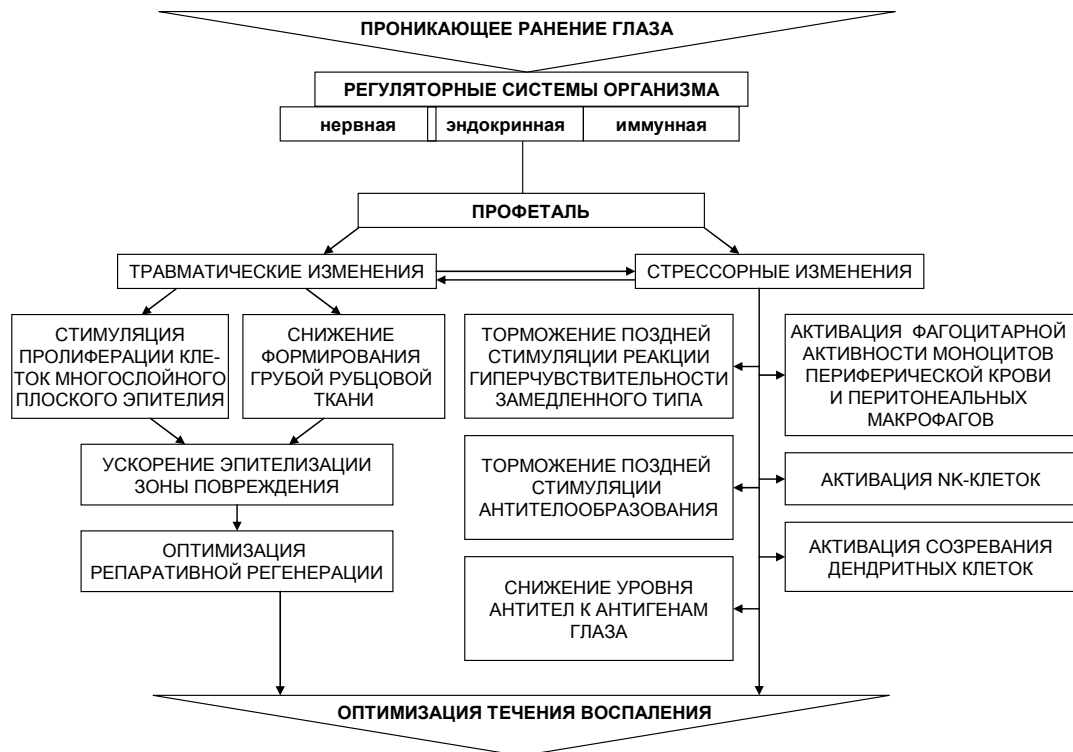


Рис. 27. Механизм действия профетали в патогенетической терапии проникающего ранения глаза

кающего ранения глаза и последующей стандартной терапией, обязательно включающей антибиотики, нестероидные противовоспалительные препараты и глюкокортикоиды, рекомендуется назначение с самых ранних сроков высокоэффективных отечественных иммуномодуляторов – полиоксидония (синтетический полиэлектролит, созданный под руководством академиков Р.М. Хаитова, Р.В. Петрова, В.А. Кабанова) и/или миелопида (комплекс миелопептидов, выделенных из супернатанта культуры костного мозга свиньи – препарат создан под руководством академика Р.В. Петрова и проф. А.А. Михайловой). Эти препараты в комбинации со стандартной терапией нивелируют отрицательные эффекты глюкокортикоидов, снижают выраженность стрессорных изменений в иммунной системе, оптимизируют процессы регенерации при травматическом воспалении, уменьшают выраженность избыточных реакций (рис. 25–26). Поскольку при любой травме в ранние сроки нарушается дифференцировка Т-лимфоцитов, в комплекс патогенетической терапии необходимо включить и препараты гормонов тимуса. В клинических условиях миелопид назначают внутримышечно по 3–6 мг 1 раз в день ежедневно в течение 5 дней, полиоксидоний – по 6 мг внутримышечно 2 дня подряд, затем через день, на курс – 5 инъекций. В поздний травматический период для оптимизации регенерации, предотвращения развития аутоиммунных реакций перспективен отечественный препарат профеталь (созданный на основе человеческого эмбрионального белка альфа-фетопротеина под руководством академиков В.А. Черешнева и Н.В. Васильева, д.м.н. С.Ю. Родионова). Механизм действия профеталья в патогенетической терапии проникающего ранения глаза представлен на рис. 27.

Таким образом, при проникающем ранении глаза развиваются фазные изменения функций иммунной системы, как общие для травмы в целом, так и специфичные для повреждения этого иммунологически привилегированного органа. Для коррекции иммунных нарушений могут быть использованы отечественные иммуномодуляторы нового поколения. Разработанная нами экспериментально-биологическая модель проникающего ранения глаза перспективна для оценки эффективности новых лекарственных препаратов.

## СПИСОК РЕКОМЕНДУЕМОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

### *Основной*

- Алмазов В.А., Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Леонтьева Н.В. Клиническая патофизиология. М.: ВУНМЦ, 1999. 464 с.
- Зайчик А.Ш., Чурилов А.П. Основы общей патологии. Ч. 1. Основы общей патофизиологии. СПб.: ЭЛБИ, 1999. 624 с.
- Зайчик А.Ш., Чурилов А.П. Основы общей патологии. Ч. 2. Основы патохимии. СПб.: ЭЛБИ, 2000. 688 с.
- Патологическая физиология / под ред. А.Д. Адо, В.В. Новицкого. Томск: Изд-во Том. ун-та, 1994. 468 с.
- Патология: учебник: в 2 т. / под ред. В.А. Черешнева и В.В. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. Т. 1. 608 с.; Т. 2. 640 с.
- Патофизиология: курс лекций: учеб. пособие / под ред. П.Ф. Литвицкого. М., 1995. 752 с.
- Черешнев В.А., Юшков Б.Г. Патофизиология: учебник. М.: Вече, 2001. 704 с.

### *Дополнительный*

- Воспаление: руководство для врачей / под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. 640 с.
- Молекулярные механизмы воспаления: учеб. пособие / под ред. В.А. Черешнева. Екатеринбург: УрО РАН, 2010. 262 с.
- Черешнев В.А., Юшков Б.Г., Климин В.Г., Лебедева Е.В. Иммунофизиология. Екатеринбург: УрО РАН, 2002. 259 с.
- Чернух А.М. Воспаление. М.: Медицина, 1979. 448 с.
- Юрченко Л.Н., Черешнев В.А., Гусев Е.Ю., Медвинский И.Д., Серов В.Н., Царегородцева Н.А. Системное воспаление и система гемостаза в акушерской патологии. Екатеринбург: УрО РАН, 2004. 164 с.
- Юшков Б.Г., Черешнев В.А., Климин В.Г., Черешнева М.В. Иммунная система и регуляция физиологических функций. Избранные разделы физиологии: учеб. пособие. Екатеринбург: УрО РАН, 2001. 74 с.



## СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ

АДФ	- аденозиндифосфат
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
БЦЖ	- бактерии Кальметта-Жерена (франц. <i>Bacille Calmette-Gue'rin</i> )
ГЗТ	- гиперчувствительность замедленного типа
ГНТ	- гиперчувствительность немедленного типа
ГЭБ	- гематоэнцефалический барьер
ДВС	- диссеминированное внутрисосудистое свертывание
НСТ-тест	- тест с нитросиним тетразолием
ОАС	- общий адаптационный синдром
ОЦК	- объем циркулирующей крови
СПИД	- синдром приобретенного иммунодефицита
цАМФ	- циклический 3', 5'-аденозинмонофосфат
ЦНС	- центральная нервная система
CD	- кластер дифференцировки (англ. <i>cluster of differentiation</i> )
CSF	- колониестимулирующий фактор (англ. <i>colony-stimulating factor</i> )
Нб	- гемоглобин (англ. <i>hemoglobin</i> )
HLA	- антигены главного комплекса гистосовместимости человека (англ. <i>human leukocyte antigens</i> )
ICAM	- межклеточные адгезионные молекулы (англ. <i>intracellular adhesion molecules</i> )
IFN	- интерферон (англ. <i>interferon</i> )
Ig	- иммуноглобулин (англ. <i>immunoglobulin</i> )
IL	- интерлейкин (англ. <i>interleukin</i> )
LD <sub>50</sub>	- доза, вызывающая гибель 50% животных
LD <sub>100</sub>	- доза, вызывающая гибель 100% животных
MHC	- молекулы главного комплекса гистосовместимости (англ. <i>major complex of histocompatibility</i> )
mIg	- мембранный иммуноглобулин
NK	- естественный киллер (англ. <i>natural killer</i> )
TGF-β	- трансформирующий фактор роста-β (англ. <i>transforming growth factor-β</i> )
Th	- Т-хелпер (англ. <i>T-helper</i> )
TNF	- фактор некроза опухоли (англ. <i>tumor necrosis factor</i> )
VLA	- маркер "очень поздней активации", относится к интегринам (англ. <i>very late antigens</i> )

## СОДЕРЖАНИЕ

Предисловие	3
I. Экспериментальная патология как наука	4
II. Общая нозология	9
III. Патофизиологический эксперимент	13
IV. Общая этиология	16
V. Патофизиология повреждения	19
VI. Общий патогенез	28
VII. Виды терапии	36
VIII. Шок	38
IX. Стресс	42
X. Патофизиология реактивности и резистентности организма. Биологические барьеры	50
XI. Патофизиология воспаления	57
XII. Патофизиология аллергии	74
XIII. Лихорадка	88
XIV. Гипертермия	94
XV. Взаимодействие компонентов иммунной системы при воспалении. Иммунитет как единое целое	99
XVI. Системное воспаление как самостоятельный вид типового патологического процесса	121
XVII. Патофизиология опухолевого роста	141
XVIII. Гипоксия	175
XIX. Патофизиология системы крови. Типовые изменения общего объема крови и гематокрита	181
XX. Анемии	185
XXI. Лейкоцитозы и лейкопении	201
XXII. Опухолевые заболевания кроветворной системы	209
XXIII. Патофизиология системы гемостаза	225
XXIV. Типовые нарушения функций иммунной системы при травме (на примере проникающего ранения глаза)	254
Список рекомендуемой литературы	264
Список сокращений	265

*Учебное издание*

Черешнев Валерий Александрович  
Шилов Юрий Иванович  
Черешнева Маргарита Владимировна  
Самodelкин Евгений Иванович  
Гаврилова Татьяна Валерьевна  
Гусев Евгений Юрьевич  
Гуляева Инна Леонидовна

**ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ В ПАТОЛОГИИ**  
Учебник

Редактор Г.В. Тулякова  
Корректор В.Н. Иванова  
Компьютерная верстка Ю.Ю. Тиунова

Подписано в печать 11.05.2011. Формат 60×84 1/16.  
Усл. печ. л. 15,52. Уч.-изд. л. 10. Тираж 200 экз. Заказ

Редакционно-издательский отдел Пермского  
государственного университета  
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15

Типография Пермского государственного университета  
614990, г. Пермь, ул. Букирева, 15



**Чершев Валерий Александрович** - академик РАН и РАМН, директор Института иммунологии и физиологии УрО РАН, заведующий кафедрой микробиологии и иммунологии ГОУ ВПО "Пермский государственный университет" и кафедры иммунологии ГОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия им. акад. Е.А. Вагнера Росздрава", доктор медицинских наук, профессор, автор более 600 научных работ, в том числе 42 монографий, книг, руководств, учебников.

**Шилов Юрий Иванович** - ведущий научный сотрудник Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, доцент кафедры микробиологии и иммунологии Пермского государственного университета и кафедры иммунологии ГОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава", кандидат медицинских наук, автор 388 научных работ, в том числе 3 монографий и 1 учебного пособия, утвержденного УМО.



**Чершнева Маргарита Владимировна** - главный научный сотрудник Института иммунологии и физиологии УрО РАН, доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный деятель науки РФ, автор более 170 научных и учебно-методических работ, в том числе 2 монографий, 1 учебника, 3 учебных пособий, утвержденных УМО.

**Самоделькин Евгений Иванович** - профессор кафедры патофизиологии ГОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава", доктор медицинских наук, автор 115 научных и учебно-методических работ, в том числе учебного пособия, утвержденного УМО, .





**Гаврилова Татьяна Валерьевна** - ведущий научный сотрудник Института экологии и генетики микроорганизмов УрО РАН, заведующая кафедрой офтальмологии ГОУ ВПО "Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А. Вагнера Росздрава", доктор медицинских наук, профессор, автор более 120 научных работ, в том числе 4 монографий, 1 учебника, 1 учебного пособия, утвержденного УМО.

**Гусев Евгений Юрьевич** - зав. лаборатории иммунологии воспаления Института иммунологии и физиологии УрО РАН, доктор медицинских наук, автор более 120 научных работ, в том числе 1 монографии и 1 учебного пособия, утвержденного УМО



**Гуляева Инна Леонидовна** - доцент кафедры патофизиологии ГОУ ВПО «Пермская государственная медицинская академия им. ак. Е.А.Вагнера Росздрава», доктор медицинских наук, автор 112 научных и учебно-методических работ, в том числе 3-х монографий.