

Содержание

1 Основные положения <i>S. Silbernagl, F. Lang</i>	2
Рост клетки и клеточная адаптация	2
Нарушения передачи внутриклеточных сигналов	6
Передача сигнала	10
Гибель клеток путем некроза	12
Гибель клеток путем апоптоза	14
Развитие опухолевых клеток	16
Эффекты, связанные с опухолями	18
Старение и продолжительность жизни	20
2 Температура, энергия <i>S. Silbernagl</i>	24
Лихорадка	24
Гипертермия, перегревание организма	26
Гипотермия, переохлаждение организма	28
Ожирение, нарушения питания	30
3 Кровь <i>S. Silbernagl</i>	32
Общие сведения	32
Эритроциты	34
Эритропоэз, анемия	34
Жизненный цикл эритроцитов: нарушения, компенсация, диагностика	36
Мегалобластная анемия, обусловленная нарушениями синтеза ДНК	38
Анемии, обусловленные нарушениями синтеза гемоглобина	40
Железодefицитная анемия	42
Гемолитические анемии	44
Иммунная защита	46
Воспаление	52
Реакции гиперчувствительности (аллергия)	56
Аутоиммунные болезни	60
Иммунодефициты	62
Гемостаз и его нарушения	64
4 Дыхание, кислотно-основное состояние <i>F. Lang</i>	70
Общие сведения	70
Вентиляция и перфузия легких	72
Нарушения диффузии O ₂ и CO ₂	74
Нарушения распределения	76
Рестриктивные нарушения дыхания	78
Обструктивные нарушения дыхания	80
Эмфизема легких	82
Отек легких	84
Патофизиология регуляции дыхания	86
Острый респираторный дистресс-синдром	88
Гипоксия	90
Гипероксия, оксидативный стресс	92
Развитие алкалоза	94

Развитие ацидоза	96
Последствия ацидоза и алкалоза	98

5 Почки, водно-солевой баланс *F. Lang* 100

Общие сведения	100
Нарушения почечной экскреции	102
Патофизиология почечных транспортных процессов	104
Нарушения концентрации мочи	108
Поликистозная болезнь почек	110
Нарушения гломерулярной функции	112
Нарушения избирательной проницаемости гломерулярного фильтра, нефротический синдром	114
Интерстициальный нефрит	116
Острая почечная недостаточность	118
Хроническая почечная недостаточность	120
Почечная гипертензия	124
Заболевания почек во время беременности	126
Гепаторенальный синдром	128
Мочекаменная болезнь	130
Нарушения водно-солевого баланса	132
Нарушения баланса калия	134
Нарушения баланса магния	136
Нарушения баланса кальция	138
Нарушения баланса фосфатов	140
Патофизиология кости	142

6 Желудок, кишечник, печень *S. Silbernagl* 146

Функция желудочно-кишечного тракта	146
Пищевод	148
Тошнота и рвота	152
Гастрит (гастропатия)	154
Язвенная болезнь	156
Болезни оперированного желудка	160
Диарея	162
Нарушения пищеварения и всасывания	164
Запор и (псевдо)непроходимость кишечника	168
Хронические воспалительные заболевания кишечника	170
Острый панкреатит	172
Хронический панкреатит	174
Муковисцидоз	176
Желчнокаменная болезнь (холелитиаз)	178
Желтуха	182
Холестаз	182
Портальная гипертензия	184
Фиброз и цирроз печени	186
Печеночная недостаточность (см. также с. 184)	188

7 Сердце и система кровообращения *S. Silbernagl* 190

Общие сведения	190
Фазы сердечного цикла	192
Возникновение и проведение возбуждения в сердце	194

Электрокардиограмма	198
Нарушения ритма сердца	200
Митральный стеноз	208
Недостаточность митрального клапана	210
Стеноз аортального клапана	212
Недостаточность аортального клапана	214
Пороки трехстворчатого клапана и клапана легочной артерии	216
Циркуляторные шунты	216
Артериальное давление и его измерение	220
Артериальная гипертензия	222
Легочная гипертензия	228
Коронарное кровообращение	230
Ишемическая болезнь сердца	232
Инфаркт миокарда	236
Сердечная недостаточность	238
Болезни перикарда	244
Гемодинамический шок	246
Отеки	250
Атеросклероз	252
Метаболический синдром	256
Неатеросклеротическое поражение сосудов	258
Болезни вен	258
8 Метаболизм <i>S. Silbernagl</i>	260
Общие сведения	260
Аминокислоты	260
Нарушения метаболизма углеводов	262
Липидозы	262
Нарушения метаболизма липопротеидов	264
Подагра	268
Метаболизм железа, гемохроматозы	270
Метаболизм меди, болезнь Вильсона	272
Дефицит α_1 -антитрипсина	272
Диспротеинемии	274
Синтез гема, порфирии	276
9 Гормоны <i>F. Lang</i>	278
Общая характеристика гормонов	278
Нарушения регуляторных контуров эндокринной системы	280
Антидиуретический гормон	282
Пролактин	282
Соматотропин	284
Гормоны коры надпочечников: дефекты ферментов синтеза	286
Гормоны коры надпочечников: причины нарушения секреции	288
Избыток гормонов коры надпочечников: болезнь Кушинга	290
Дефицит гормонов коры надпочечников: болезнь Аддисона	292
Причины и проявления избытка и дефицита андрогенов	294
Секреция женских половых гормонов	296
Эффекты женских половых гормонов	298
Проявления избытка и дефицита женских половых гормонов	298
Интерсексуальность	300
Причины гипотиреоза, гипертиреоза и зоба	302

Метаболические изменения и симптомы при гипертиреозе	304
Метаболические изменения и симптомы при гипотиреозе	306
Причины сахарного диабета	308
Ранние проявления гипоинсулинизма (сахарного диабета)	310
Поздние осложнения длительной гипергликемии (сахарного диабета)	312
Гиперинсулинизм, гипогликемия	314
Гистамин, брадикинин и серотонин	316
Эйкозаноиды	318
10 Нервно-мышечная и сенсорная система <i>F. Lang</i>	320
Общие сведения	320
Патофизиология нейронов	322
Демиелинизация	324
Нарушения нервно-мышечной передачи	326
Поражения двигательных единиц и мышц	328
Поражения нисходящих двигательных путей	332
Поражения базальных ядер	334
Поражения мозжечка	338
Нарушения сенсорной системы	340
Боль	342
Болезни оптического аппарата глаза	344
Болезни сетчатки	346
Зрительный тракт и обработка визуальной информации	348
Нарушения слуха	350
Вестибулярная система, нистагм	352
Обоняние, вкус	352
Нарушения автономной нервной системы	354
Поражения гипоталамуса	356
Электроэнцефалограмма	358
Эпилепсия	360
Нарушения сна	362
Сознание	364
Афазия	366
Нарушения памяти	368
Болезнь Альцгеймера, деменция	370
Депрессия	372
Шизофрения	374
Зависимость, пристрастие	376
Спинномозговая жидкость, гематоэнцефалический барьер	378
Давление спинномозговой жидкости, отек мозга	380
Нарушения мозгового кровообращения, инсульт	382
Литература	384
Предметный указатель	386

Общие сведения

Объем циркулирующей крови (ОЦК) коррелирует с массой тела (без учета жировой прослойки) (таблица внизу) и в среднем составляет 3,6 л у женщин и 4,5 л у мужчин. Основными функциями крови являются транспортная (перенос O_2 , CO_2 , питательных веществ, продуктов метаболизма, витаминов, электролитов и др.), терморегуляционная (согревание или охлаждение тела), сигнализационная (перенос гормонов), поддержание кислотно-основного баланса организма, а также защита от чужеродных веществ и микроорганизмов. В этих процессах участвуют клетки крови (→А и http://www.nachmaster.ru/remont_stiralnyh_mashin/). Эритроциты отвечают за транспорт O_2 и CO_2 , а также за поддержание нормального pH крови. Нейтрофильные гранулоциты (нейтрофилы), служащие разновидностью лейкоцитов, участвуют в реакциях неспецифической иммунной защиты; моноциты и лимфоциты — в специфических иммунных реакциях. Тромбоциты необходимы для обеспечения гемостаза. Отношение объема клеточных элементов крови к общему объему крови называется гематокритом (Hct) (с. 35, →А). Величина гематокрита более чем на 99 % определяется количеством эритроцитов в крови.

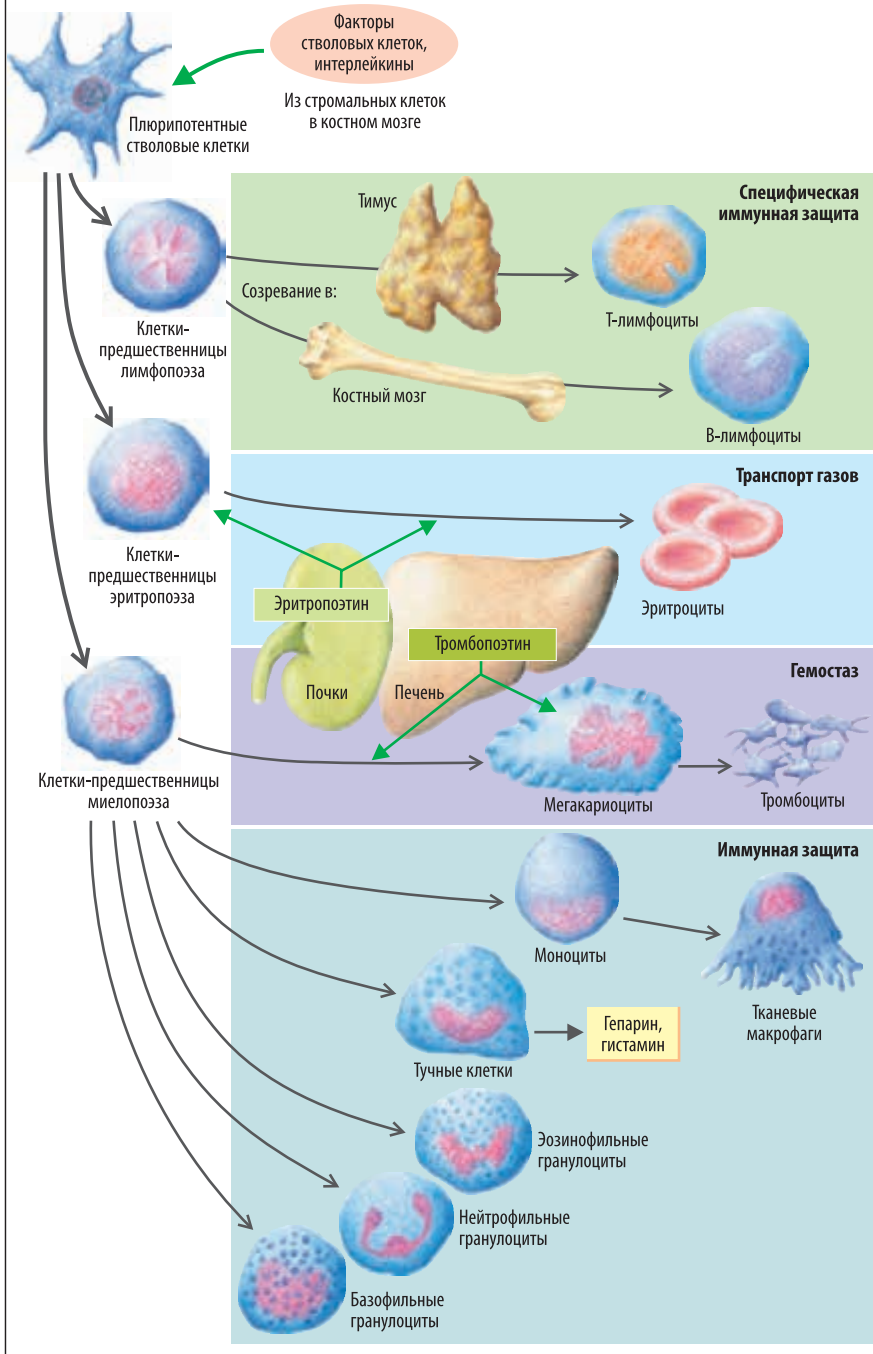
Жидкая часть крови, называемая плазмой, содержит электролиты, нутриенты, продукты метаболизма, витамины, газы и белки (см. таблицу). Белки плазмы выполняют такие функции, как участие в реакциях гуморального иммунитета, поддержание коллоидного осмотического (онкотического) давления крови (которое обеспечивает поддержание постоянства объема крови), транспорт водонерастворимых веществ и защита различных соединений от их разрушения в крови, а также их выведение из организма почками (например, гем). Связывание белков крови с малыми молекулами снижает осмотическую силу последних, препятствует приобретению ими антигенных свойств (с. 56) в виде гаптен. Связывание гормонов, лекарственных препаратов и токсинов с белками

плазмы уменьшает их биологическое, терапевтическое или токсическое действие, но в то же время предотвращает быстрое выведение этих веществ из организма. Наконец, многочисленные белки плазмы участвуют в процессах свертывания крови и фибринолиза. При свертывании крови из плазмы расходуется фибриноген, в результате образуется сыrovотка.

Образование клеток крови (→А). Органы кроветворения, т. е. красный костный мозг у взрослых, селезенка и печень у плода, содержат полипотентные стволовые клетки, которые под влиянием гемопоэтических факторов роста (см. далее) дифференцируются в клетки-предшественницы миелоидного, эритроидного и лимфоидного рядов. Воспроизводство этих стволовых клеток происходит таким образом, что их запасы сохраняются в течение всей жизни (с. 2). Лимфоциты, развивающиеся из клеток-предшественниц лимфопоэза, должны пройти дальнейшее созревание (частично в тимусе, частично в костном мозге), после чего они дифференцируются в селезенку и лимфатических узлах (лимфопоэз). Все остальные клетки-предшественницы делятся и созревают до последних стадий в костном мозге (миелопоэз) и только после этого выходят из костного мозга в кровь (→А). Среди прочих в гемопоэзе участвует два гормона: эритропоэтин (секретируемый почками), который регулирует пролиферацию клеток-предшественниц эритроцитов и их созревание (→А и с. 36), и тромбопоэтин (секретируемый печенью), который необходим для образования мегакариоцитов и тромбоцитов (→А). Образование клеток крови в костном мозге также регулируют другие, паракринно действующие факторы. Учитывая их влияние на культуры клеток, эти факторы иногда называют колониестимулирующими (КСФ). К другим факторам роста стволовых клеток относятся фактор стволовых клеток (или «стальной» фактор, или лиганд c-kit), а также лиганд $flk3$ (FL). Они запускают выделение ряда синергично действующих факторов, среди которых можно назвать КСФ и интерлейкины (IL-3, IL-6, IL-11, IL-12). Их активность подавляется TGF- β и TNF- α .

Периферическая кровь	Объем крови, л	(σ) 0,041 · кг + 1,53	(φ) 0,047 · кг + 0,86
	Гематокрит (количество клеток в 1л/объем крови, л)	(σ) 0,40–0,54	(φ) 0,37–0,47
Эритроциты	Количество, · 10 ¹² /л (= 10 ⁶ /мкл)	(σ) 4,6–6,2	(φ) 4,2–5,4
	Гемоглобин, г/л	(σ) 140–180	(φ) 120–160
Лейкоциты	Количество, · 10 ⁹ /л (= 10 ³ /мкл)	3–11 (из которых 63 % гранулоциты, 31 % лимфоциты, 6 % моноциты)	
Тромбоциты	Количество, · 10 ⁹ /л (= 10 ³ /мкл)	(σ) 170–360	(φ) 180–400
Белки плазмы	Количество, г/л	66–85 (из которых 55–64 % альбумин)	

А. Этапы созревания и дифференцировки клеток крови



Эритроциты (красные кровяные клетки) образуются в костном мозге из клеток-предшественниц эритропоэза, содержащих ядра (→В и с. 33, →А). В кровеносное русло они выходят уже безъядерными с дискоидной формой и не содержащими митохондрий. В капиллярах эритроциты способны деформироваться, что существенно облегчает их прохождение по микроциркуляторному руслу и обеспечивает обмен веществ и газов с окружающими тканями. В эритроцитах, недавно вышедших из костного мозга, в течение последующих 1–2 дней еще сохраняются органеллы. Эти клетки называются *ретикулоцитами*. Среди эритроцитов, *продолжительность жизни* которых составляет в среднем 110–120 дней, доля ретикулоцитов обычно 1–2 %.

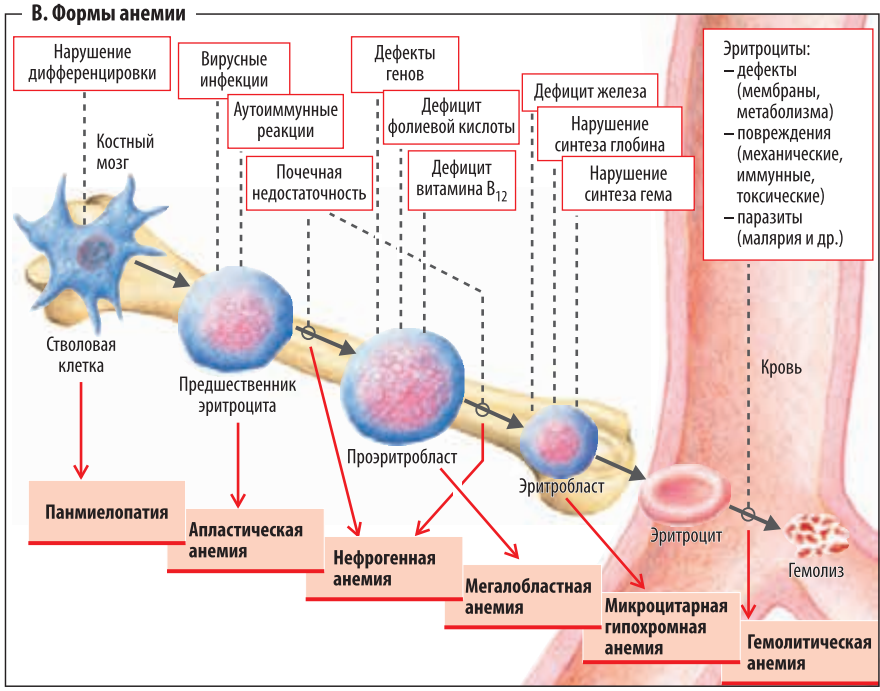
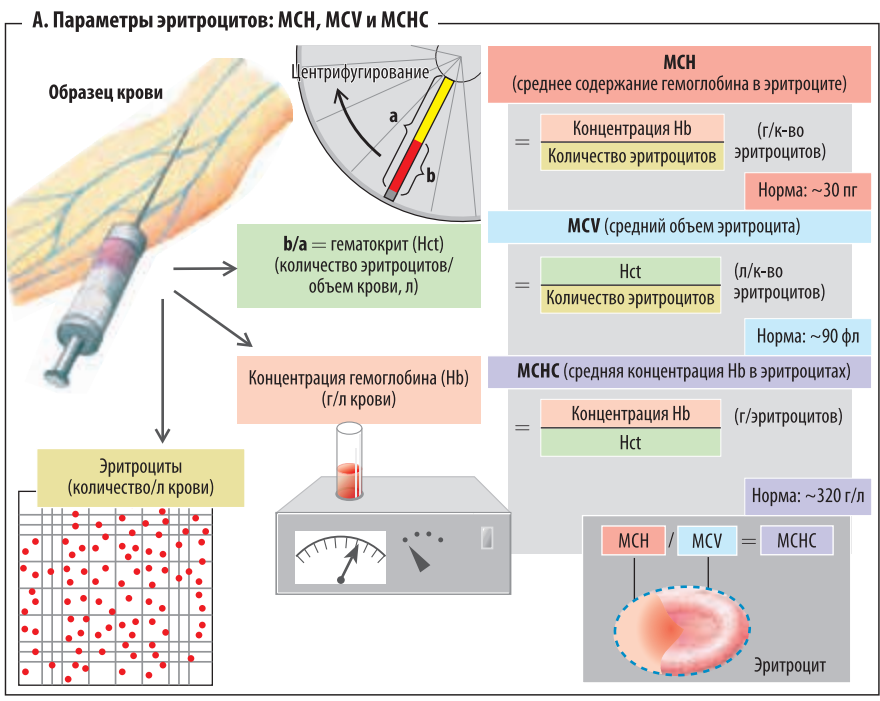
Эритроциты содержат большое количество **гемоглобина (Hb)**. Его средняя концентрация в эритроците (*MCH*) в норме составляет 300–360 г/л эритроцитов (→А). Поскольку нормальный эритроцит имеет объем (*MCV*) 80–100 фл, он содержит 26–35 пг гемоглобина (*MCH*).

Большое количество гемоглобина значительно повышает **внутриклеточную осмоляльность** эритроцита, и для того чтобы предотвратить поступление в него воды в соответствии с законами осмоса, внутриклеточная концентрация ионов в эритроците должна быть ниже таковой в плазме. Это достигается благодаря уникальному ферменту *Na⁺/K⁺-АТФазе*, работа которого требует *АТФ*, образующегося в результате *анаэробного гликолиза* (т. е. в зрелых эритроцитах отсутствуют митохондрии). *Регуляция объема* эритроцита осуществляется с помощью чувствительных к изменению объема ионных переносчиков, способных уменьшать в нем концентрацию K^+ и Cl^- . При снижении синтеза *АТФ* или повреждении мембраны эритроцитов они набухают, а продолжительность их жизни укорачивается (преждевременный гемолиз).

Эритроциты регулярно выходят из артериол в пульпе **селезенки** и достигают малых пор в синусах селезенки. В этих порах старые и патологически ломкие эритроциты отделяются от общей массы эритроцитов и разрушаются. Их фрагменты фагоцитируются макрофагами в селезенке, печени, костном мозге и других органах и затем разрушаются (**внесосудистый гемолиз** в ретикулоэндотелиальной системе, точнее — в мононуклеарной фагоцитарной системе; с. 48]. Высвобождающийся *гем* разрушается с образованием *билирубина* (с. 182), а высвобождающееся железо используется вновь. При **внутрисосудистом гемолизе** высвобождаемый гемоглобин в определенном количестве связывается с *гаптоглобином* (с. 42). Это способствует уменьшению клубочковой фильтрации гемоглобина и его элиминации (т. е. уменьшает степень гемоглобинурии).

Термином «анемия» обозначают *уменьшение количества эритроцитов, гемоглобина* (основной показатель для анемии) *и/или гематокрита* при нормальном, как правило, общем объеме крови. Непосредственно после острой массивной кровопотери, при дегидратации или гипергидратации диагноз анемии можно ставить только после восстановления ОЦК. С учетом параметров эритроцитов (*MCV* и *MCH*; →А) анемии классифицируют в зависимости от *объема эритроцитов* на микроцитарные, нормоцитарные и макроцитарные; в зависимости от соотношения *концентрации гемоглобина к количеству эритроцитов* — на гипохромные, нормохромные и гиперхромные. Патогенетическая классификация анемий отражает нарушение отдельных *этапов эритропоэза*, а также *продолжительность жизни* эритроцитов, циркулирующих в крови (*гемолитическая анемия*; →В). Кроме того, анемия может развиваться в результате острой или хронической *кровопотери*.

Расстройства эритропоэза (→В) возникают при: 1) нарушении или отсутствии дифференцировки плюрипотентных гемопоэтических стволовых клеток (*апластическая анемия* при панмиелопаatii или остром миелобластном лейкозе); 2) преходящем (при вирусных инфекциях) или постоянном уменьшении только клеток-предшественниц эритропоэза (*изолированная апластическая анемия*) вследствие образования аутоантител против эритропоэтина или белков мембраны клеток-предшественниц эритропоэза; 3) дефиците эритропоэтина при патологии почек (так называемая *почечная анемия*); 4) хроническом воспалении или опухолях, которые активируют помимо прочего интерлейкины, подавляющие эритропоэз (*вторичная анемия*); 5) нарушениях дифференцировки клеток (неэффективный эритропоэз), причиной которых помимо генетических дефектов может быть дефицит фолатов или витамина V_{12} (*мегалобластная анемия*; с. 38); 6) нарушениях синтеза гемоглобина (*микроцитарная гипохромная анемия*; с. 40).



Функция желудочно-кишечного тракта

Для того чтобы пища могла восполнить субстратные и энергетические потребности организма, ее необходимо проглотить, обработать, расщепить на составные компоненты (**пищеварение**) и усвоить (**всасывание в кишечнике**). Твердая пища пережевывается зубами и одновременно, с каждым укусом смешивается со слюной, выделяемой слюнными железами. **Слюна** содержит муцин (смазывающее вещество), антитела и α -амилазу, расщепляющую полисахариды. Функция **пищевода** состоит в быстром перемещении пищи из глотки в желудок. Нижний сфинктер пищевода на время открывается, но не допускает обратный заброс в пищевод потенциально вредного для пищевода желудочного сока. **Проксимальный отдел желудка** обеспечивает прежде всего хранение пищи, принятой во время еды. За счет сокращения мышц его стенки пищевой комок перемещается в **дистальный отдел желудка**, где подвергается обработке (дальнейшему расщеплению и эмульгированию). Желудочный сок и пепсин обеспечивают денатурацию и расщепление белков, а липазы начинают расщеплять жиры. Еще одна функция дистального отдела желудка — порционное распределение химуса. Кроме того, дистальный отдел желудка секретирует **внутренний фактор**, необходимый для всасывания кобаламинов (витамин B_{12}).

Расщепление компонентов пищи завершается в **тонкой кишке**. Осуществляется оно **ферментами поджелудочной железы** и слизистой оболочки тонкой кишки. Для нейтрализации кислого химуса необходимы ионы HCO_3^- панкреатического сока. Для переваривания жиров дополнительно требуются соли желчных кислот. Они содержатся в **желчи**. Продукты пищеварения (моносахариды, аминокислоты, дипептиды, моноглицериды и свободные желчные кислоты), а также вода, минеральные элементы и витамины всасываются в тонкой кишке.

Продукты выделения (например, билирубин) вместе с желчью, секретируемой **печенью**, попадают в кал. Печень также выполняет ряд дополнительных метаболических функций: она служит промежуточным пунктом практически для всех веществ, вос-

савшихся в тонкой кишке, и способна *обезвреживать* чужеродные вещества и конечные продукты метаболизма, обеспечивая их последующее выведение из организма.

Толстая кишка — это последний пункт всасывания воды и ионов. Она заселена *бактериями* (кишечной флорой), играющими важную физиологическую роль. Толстая кишка, особенно **слепая** и **прямая**, также служит резервуаром для каловых масс, благодаря чему *дефекация* происходит относительно редко, несмотря на частый прием пищи.

В стенке пищевода, желудка и кишки находится два *нервных сплетения*. С их помощью **контролируется моторика и секреция**. Это происходит посредством местных рефлексов и регулирующих сигналов со стороны ЦНС, передаваемых через *вегетативную нервную систему* и *висцеральные афферентные нервы*. Кроме того, ЖКТ секретирует ряд *пептидных гормонов* и *медиаторов*, участвующих в контроле и регуляции деятельности ЖКТ и его добавочных желез.

Внутренняя поверхность (площадь которой составляет приблизительно 100 м^2) ЖКТ имеет множество неспецифических и специфических механизмов **защиты** от патогенных организмов. Начиная с ротовой полости, такие компоненты слюны, как *муцин*, *иммуноглобулин А (IgA)* и *лизоцим*, препятствуют размножению попавших микроорганизмов. *Соляная кислота* и *пепсины* обладают бактерицидным свойством, а **пейеровы бляшки** ЖКТ являются его собственной иммунологически активной лимфоидной тканью. Специальные *M-клетки* («микроскладчатые клетки») слизистой оболочки передают антигены, находящиеся в просвете кишки, в пейеровы бляшки, которые в ответ на контакт с ними синтезируют IgA (пероральная *иммунизация* в норме или *сенсibilизация* как проявление патологического ответа). В эпителии кишки IgA соединяется с **секреторным компонентом**, защищающим его от воздействия пищеварительных ферментов. Защитные механизмы кишечника распознают нормальную флору кишечника, что защищает ее от влияния иммунного ответа. **Макрофаги** в стенке кишки и синусоидах печени (купферовские клетки) формируют еще один барьер на пути патогенных организмов.

Ротовая полость
Вкусовое ощущение,
жевание,
формирование
пищевого комка

Слюна
Смазывание,
смачивание,
переваривание

Пищевод
Транспорт

Печень
Желчь (выделение,
переваривание жиров),
метаболизм,
детоксикация

**Проксимальный
отдел желудка**
Резервуар для пищи

Желчный пузырь
Накопление
и хранение желчи

**Дистальный
отдел желудка**
Подготовка пищевого
комка, переваривание,
пропорциональное
распределение

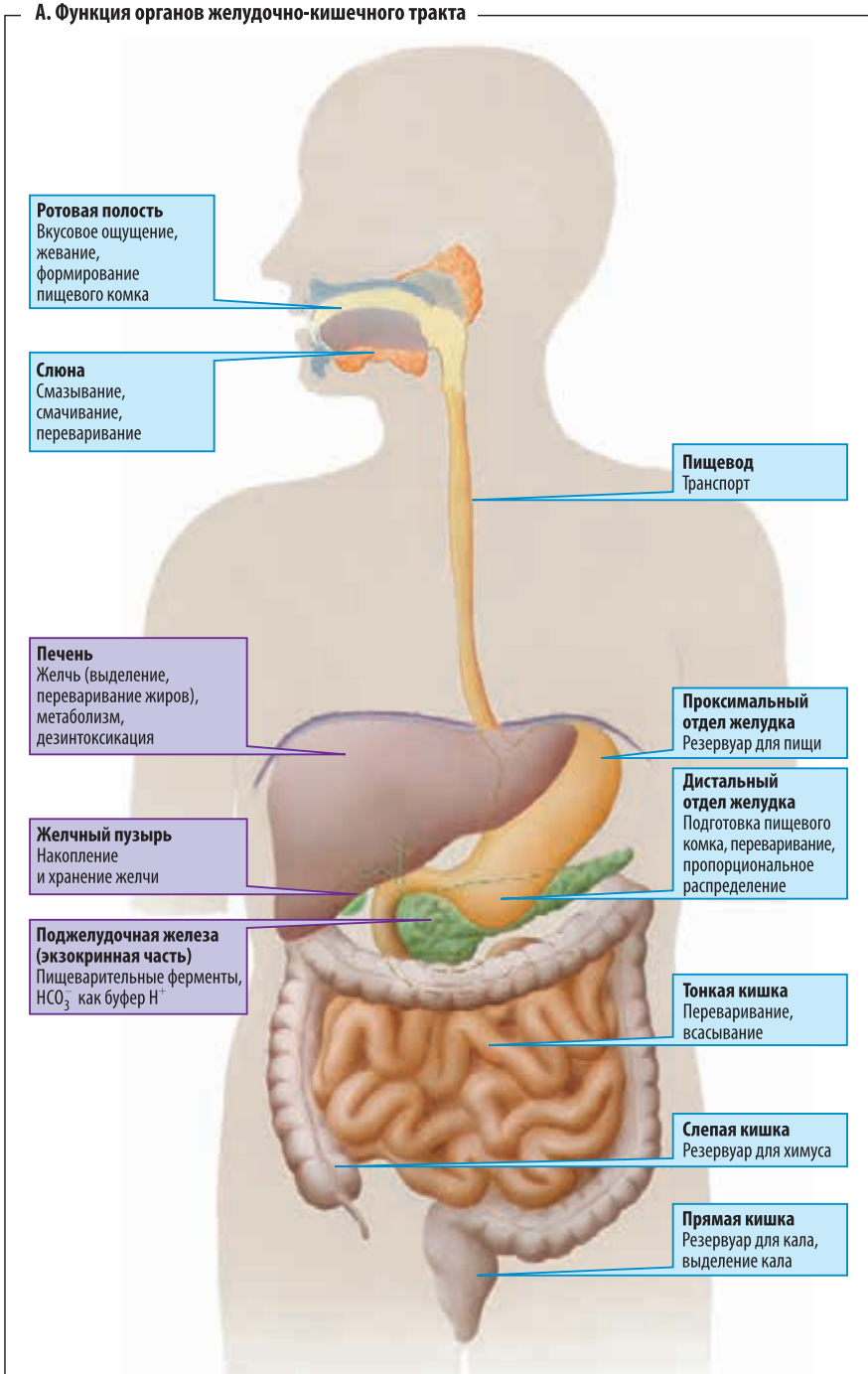
**Поджелудочная железа
(экзокринная часть)**
Пищеварительные ферменты,
 HCO_3^- как буфер H^+

Тонкая кишка
Переваривание,
всасывание

Слепая кишка
Резервуар для химуса

Прямая кишка
Резервуар для кала,
выделение кала

Рис. 6.1. Функция желудочно-кишечного тракта



Мускулатура верхней трети стенки пищевода представлена скелетными и гладкими мышцами. При **глотании** (проглатывании) рефлекторно открывается верхний *сфинктер пищевода*, первичная **перистальтическая рефлекторная волна** продвигает пищевой комок в пищевод. При этом пищевод расширяется, что способствует возникновению последующих (вторичных) перистальтических волн. Этот процесс продолжается до тех пор, пока пищевой комок не упадет в желудок. В начале акта глотания под влиянием вагосагального рефлекса открывается *нижний сфинктер пищевода*. Этот **рецептивно-релаксационный рефлекс** действует при участии тормозных холинергических неадренергических (NCNA) *нейронов* межмышечного сплетения (**→А**).

Моторику пищевода, например распространение перистальтической волны, обычно оценивают путем **измерения давления** в различных сегментах пищевода (**→А, 1, 2**). В покое давление на уровне нижнего сфинктера составляет приблизительно 20–25 мм рт. ст. Во время рецептивной релаксации давление снижается до нескольких миллиметров ртутного столба, в основном на уровне проксимального отдела желудка (**→А, 3**), свидетельствуя об открытии сфинктера.

Нижний сфинктер пищевода, так же как и верхний, обычно закрыт. Этот **барьер, препятствующий рефлюксу** вредного для пищевода желудочного сока (с пепсином и HCl), усиливается при увеличении давления на уровне сфинктера (**→В**), например, под воздействием *ацетилхолина*, высвобождающегося из ганглионарных клеток мышечного сплетения; адренемиметиков; *гормонов*, например гастрин (препятствует возникновению рефлюкса во время переваривания пищи в желудке), мотилина (препятствует возникновению рефлюкса между приемами пищи), соматостатина и вещества Р; *паракринных влияний* (гистамин, PGE₂); пищи, богатой белками, или под действием *высокого внутрибрюшного давления* (обусловленного сокращением мышц живота, ожирением, асцитом). Это давление будет препятствовать открытию сфинктера, но при условии, что часть нижнего сфинктера пищевода длиной 3–4 см будет находиться в брюшной полости. В результате давление сфинктера возрастает (за счет сдавливания снаружи) пропорционально внутрибрюшному давлению. Более того, правая и левая ножки диафрагмы охватывают нижний сфинктер пищевода по типу ножниц, соответственно, он автоматически закрывается во время сокращения диафрагмы. Нормальное состояние диафрагмально-пищеводной связки (**→Е, 1**) и острый угол Гиса между терминальным отделом пищевода и желудком также играют важную роль в *предот-*

вращении гастроэзофагеального рефлюкса во время глотания.

Возникновению рефлюкса способствуют факторы, снижающие сфинктерное давление. К ним относятся вазоактивный интестинальный пептид (ВИП) и АТФ, *медиаторы тормозных NCNA-нейронов*, а также дофамин и β-адренемиметики, такие *гормоны*, как секретин, холецистокинин, прогестерон и глюкозозависимый инсулинотропный полипептид (раньше его называли гастрингибиторный пептид), *паракринные вещества* (NO, PGI₂, PGE₂), прогестерон во время беременности, жирная пища и многие другие.

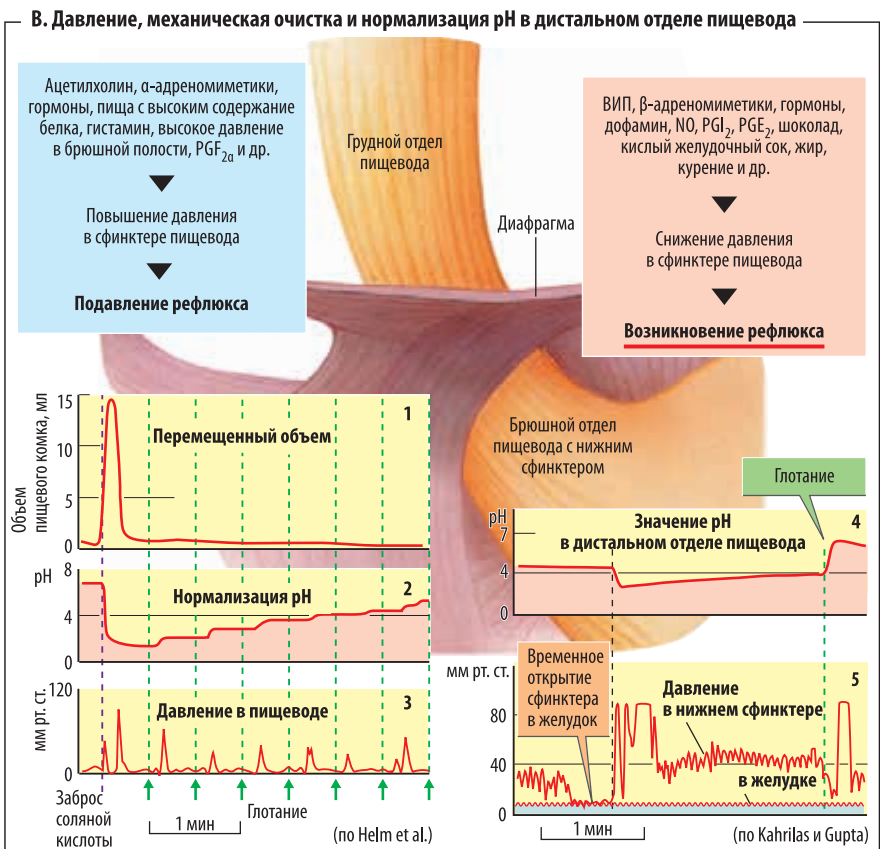
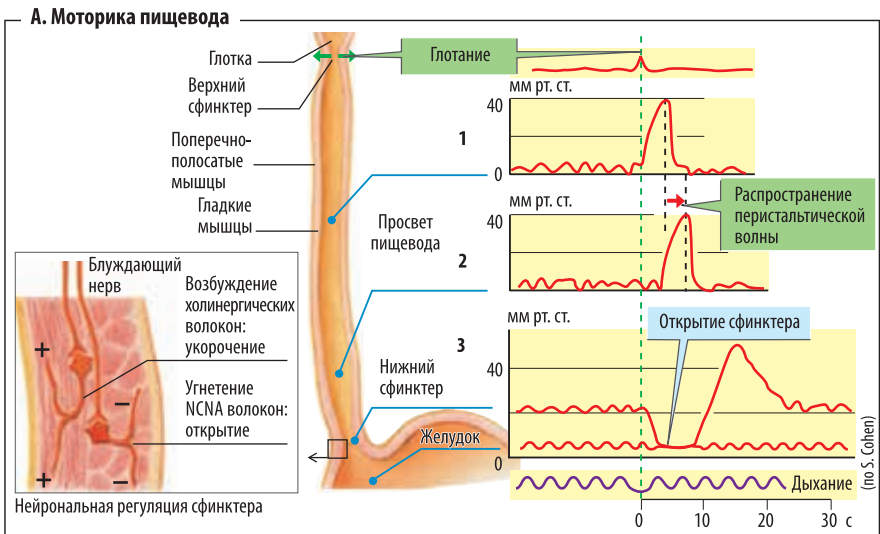
Случаи рефлюкса желудочного сока происходят ежедневно и являются физиологическими. Рефлюкс возникает либо при неожиданном надавливании на полный желудок, либо во время **глотания** (при этом сфинктер открывается на несколько секунд) (**→В, 5, справа**), либо в период **временного открытия сфинктера** (**→В, 5, слева**), он длится не более чем полминуты и инициируется значительным растяжением стенки желудка, а не актом глотания. Такое временное открытие сфинктера, вероятно, является частью выталкивающего рефлекса, обеспечивающего удаление из желудка проглоченного воздуха и CO₂. О патологическом рефлюксе свидетельствует выраженное снижение значения pH в дистальном отделе пищевода (**→В, 4**).

Существует три механизма защиты слизистой оболочки пищевода от последствий рефлюкса.

Механическая очистка, т. е. быстрое выталкивание попавшего в пищевод желудочного содержимого обратно в желудок за счет рефлекторного перистальтического сокращения пищевода. Объем рефлюкса, равный 15 мл, за исключением небольшого остаточного количества желудочного содержимого, в норме остается в пищеводе только в течение 5–10 с (**→В, 1**).

Нормализация значения pH. Значение pH желудочного сока, оставшегося после механической очистки, остается низким. Оно повышается постепенно, шаг за шагом (**→В, 2**) с каждым актом *глотания* (**→В, 3**) благодаря тому, что *проглатываемая слюна служит буфером* и увеличивает значение pH остаточного объема рефлюкса. Скорость нормализации значения pH зависит от количества и буферной емкости слюны.

Барьерные свойства эпителиальной выстилки пищевода. Из 25–30 слоев клеток этой выстилки (**→Е, справа**) особенно плотным является роговой слой (состоящий примерно из 10 слоев клеток), расположенный на люминальной поверхности. Он в значительной мере препятствует проникновению опасных компонентов желудочного сока (ионов H⁺, пепсина, а иногда и солей желчных кислот). Кроме того, так же как в слизистой оболочке желудка (с. 156), ионы H⁺, проникшие



Общие сведения

Левый желудочек сердца прокачивает кровь через артерии *большого круга кровообращения* в капилляры всего организма. Затем кровь по венам возвращается в сердце, после чего правым желудочком прокачивается через *малый круг кровообращения* и возвращается в левые отделы сердца (**→А**).

Общий **объем крови** составляет 4,5–5,5 л (около 7 % безжировой массы тела; с. 32), из которых примерно 80 % находятся в так называемой *системе сосудов низкого давления*, т. е. в венах, правых отделах сердца и сосудах малого круга кровообращения (**→А, слева**). Вследствие *высокой растяжимости и большой емкости* система сосудов низкого давления служит *депо крови*. В случае увеличения нормального объема крови (например, после гемотрансфузии) более 98 % введенного объема перемещаются в сосуды низкого давления и менее 2 % — в *сосуды высокого давления*. И наоборот, при уменьшении объема крови снижается наполнение только системы сосудов низкого давления. При нормальном состоянии сердца и легких адекватной мерой оценки ОЦК является **центральное венозное давление**, в норме равное 40–120 мм вод. ст.

Сердечный выброс (СВ) — это произведение *частоты сердечных сокращений (ЧСС)* и *ударного объема (УО)*. В покое он составляет примерно **5,6 л/мин** (около 70 сокращений сердца в минуту умножают на 0,08 л ударного выброса). Более точным считается **сердечный индекс**, равный в среднем 3,4 л/мин на 1 м² площади поверхности тела. При увеличении ЧСС или величины УО может возрастать СВ во много раз.

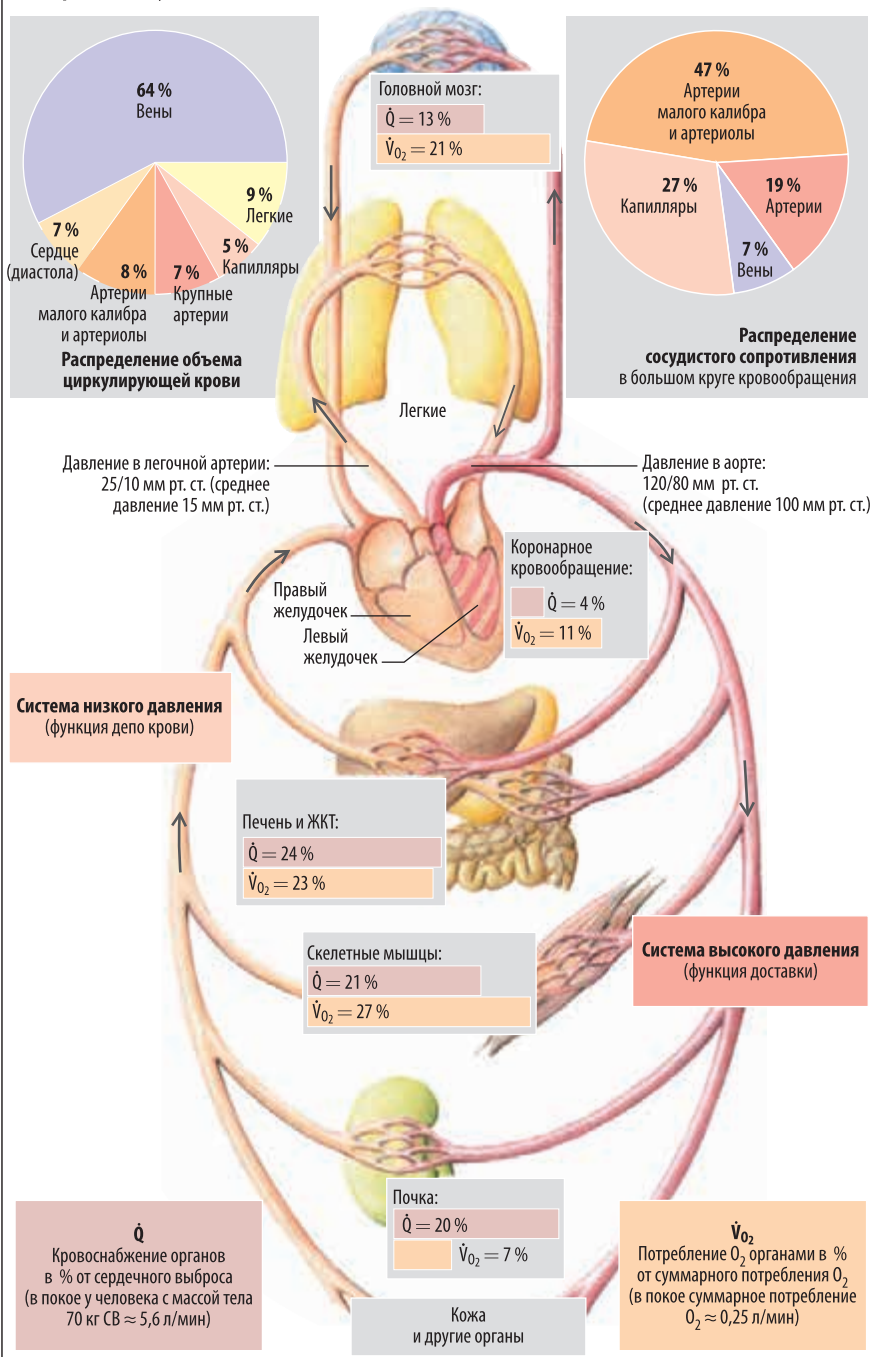
СВ распределяется между **органами**, расположенными параллельно в **большом круге кровообращения** (**→А**; значения параметра *Q*). Интенсивность кровоснабжения органа, с одной стороны, определяется его функцией, а с другой — его *текущими потребностями*. Прежде всего обеспечивается адекватное кровоснабжение *головного мозга* (приблизительно 13 % СВ в покое), т. к. он не только жизненно важен, но и особенно чувствителен к дефициту кислорода — погибшие нервные клетки обычно не восстанавливаются (с. 2). Кровоток по коронарным артериям *сердечной мышцы* также должен быть достаточным (в покое он составляет около 4 % СВ; с. 230), поскольку нарушение насосной функции сердца чре-

вато недостаточностью кровообращения в целом. *Почки* получают около 20–25 % СВ. Указанный процент сильно зависит от массы почек (составляющей лишь 0,5 % массы тела) и необходим для выполнения ими *гомеостатирующей и экскреторной функций*. В случае угрозы развития гемодинамического шока (с. 246) кровоснабжение почек может временно уменьшаться с целью обеспечить адекватный приток крови к сердцу и головному мозгу. При выраженной физической нагрузке *скелетные мышцы* могут получать до $\frac{3}{4}$ СВ (который при этом также возрастает). Во время приема пищи в ЖКТ поступает относительно большая часть СВ. Очевидно, что эти две группы органов не могут одновременно кровоснабжаться с максимальной интенсивностью. Кровоток в коже (около 10 % СВ в покое) служит прежде всего для *отведения тепла*. По этой причине он возрастает по мере увеличения теплообразования (при физической нагрузке) и/или при температуре окружающей среды (с. 24), но с другой стороны, может снижаться в пользу кровоснабжения жизненно важных органов (бледность кожи при шоке; с. 246).

Весь объем СВ протекает через **малый круг кровообращения**, поскольку он последовательно связан с большим кругом (**→А**). По *легочным артериям* кровь с низким содержанием кислорода (венозная) попадает в легкие, где насыщается кислородом (артериализуется). Дополнительно небольшое количество артериализованной крови из большого круга кровообращения попадает в легкие по *бронхиальным артериям*, обеспечивающим кровоснабжение самой ткани легких. В последующем вся эта артериализованная кровь по *легочным венам* оттекает в левое предсердие.

Сопротивление кровотоку в сосудах малого круга кровообращения составляет лишь небольшую часть *общего периферического сопротивления сосудов (ОПС)*. По этой причине правому желудочку необходимо создавать в легочных артериях намного меньшее среднее давление (около 15 мм рт. ст., или 2 кПа) по сравнению с давлением, которое левый желудочек должен создать в аорте (100 мм рт. ст., или 13,3 кПа). В большом круге кровообращения основное сопротивление току крови оказывают артерии мелкого калибра и артериолы (**→А, вверху справа**), поэтому их называют *резистивными сосудами*.

А. Сердечно-сосудистая система



В покое ЧСС составляет около 70 уд./мин. Таким образом, менее чем за 1 с последовательно сменяются **четыре периода желудочкового цикла** (→А): в *систоле* выделяет изо(волю)метрический период (I) и период изгнания (II), в *диастоле* — период изо(волю)метрического расслабления (III) и период заполнения (IV). В конце диастолы происходит сокращение предсердий. Этим периодам механической активности сердца предшествует электрическое возбуждение соответственно желудочков и предсердий.

Клапаны сердца определяют направление тока крови в сердце, т. е. из предсердий в желудочки (IV период) и из желудочков соответственно в аорту и легочные артерии (II период). Во время I и II периодов все клапаны закрыты. Открытие и закрытие клапанов определяются направлением градиента давления по обе их стороны.

Сердечный цикл. К концу диастолы (период IVc) потенциал действия, генерируемый синусовым узлом, достигает мышц предсердий (зубец P на ЭКГ; →А, 1), предсердия сокращаются, и сразу после этого стимулируются желудочки (комплекс QRS на ЭКГ). Давление в желудочках начинает возрастать, и как только оно превысит давление в предсердиях, предсердно-желудочковые (трехстворчатый и митральный) клапаны закрываются. Этот момент соответствует концу диастолы. В покое *конечно-диастолический объем (КДО)* желудочка в среднем равен 120 мл (→А, 4) или 70 мл/м² площади поверхности тела.

Затем возникает систола. Начинается она с **изо(волю)метрического периода** (I период). Этот период соответствует сокращению миокарда желудочков без изменения объема полостей желудочков (все клапаны закрыты [*изо(волю)метрическое сокращение; первый тон сердца*]; →А, 6), давление в желудочках быстро возрастает. Давление в левом желудочке превысит давление в аорте, когда оно станет равным примерно 80 мм рт. ст. (10,7 кПа), в то время как давление в правом желудочке превысит таковое в легочной артерии, когда достигнет 10 мм рт. ст. В этот момент открываются полулунные (аортальный и легочный) клапаны (→А, 2).

Так начинается **период изгнания** (II период), во время которого давление в левом желудочке и аорте достигает максимального значения 120 мм рт. ст. (16 кПа). Большая часть УО быстро изгоняется в раннюю фазу (IIa; →А, 4), при этом скорость кровотока в аорте достигает своего максимума (→А, 5). Затем давление в желудочках начинает снижаться (остав-

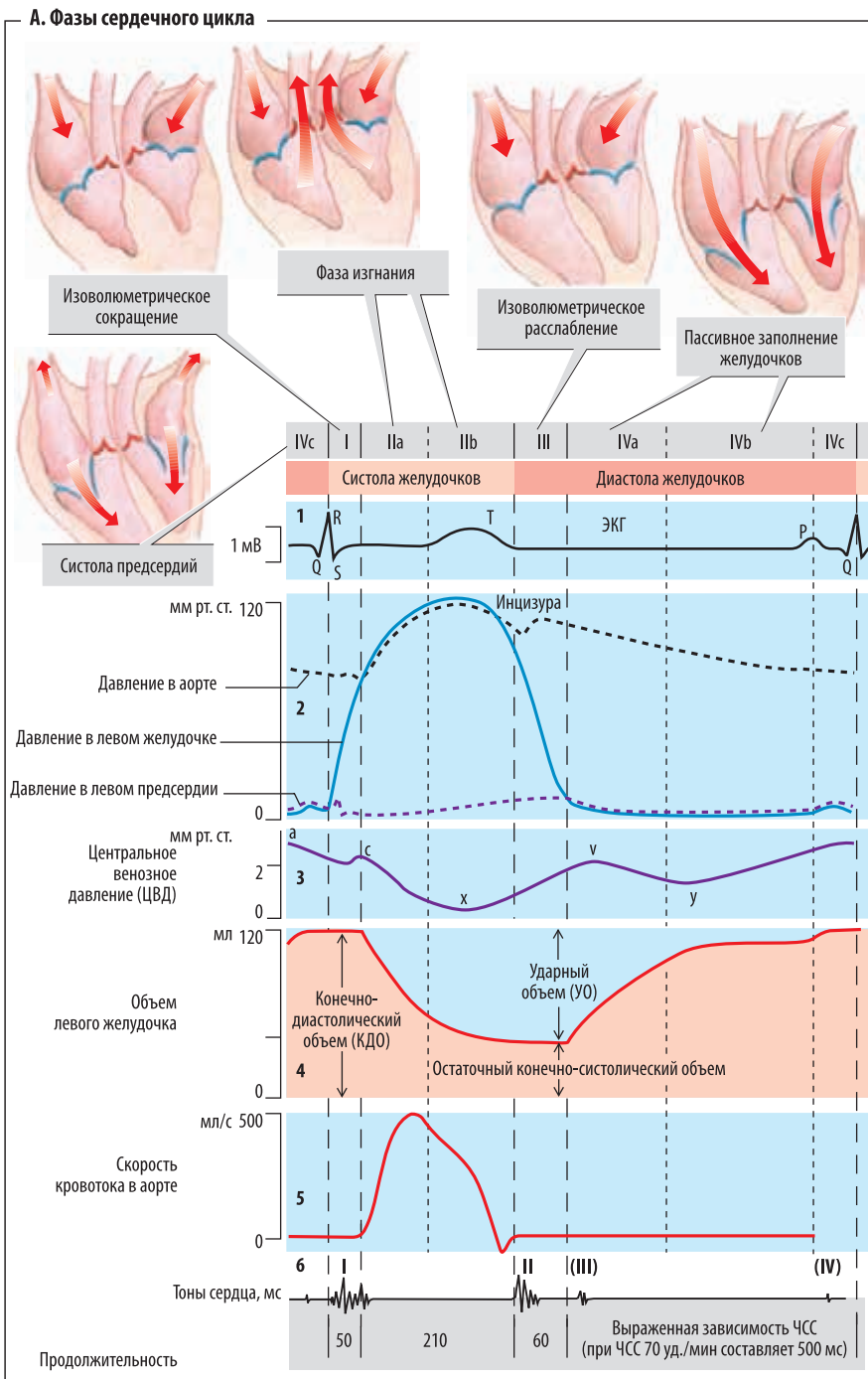
шаяся часть УО изгоняется медленнее, IIb), пока наконец не опустится ниже давления в аорте и легочной артерии. В этот момент полулунные клапаны закрываются (*II тон сердца*). В среднем УО равен 80 мл (47 мл/м² площади поверхности тела), поэтому *фракция выброса (УО/КДО)* в покое равна 0,67. Таким образом, в конце систолы в желудочках остается объемом, приблизительно равный 40 мл (*конечно-систолический объем [КСО]*; →А, 4).

За систолой следует диастола. Она начинается с **периода изо(волю)метрического расслабления** (III период). Одновременно вновь заполняются предсердия. Их заполнению во многом способствует присасывающий эффект. Он создается благодаря тому, что в период изгнания *плоскость расположения клапанов опускается* (мгновенное увеличение объема предсердий). Этот момент соответствует снижению *центрального венозного давления (ЦВД)* с точки с до точки х на кривой ЦВД (→А, 3). Давление в желудочках быстро уменьшается (→А, 2) при одновременном увеличении давления в предсердиях (приток крови: волна v на кривой ЦВД). В результате створки трехстворчатого и митрального клапанов вновь открываются.

Начинается **период заполнения** (IV период). Кровь быстро поступает из предсердий в желудочки (падение давления на кривой ЦВД, соответствующее точке у) в результате чего при нормальной ЧСС они заполняются на 80 % всего лишь за $\frac{1}{4}$ времени диастолы (фаза быстрого заполнения [IVa]; →А, 4). Затем скорость заполнения уменьшается (IVb; *α-волна* на кривой ЦВД; →А, 2, 3). При нормальной ЧСС вклад систолы предсердий в заполнение желудочков составляет около 15 %. При большей ЧСС сердечный цикл укорачивается, особенно уменьшается время диастолы, в результате чего предсердный вклад в заполнение желудочков становится более важным.

III и IV тоны сердца (соответственно возникают из-за притока крови и сокращения предсердий в раннюю диастолу) в норме выслушиваются у детей. У взрослых они являются патологическими (с. 211).

В результате периодической деятельности сердца формируется **пульсовая волна**, распространяющаяся по артериям со *скоростью пульсовой волны* (по аорте со скоростью 3–5 м/с, по лучевой артерии — 5–10 м/с), намного превышающей *скорость кровотока* (в аорте максимальная скорость кровотока составляет 1 м/с). Скорость распространения пульсовой волны тем больше, чем толще и неподатливее стенка сосуда (возрастает при артериальной гипертензии и с возрастом) и чем меньше диаметр сосуда.



Общая характеристика гормонов

Гормоны предназначены для *регуляции и контроля* функций органов. Секреция гормонов стимулируется или ингибируется определенными факторами. Выделяют **аутокринное, паракринное и эндокринное** действия гормонов. При **аутокринной** регуляции гормоны влияют на те же клетки, в которых они синтезируются, при **паракринной** — на рядом расположенные клетки, при **эндокринной** регуляции гормоны транспортируются кровью к клеткам-мишеням, находящимся в других органах. В узком смысле, гормоны оказывают свое действие преимущественно через эндокринную регуляцию. Для осуществления эндокринной регуляции гормоны должны сохранять свою активность до достижения клеток-мишеней. Для проявления эффекта некоторых гормонов требуется их активация (см. ниже). Путь реализации гормонов (эндокринный, паракринный или аутокринный) определяется способом переноса гормона к клеткам-мишеням.

В клетках-мишенях гормоны связываются со специфическими рецепторами и действуют через различные механизмы **внутриклеточной передачи сигнала** (с. 6). Эффекты, которые вызывает гормон, снижают действие факторов, стимулирующих его выработку. В результате продукция гормона уменьшается, т. е. существует **цикл регулирования выработки гормонов по механизму отрицательной обратной связи** (→А, 6). В некоторых случаях регуляция выработки гормона осуществляется по механизму **положительной обратной связи**, т. е. гормоны стимулируют свою собственную секрецию. Если высвобождение гормона регулируется независимо от его эффектов, используют термин «**контролирование**» (→А, 1). На эндокринные железы может воздействовать несколько независимых контролирующих и регулирующих стимулов.

Эффект гормона (синие стрелки) **снижается** вследствие *нарушения синтеза и депонирования гормона*, например, при мутациях генов. К другим причинам относятся нарушения внутриклеточного транспорта и высвобождения гормона в кровь (→А, 5). Дефицит эффекта гормона развивается также при уменьшении стимулирующего влияния на эндокринные железы (→А, 1), снижении чувствительности клеток, продуцирующих гормоны (→А, 4), или уменьшении их количества (гипоплазия, аплазия; →А, 2), например, при разрушении гормонпродуцирующих кле-

ток вследствие аутоиммунных заболеваний, инфекций или ишемии.

К возможным причинам недостаточности эффектов гормонов также относятся *быстрая инактивация или ускоренное разрушение* гормона. При связывании гормона с белками плазмы (→А, 7) продолжительность его действия зависит от фракции связанного гормона. В связанной с белками форме гормон не проявляет активности. С другой стороны, это защищает его от разрушения и выведения из организма с мочой.

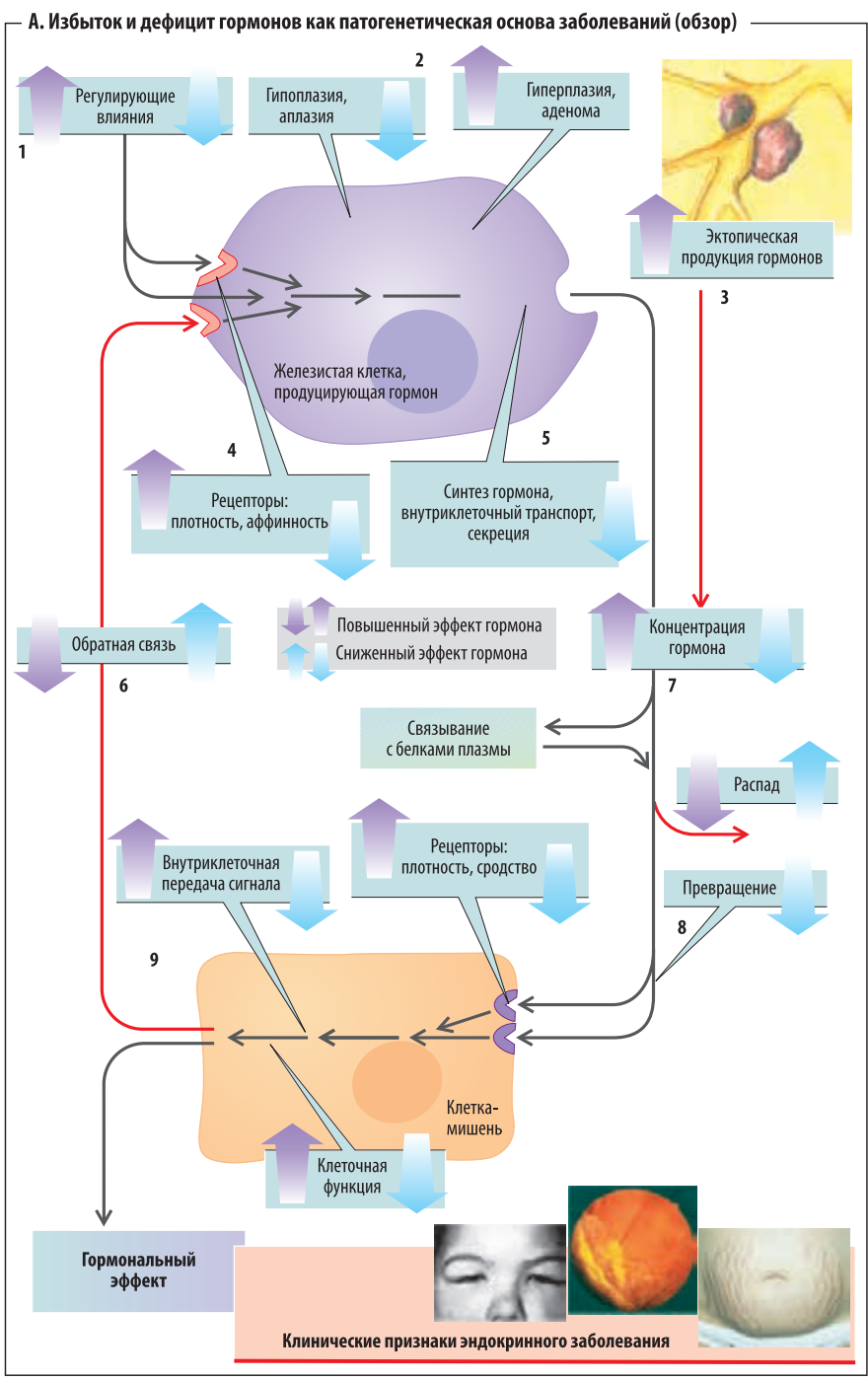
Некоторые гормоны в клетках-мишенях вначале должны превратиться в активную форму (→А, 8). Если такое их *превращение* невозможно, например, из-за дефектов фермента, гормон остается неактивным. Действие гормона не проявляется в случае *нечувствительности органов-мишеней*, например при дефекте или ингибировании (антителами) рецепторов либо аномалии внутриклеточной передачи сигнала, а также *нарушении функции клеток- или органов-мишеней* (→А, 9).

Усиление действия гормона (*фиолетовые стрелки*) происходит прежде всего при *увеличении его секреции*, что может быть обусловлено увеличением влияния отдельных стимулов (→А, 1), повышением чувствительности (→А, 4) или числа гормонпродуцирующих клеток (гиперплазия, аденома) (→А, 2). Избыток гормонов наблюдается при их синтезе недифференцированными опухолевыми клетками (эктопическая продукция гормонов) (→А, 3). Особенно часто наблюдается эндокринная активность мелко-клеточного рака легкого.

Действие гормонов усиливается также при их *слишком медленном распаде или инактивации* (→А, 7), например, при нарушении функции органов, в которых происходит их инактивация (почки или печень). Распад гормонов замедляется при их связывании с белками плазмы, однако эта фракция не обладает биологической активностью (см. выше).

Наконец, эффекты гормонов увеличиваются при *гиперчувствительности органов-мишеней* (избыток рецепторов или повышение их чувствительности), усилении внутриклеточной передачи сигнала или гиперфункции гормоночувствительных клеток (→А, 9). Например, возможна стимуляция рецепторов гормонов антителами.

Клинические проявления, т. е. комплекс патофизиологических изменений в организме, определяются подавлением или усилением специфических гормональных эффектов.



Нарушения регуляторных контуров эндокринной системы

Гормоны обычно составляют часть регуляторных контуров. Нарушение одного элемента в таком контуре вызывает характерные изменения в других элементах.

Независимая от гипофиза секреция гормонов обычно регулируется метаболитами, на которые действует конкретный гормон. Воздействие гормона на органы-мишени, как правило, приводит к уменьшению стимуляции высвобождения гормона (*регуляторный контур с отрицательной связью*). Одним из примеров служит секреция инсулина (**→А, 1**): повышение концентрации глюкозы в плазме стимулирует высвобождение инсулина, который действует на клетки-мишени, например печень (усиливается гликолиз, ингибируется глюконеогенез и синтез гликогена), что вызывает снижение концентрации глюкозы.

Если **концентрация инсулина выше**, чем необходимо для данного уровня глюкозы (**гиперинсулинизм**), развивается *гипогликемия*. Кроме опухолей, синтезирующих инсулин, к гипогликемии может приводить наложение друг на друга регуляторных контуров. Так, секрецию инсулина стимулируют определенные аминокислоты, а некоторые эффекты инсулина (стимуляция синтеза белков, ингибирование протеолиза) снижают концентрацию аминокислот в плазме. Нарушение катаболизма аминокислот, например, вследствие дефекта ферментов вызывает гипогликемию из-за повышения концентрации аминокислот в плазме, которые усиливают секрецию инсулина (**→А, 2**).

При **патологии эндокринных желез (→А, 3)** уровень гормона и, следовательно, гормональные эффекты снижаются. Например, недостаточность β-клеток вызывает *гипергликемию*.

Гормональный эффект уменьшается при снижении **чувствительности клеток органов-мишеней (→А, 4)**. Печеночная недостаточность вызывает гипергликемию, что, в свою очередь, повышает концентрацию инсулина в крови. С другой стороны, нарушение распада аминокислот при печеночной недостаточности приводит к гипогликемии через увеличение

концентрации аминокислот в крови и последующей стимуляции секреции инсулина (*см. выше; →А, 2*).

Секреция гормонов периферическими железами контролируется гипоталамусом и гипофизом (трансгипофизарный путь). Концентрация гормонов, на секрецию которых влияют гипоталамус и гипофиз, всегда регулируется в плазме (**→В, 1**). *Либерины* (рилизинг-гормоны), образующиеся в гипоталамусе, вызывают высвобождение тропных гормонов гипофиза. *Тропные гормоны* стимулируют высвобождение соответствующего гормона в периферической эндокринной железе. Гормон и, в некоторой степени, эффекты, вызываемые им, ингибируют высвобождение либеринов гипоталамуса и тропных гормонов гипофиза. Пример (**→В, 1**) демонстрирует регуляцию выработки кортизола в коре надпочечников кортикотропин-рилизинг-гормоном (кортиколиберином, КРБ) и аденокортикотропным гормоном (АКТГ).

Снижение синтеза периферических гормонов может быть обусловлено гипофункцией гипоталамуса, гипофиза и самих периферических эндокринных желез. Основная причина повышения секреции периферических гормонов — неадекватно высокая секреция либеринов, тропных гормонов или периферических гормонов в железах либо их эктопическая продукция (*с. 278; →А, 3*).

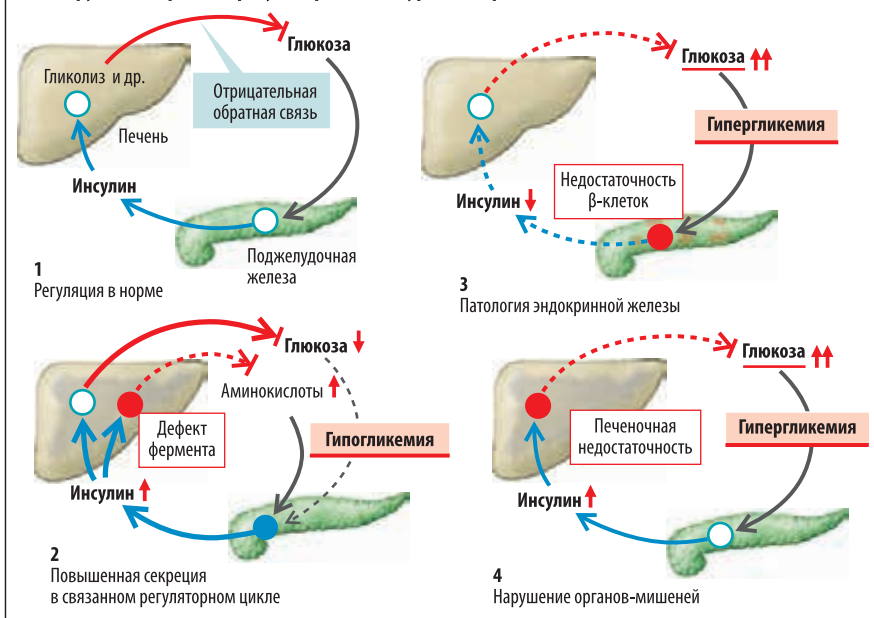
При **повышении секреции либеринов (→В, 2)** концентрация либеринов, тропных и периферических гормонов в крови увеличивается.

При **повышении секреции тропных гормонов** концентрация тропных и периферических гормонов в крови увеличивается, а либеринов — снижается (**→В, 3**).

При **повышении секреции периферических гормонов** высвобождение либеринов и тропных гормонов подавляется (**→В, 4**).

Аналогично первичный дефицит либеринов вызывает **недостаточность** тропных и периферических гормонов. В то же время первичное уменьшение выработки тропных гормонов приводит к снижению концентрации периферических гормонов, но повышению секреции либеринов. Первичная недостаточность гормонов периферических эндокринных желез обуславливает повышенную секрецию либеринов и тропных гормонов.

А. Нарушения простого регуляторного контура эндокринной системы



В. Нарушения выработки гормонов, регулируемых гипоталамусом

