

# СОДЕРЖАНИЕ

Список сокращений . . . . .	8
Предисловие . . . . .	10

## **ОБЩАЯ НОЗОЛОГИЯ**

Общие вопросы патофизиологии . . . . .	13
<i>Петрищев Н.Н., Власов Т.Д.</i>	

## **РОЛЬ ВНЕШНИХ И ВНУТРЕННИХ ФАКТОРОВ В РЕАКТИВНОСТИ И РЕЗИСТЕНТНОСТИ**

Наследственность как причина и условие развития заболеваний . . . . .	45
<i>Галагудза М.М.</i>	
Конституция организма . . . . .	65
<i>Николаев В.И.</i>	
Роль пола в реактивности и резистентности организма . . . . .	71
<i>Власов Т.Д.</i>	
Возрастные особенности патологии . . . . .	75
<i>Васильев А.Г.</i>	
Роль внешних факторов в возникновении патологии . . . . .	78
<i>Галагудза М.М.</i>	

## **ТИПОВЫЕ ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЦЕССЫ И СОСТОЯНИЯ**

Патология клетки . . . . .	91
<i>Токавин А.И. Попов Б.В.</i>	
Перегрузочная гиперфункция . . . . .	123
<i>Власов Т.Д.</i>	
Гипоксия . . . . .	144
<i>Васильев А.Г., Брус Т.В., Галагудза М.М.</i>	
Нарушения периферического кровообращения и микроциркуляции . . . . .	166
<i>Власов Т.Д., Митрейкин В.Ф.</i>	
Увеличение вязкости крови (причины, механизмы, последствия) . . . . .	189
<i>Тихомирова И.А., Муравьев А.В.</i>	
Воспаление . . . . .	206
<i>Власов Т.Д., Галагудза М.М.</i>	
Нарушения терморегуляции . . . . .	249
<i>Галагудза М.М.</i>	
Аллергия . . . . .	267
<i>Васильев А.Г.</i>	
Опухолевый рост . . . . .	289
<i>Галагудза М.М.</i>	

Репаративная регенерация и раневой процесс . . . . .	320
<i>Галагудза М.М.</i>	
Повреждение/дисфункция эндотелия . . . . .	332
<i>Власова Т.И., Петрищев Н.Н., Галагудза М.М., Власов Т.Д.</i>	
Синдром повышенной эпителиальной проницаемости . . . . .	348
<i>Власов Т.Д., Симаненков В.И.</i>	
Патофизиология системы гемостаза . . . . .	361
<i>Петрищев Н.Н.</i>	
Тромбоз . . . . .	378
<i>Власов Т.Д.</i>	
Водно-электролитный обмен и его нарушения . . . . .	385
<i>Колтакова М.Э., Калюжная-Земляная Л.И., Власов Т.Д.</i>	
Патофизиология кислотно-основного состояния . . . . .	405
<i>Власов Т.Д., Калюжная-Земляная Л.И.</i>	
Нарушения энергетического обмена. Голодание и недостаточность питания .	427
<i>Галагудза М.М.</i>	
Гипергликемия и гипогликемия . . . . .	445
<i>Халимов Ю.Ш., Волкова А.Р., Дыгун О.Д.</i>	
Нарушения количества и состава белков плазмы крови. Диспротеинемии . . .	462
<i>Березовская Г.А., Петрищев Н.Н.</i>	
Дислипидемии . . . . .	479
<i>Беркович О.А., Ионова Ж.И.</i>	
Патофизиология ожирения . . . . .	496
<i>Халимов Ю.Ш., Черная М.Е.</i>	
Метаболический синдром . . . . .	513
<i>Беляева О.Д., Баженова Е.А.</i>	
Стресс . . . . .	529
<i>Васильев А.Г., Власов Т.Д., Брус Т.В.</i>	
Шок . . . . .	545
<i>Васильев А.Г., Брус Т.В.</i>	
Острый респираторный дистресс-синдром . . . . .	563
<i>Пугач В.А.</i>	
Эндотоксикоз . . . . .	576
<i>Колтакова М.Э., Власова Т.И., Власов Т.Д.</i>	
Полиорганная недостаточность . . . . .	594
<i>Паршин Е.В.</i>	
Хроническая боль . . . . .	603
<i>Кукушкин М.Л.</i>	
Патофизиологические основы формирования аддикций (зависимости от психоактивных веществ) . . . . .	619
<i>Незнанов Н.Г.</i>	
Список литературы . . . . .	635

# ПАТОЛОГИЯ КЛЕТКИ

Клетка — элементарная структурно-функциональная единица всех многоклеточных живых систем. В организме человека находится около 60 трлн. 230 типов клеток, различающихся по размерам, специализации и функциям в составе различных тканей и органов. Все клетки имеют принципиально одинаковую организацию.

В клетке различают поверхностный и внутренний морфофункциональный аппарат жизнедеятельности. Основным компонентом поверхностного аппарата клетки является двуслойная биологическая мембрана. Внутренний аппарат клетки представлен цитозолем (цитоплазма, белки цитоскелета и др.) и клеточными органеллами (митохондрии, эндоплазматическая сеть и др.). Обязательным элементом большинства клеток является ядро. В нём сосредоточена основная масса ДНК, в которых заключен геном.

В геноме клеток хранятся и реализуются программы их жизненного цикла, пролиферации, дифференцировки, запрограммированной смерти и др. Клетки располагают мембранными и внутриклеточными рецепторами, которые связаны с геномом многочисленными внутриклеточными сигнальными путями. Имеется автономная геномная и эпигеномная системы регуляции клеточных ответов на раздражители, а также протеомные (*ферментные*) и метаболомные (*метаболические*) эффекторные механизмы, изменяющие жизнедеятельность клеток. На всех этапах жизнедеятельности клетки подвержены паракринным влияниям клеток окружения, а также разнообразным нейрогуморальным стимулам, опосредованных медиаторами, цитокинами, гормонами и другими факторами местных и дистантных регуляторных систем организма.

Клетки, как и макроорганизмы, поглощают из окружающей их среды продукты для обмена веществ (*углеводного, липидного, белкового и др.*), извлекают из них энергию, осуществляют самообновление своих структур и выводят из внутриклеточной среды в межклеточное пространство метаболиты.

В клетках функционируют механизмы защиты от последствий спорадических нарушений развития (*опухолевая супрессия, устранение дефектов программы клетки*), а также от повреждений, вызванных действием патогенных факторов среды (*интерференция РНК и др.*), активацией свободнорадикальных процессов (*антиоксидантная система*) и другими нарушениями систем организма. В клетках существуют механизмы адаптации к неблагоприятным условиям жизнедеятельности, обусловленных субстратным дефи-



цитом (глюкозы, аминокислот и др.), а также недостатком кислорода (*фактор, индуцируемый гипоксией*), появлением токсических веществ (*ферменты семейства P450 и др.*), нарушениями процессов внутриклеточной регуляции (*изменение свойств клеточных рецепторов и сигнальных путей*).

## Общая этиология и патогенез на клеточном уровне

Повреждениям клеток принадлежит ведущая роль в развитии патологических процессов в целостном организме, вид и тяжесть внутриклеточных расстройств во многом определяют патогенез, клинические проявления и исходы болезней. Под повреждением клетки понимают — наследственные и/или приобретенные нарушения ее структур, обмена веществ, физико-химических свойств, вызывающие расстройства функций клеток и их жизнедеятельность.

**Патогенные факторы среды.** Факторы среды, действующие на клетки, разделяют на *экзогенные и эндогенные*. К экзогенным повреждающим факторам относят *физические, химические и биологические* воздействия.

**Экзогенные факторы.** Среди *физических* воздействий наиболее часто повреждения клеток вызывают высокие и низкие температуры, механические повреждения, ионизирующие и неионизирующие электромагнитные излучения и другие.

Наиболее актуальными *химическими* факторам, обладающими цитотоксическими эффектами, являются лекарственные средства при их неправильном применении, а также химические соединения, входящие в состав средств защиты от насекомых, сельскохозяйственных вредителей, побочные продукты промышленного производства, загрязняющие среду обитания (токсиканты, тяжелые металлы и другие).

**Биологические факторы** представлены патогенными вирусами и микроорганизмами, простейшими, продуктами обмена гельминтов, простейших и грибов, а также к ним относятся цитотоксические продукты жизнедеятельности змей, насекомых, растений. В последние годы среди биологических факторов особое место занимают вирусы герпеса, цитомегаловирусы, коронавирусы и ретровирусы. Они способны повреждать геном человека, модифицировать регуляторные участки генов, влиять на репарацию ДНК, а также изменять экспрессию генов иммунного ответа.

**Эндогенные факторы.** К повреждающим факторам эндогенной природы относят патогены, которые образуются и действуют внутри клетки. Эндогенными факторами *физической природы*, являются выраженные изменения осмотического давления жидкостей внутренней среды, нарушения электрических свойств и проницаемости клеточных мембран и другие.

Факторами *химической природы* являются высокие концентрации кетонов, альдегидов, свободных радикалов, метаболитов (креатинин, аммиак), которые накапливаются при нарушении обменных процессов в клетке (сахарный диабет, почечная и печеночная недостаточность). К *биологическим факторам* относятся эндогенные цитотоксины (продукты деградации белков и липидов), лизосомальные ферменты, белки активаторы апоптоза и другие. Особое внимание уделяют человеческим эндогенным вирусам (*HERV — human endogenous retroviruses*), которые, выступая в качестве *суперантигенов*, инициируют опухолевый рост и нейродегенеративные процессы в органах и тканях.

Патогенные факторы воздействуют на клетки *прямо* и *опосредованно*.

**Прямое повреждение клетки** происходит в результате непосредственного воздействия патогенного фактора на клеточные структуры. Например, интенсивные термические воздействия, контакт с агрессивными жидкостями вызывают коагуляцию белков и блокирование жизненно важных ферментных систем клеток.

**Опосредованное повреждение** происходит с участием *фактора-посредника*. Этот посредник отсутствует в нормально функционирующей (*интактной*) клетке, но он появляется в результате патогенного воздействия. Например, повреждение клеточных структур ионизирующим излучением прямо не связано с энергией самого электромагнитного излучения. Оно опосредовано токсическим эффектом продуктов (*свободных радикалов*), которые образуются при облучении вследствие активации в клетках процессов свободнорадикального окисления липидов.

**Специфическое и неспецифическое повреждение.** В зависимости от природы и особенностей механизма действия патогена выделяют *неспецифические* и *специфические* повреждения клеток.

**Неспецифические повреждения** не зависят от природы повреждающего агента. Примером неспецифического повреждения могут быть внутриклеточные нарушения, вызванные ацидозом: подавление кинетического потенциала мембранных рецепторно-сигнальных и канально-транспортных систем и другие. Такие расстройства могут наблюдаться при действии и других патогенных состояний — алкалоза, обезвоживании, интоксикации.

**Специфичность повреждения** определяется природой этиологического фактора. Если же причиной гибели клетки, к примеру, стало действие высокой температуры или агрессивных химических соединений, то в продуктах распада погибшей клетки обнаружатся условно специфические маркеры, например, денатурированные белки, которые будут свидетельствовать о воздействии патогенных факторов именно этой природы.

Химические соединения, вызывающие повреждения клеток вследствие ингибирования конкретных клеточных ферментов или групп ферментов, бу-



дуг иметь информативные маркеры действия именно этих патогенных агентов. Например, блокирование конечного каскада дыхательной цепи (*цитохромоксидазы*) при действии цианидов или ингибирование *ацетилхолинэстеразы* при отравлениях фосфорорганическими соединениями прямо отражают природу (*специфику*) патогенного фактора, вызвавшего нарушения жизнедеятельности клеток.

Понятие *специфичности* может относиться и к особенностям структурных и функциональных нарушений в клетках. Специфической особенностью гибели эритроцитов является *гемолиз* — разрушение клеток с выходом гемоглобина в окружающую среду. При тяжелой ишемии миокарда сократительные (*типичные*) кардиомиоциты могут стать генераторами электрических сигналов, подобно клеткам (*атипичным*), расположенным в водителях сердечного ритма, и вызвать нарушение сердечного ритма. Такая трансформация функции клеток характерна (*специфична*) исключительно для поврежденного миокарда.

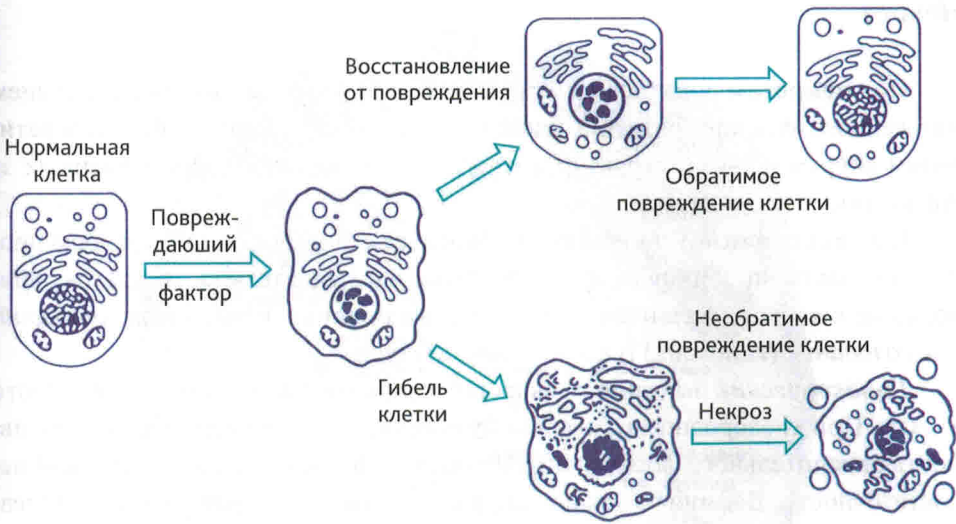
### Обратимые и необратимые процессы

В результате действия цитопатогенных факторов в клетке возникают *обратимые и необратимые* нарушения структуры и функций (рис. 25).

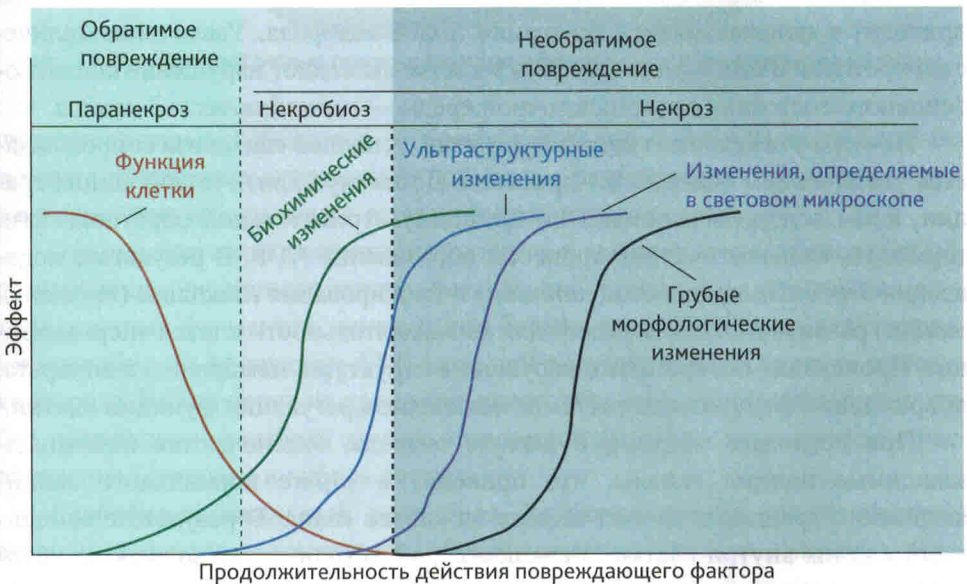
**Обратимые нарушения.** Обратимые расстройства наблюдаются при воздействиях на клетки, повлекших расстройства метаболизма, которые могут быть частично и полностью устранены вследствие включения собственных внутриклеточных механизмов компенсации и адаптации. Например, при избыточном накоплении липидов в печени (более чем в 5% гепатоцитов) появляются симптомы стеатоза органа. Стеатоз является следствием нарушения баланса между синтезом и утилизацией в гепатоцитах нейтральных липидов и триглицеридов. Под влиянием комплексной терапии липидный баланс в гепатоцитах может быть восстановлен.

**Необратимые нарушения.** Продолжительное воздействие экзогенного или эндогенного патогенного фактора на клетку вызывает сначала частично необратимые (*некробиоз*), но затем необратимые расстройства в клетке, приводящие её к гибели (рис. 26).

При необратимых нарушениях клеточного гомеостаза интенсивность прогрессии морфофункциональных расстройств такова, что даже при максимальной активизации собственных защитных и адаптивных механизмов стабилизирующего жизнедеятельность клетки эффекта не достигается. Например, при возрастных нарушениях мозгового кровотока и энергообразования, усилении процессов перекисного окисления, экспрессии мутантных «генов предрасположенности» (предшественника β-амилоида, мембранных белков,



**Рис. 25.** Исходы нарушений внутриклеточных процессов после повреждения клеток



**Рис. 26.** Последовательность развития биохимических и морфологических изменений при повреждении

пресенилина и др.) в нейронах головного мозга происходит накопление нейротоксических продуктов деградации  $\beta$ -амилоида. Нарушения морфофункциональных свойств нейроглии и нейронов, вызванные накоплением в них токсических метаболитов, приводят к прогрессирующей гибели нервных клеток и появлению симптомов болезни Альцгеймера.

## Некроз

Под **некрозом** понимают неуправляемый процесс, вызванный действием патогенного фактора разрушительной силы, сопровождающийся необратимыми повреждениями структур и нарушениями функций, ответственных за жизнеспособность клетки.

Под **некробиозом** понимают патологический процесс, при котором происходят частично необратимые нарушения жизнедеятельности клеток, приводящие к *некрозу*. Различают две основные причины некробиоза: *кислородное голодание* (гипоксия) и *оксидативный стресс*.

**Гипоксический некробиоз** является наиболее частой причиной смерти клетки. При кислородном голодании (*гипоксии*) в клетке снижается интенсивность окислительного фосфорилирования, что приводит к энергетической недостаточности. Дефицит энергии вызывает активацию ферментов, увеличивающих интенсивность процессов энергообразования без участия кислорода (*гликолиз*). Субстратом гликолиза является *глюкоза*, а конечным продуктом его метаболизма — молочная кислота (*лактат*). Диссоциация молочной кислоты приводит к повышению концентрации ионов водорода. Увеличение количества протонов и свободного фосфата в клетке вызывают нарушение кислотно-основного состояния внутриклеточной среды — *метаболический ацидоз*.

По мере утяжеления гипоксии в клетке, усиление гликолиза сопровождается увеличением содержания протонов. Достигнув критической концентрации, ионы водорода начинают по принципу отрицательной обратной связи тормозить гликолитические процессы образования АТФ. В результате подавления аэробных процессов (*гипоксия*) и блокирования гликолиза (*тяжелый ацидоз*) развивается критический для жизнедеятельности клетки энергодефицит. Происходят необратимые нарушения структуры мембранного аппарата, повреждения ферментных систем и механизмов регуляции функции клетки.

При дефиците энергии, в первую очередь, выключаются потенциал-зависимые ионные каналы, что приводит к утрате нормального калий-натриевого градиента за счет выхода из клеток калия. В результате концентрация калия внутри клетки уменьшается, а его количество во внеклеточной среде увеличивается. Вместе с этим увеличивается поступление в клетку ионов натрия и молекул воды, что приводит к клеточной *гипергидратации*, а также к нарушениям цитоскелета, денатурации, декомпозиции и коагуляции внутриклеточных элементов.

На заключительных стадиях гипоксического некробиоза ведущим звеном патогенеза является избыточное накопление ионизированного внутриклеточного кальция. Активация ионами кальция мембранных фосфолипаз вызывает дезинтеграцию фосфолипидов клеточных мембран и образование



# ПАТОФИЗИОЛОГИЯ

## КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ

Конечные продукты расщепления в клетке питательных субстратов — это не только электрически нейтральные молекулы воды, углекислого газа и аммиака наряду с энергией в виде тепла и молекул АТФ. Источником ионов водорода в крови являются любые метаболические кислоты, способные диссоциировать в растворе с образованием протонов. Показателем содержания ионов водорода, обладающих малым молекулярным весом, и потому выражающимся большим количеством молей, предложено считать десятичный отрицательный логарифм их молярной концентрации. Строго говоря, этот показатель, называемый рН (power of hydrogen), является математическим упрощением реально огромной концентрации протонов до легко представляемого и анализируемого показателя (рис. 156).

Свойственная крови слабощелочная реакция поддерживается в очень узких пределах, несмотря на постоянное поступление протонов из клеток и постоянное выведение их с мочой. Сдвиги рН, даже небольшие, могут нарушить согласованность реакций обмена веществ. Поэтому существует несколько систем, противодействующих нарастанию протонов и внутри клеток, и во внеклеточном пространстве. До тех пор, пока эти системы способны нейтрализовать избыток протонов водорода либо избыток щелочных

0.000000000000001	14
0.00000000000001	13
0.0000000000001	12
0.000000000001	11
0.0000000001	10
0.000000001	9
0.00000001	8
0.0000001	7
0.000001	6
0.00001	5
0.0001	4
0.001	3
0.01	2
0.1	1
1.0	0

**Рис. 156.** Концентрация протонов водорода, г/л, и рН раствора рН плазмы артериальной крови человека колеблется в пределах от 7,35 до 7,45. рН крови плода несколько ниже, чем в крови матери (7,25). Для клеток канальцевого эпителия почек привычная среда может иметь рН 5,4. Внутриклеточная рН различна для разных клеток. Внутри эритроцита рН составляет 7,2–7,3, в остеобласте 8,5

компонентов в жидкостных секторах организма, рН поддерживается в физиологических пределах. При рН менее 6,8 или более 8,0 клетки погибают.

## Основные понятия кислотно-основного статуса

**Буфер** — система ионов в растворе, представленная слабой кислотой и солью этой кислоты, образованной сильным основанием; буфер стремится нейтрализовать/связать избыточные ионы в жидких средах организма и обеспечить, таким образом, быструю неполную компенсацию. Некоторые буферные системы присутствуют как внутриклеточно, так и во внеклеточных жидкостных пространствах.

Дальнейшие события по полной компенсации нарушений КОС состоят в работе легких, почек, печени, кожи по выведению избыточных ионов в течение многих часов и дней. **Буферная емкость** — показатель способности буферной системы создавать буферный эффект, выражающийся в соотношении между количеством ионов  $H^+$  или  $OH^-$ , добавленных в раствор, и изменении рН раствора.

Аномальное накопление кислот в организме, создающих избыток протонов, либо дефицитность оснований в системах нейтрализации протонов, при котором в крови  $pH < 7,35$ , является патологическим состоянием, именуемым **ацидозом**. Чрезмерное накопление в жидкостных пространствах бикарбонат-ионов либо выраженное снижение концентрации протонов, при котором крови  $pH > 7,45$ , создают патологическое состояние **алкалоза**.

Природа этих нарушений может быть различна, поэтому выделяют газовые (респираторные или дыхательные), и негазовые ацидоз и алкалоз. Газовые связаны с усиленным образованием кислот или оснований в результате нарушенного метаболизма или нарушением работы органов, участвующих в регуляции кислотно-основного обмена (почки, ЖКТ).

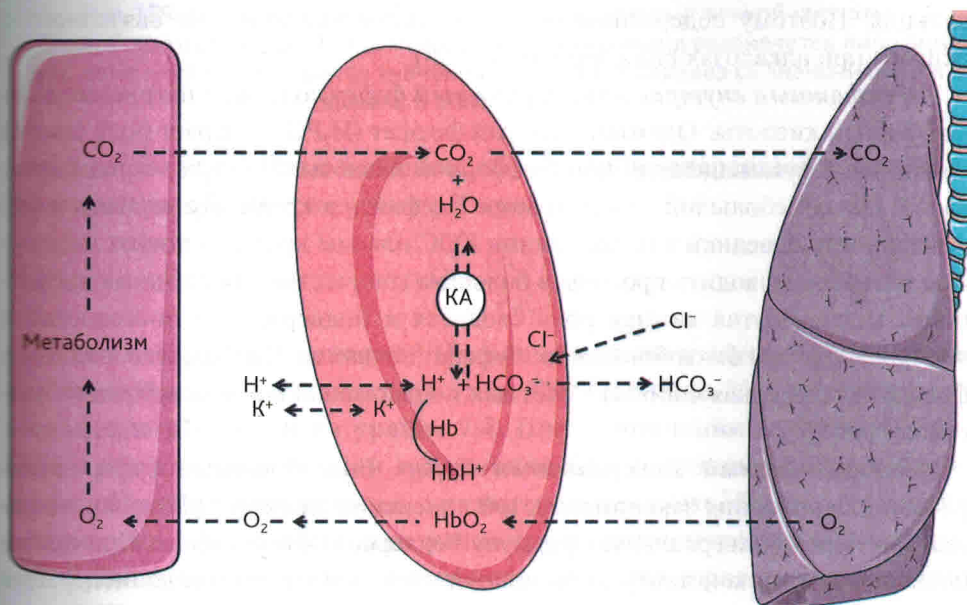
Находящийся в пределах коридора нормы рН может отражать существование **компенсированного** ацидоза/алкалоза, если при этом имеет место дефицит компонентов буферных систем. Выход рН за пределы нормы именуется **декомпенсированным** ацидозом/алкалозом, когда истощена система контроля КОС, а работа органов, предназначенных для выведения ионов, например, легких и почек, оказалась неэффективной.

## Буферные системы — механизмы регуляции КОС первой линии

**Гемоглобиновый внутриклеточный буфер** создает большую часть буферной емкости всей белковой системы благодаря тому, что в крови высокая концентрация гемоглобина (110–160 г/л), и также по причине высокого со-

держания в самом гемоглобине аминокислоты гистидина, имидазольные группы которого связывают  $H^+$ . Гемоглиновый буфер способен изменять свои кислотные свойства при оксигенации и дезоксигенации. Оксигемоглобин, отдавая в тканях кислород, превращается в дезоксигемоглобин и приобретает возрастающую способность присоединять протоны водорода, образующиеся при поглощении клеткой  $CO_2$ . Поэтому основная функция гемоглобина по транспортировке кислорода в ткани усиливает его буферные эффекты (рис. 157).

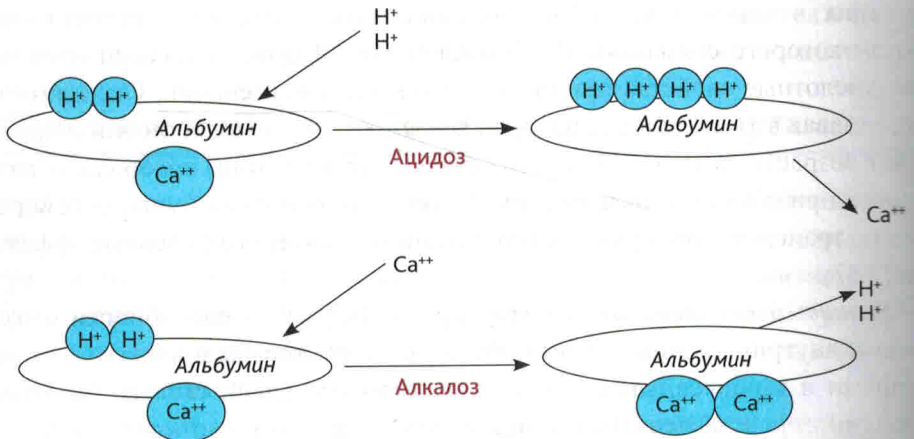
**Белковый внеклеточный буфер крови.** Буферные способности белков крови и внутриклеточных белков обеспечены не столько концевыми аминогруппами и карбоксильными группами белковых цепей, сколько боковыми группами, представленными имидазольным кольцом гистидина, который способен ионизироваться, а потому и связывать  $H^+$ . Благодаря высокой концентрации белка в крови (60–80 г/л), белковый буфер имеет большую емкость. При ацидозе белок связывается с протоном водорода в обмен на другие ионы, например ионы кальция. При алкалозе, напротив, белок отдает протоны и взамен связывается с другими катионами, например с ионами



**Рис. 157.** Механизм действия гемоглинового буфера, нейтрализующего протоны, образованные в процессе метаболизма в тканях:

Слева направо: клетки тканей, эритроцит, легкие.  $CO_2$  в клетках соединяясь с водой при участии фермента карбангидразы превращается в угольную кислоту, которая диссоциирует на бикарбонатный анион  $HCO_3^-$  и протон водорода  $H^+$ . В условиях ацидоза ион водорода связывается с гемоглобином, а из эритроцита в плазму поступают ионы калия и бикарбонатный ион в обмен на ионы хлора. При алкалозе, напротив, образовавшийся ион водорода выходит из клетки в обмен на ионы калия





**Рис. 158.** Белок крови, преимущественно альбумин, связан с различными катионами, в том числе  $\text{Ca}^{2+}$  и  $\text{H}^+$ : При ацидозе происходит дополнительное связывание с протонами водорода в обмен на ионы кальция, при алкалозе усиливается связывание с ионами кальция в обмен на протоны водорода

кальция. Поэтому содержание ионизированного кальция (не связанного с белком) при алкалозах снижается (рис. 158).

**Фосфатный внутри- и внеклеточный буфер** содержит натриевые соли фосфорной кислоты. Однозамещенный фосфат  $(\text{H}_2\text{PO}_4)^{2-}$  играет роль слабой кислоты, а двузамещенный ион фосфорной кислоты  $(\text{HPO}_4)^{1-}$  — роль основания. Из-за небольшой концентрации фосфатов в крови, его емкость и эффективность невелики в поддержании КОС плазмы крови. В почках этот буфер способен выводить протоны в большом количестве, обеспечивая кислотность мочи. Другая важная роль сводится к поддержанию постоянства и воспроизводства бикарбонатного буфера почками. Наибольшее значение фосфатная буферная система имеет для поддержания внутриклеточного благополучия КОС.

**Бикарбонатный внеклеточный буфер.** Бикарбонатный буфер очень удобен для описания закономерностей изменений значений pH крови, выражаемых через универсальную формулу Гендерсона-Гассельбаха. При постановке в формулу константу диссоциации угольной кислоты и концентрации бикарбонатного аниона и угольной кислоты, формула будет иметь вид:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{0,03 * \text{PaCO}_2}$$

При нормальных (физиологических) значениях бикарбоната и углекислого газа соотношение  $\text{HCO}_3^-/\text{H}_2\text{CO}_3$  составляет 20:1, поскольку количество угольной кислоты зависит от концентрации углекислого газа (рис. 3). И если