

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«СЕВЕРО-ОСЕТИНСКАЯ ГОСУДАРСТВЕННАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
КАФЕДРА ПАТОЛОГИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ

МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ ДИСЦИПЛИНЫ

ПАТОЛОГИЯ (патологическая физиология)

основной профессиональной образовательной программы
высшего образования – программы ординатуры
по специальности **31.08.51 Фтизиатрия**, утверждённой

31.08.2020 г. для ординаторов 1 года обучения, составленные сотрудниками кафедры

Владикавказ, 2020

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ
СИСТЕМЫ**

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ

(для самоподготовки)

Тонус кровеносных сосудов, функциональное состояние сосудистой стенки, их адаптационные изменения имеют чрезвычайно важное значение для приспособления кровообращения к меняющимся потребностям организма. Сосудистый тонус в значительной степени определяет один из параметров функции кровообращения, а именно - **артериальное давление (АД)**. Величина АД зависит от многих обстоятельств, но в основном определяется двумя факторами: количеством крови, которое нагнетает сердце в артериальную систему в единицу времени, и сопротивлением, которое кровоток встречает в сосудах (сосудистым тонусом). Кроме того, огромное значение в последнее время придается и роли самого сосудистого эпителия в реализации патологических эффектов. Эти факторы взаимосвязаны и подвержены влиянию многих регулирующих механизмов.

Роль сосудистого эндотелия в норме и патологии

Общая площадь поверхности сосудистого эндотелия > 4000 кв. м, общая масса > 1800 г, число клеток 1×10^{12} . Основная функция эндотелия – поддержание равновесия противоположных процессов:

- ✓ Вазодилатация/вазоконстрикция.
- ✓ Регуляция сосудистой проницаемости.
- ✓ Регуляция адгезии лейкоцитов.
- ✓ Антивоспалительные/провоспалительные реакции.
- ✓ Регуляция тромбоцитарно-сосудистых взаимодействий.
- ✓ Антитромботические/протромботические реакции.
- ✓ Антиоксидантное/ прооксидантное действие.
- ✓ Ингибирование/стимуляция пролиферативных процессов.
- ✓ Ремоделирование сосудов.

Процессы, которые регулируются факторами, вырабатываемыми эндотелием

Тонус сосудов	
Вазодилататоры	Вазоконстрикторы
Оксид азота, гиперполяризующий фактор, простаглицлин, натрийуретический пептид типа С	Эндотелин, АТ II, Тромбоксан А ₂ , Простаглицлин F ₂
Факторы роста	
Ингибиторы	Стимуляторы
Оксид азота, простаглицлин, натрийуретический пептид типа С	Супероксидные радикалы, эндотелин, АТ II
Воспаление	
Ингибиторы	Стимуляторы
Оксид азота	Супероксидные радикалы, фактор некроза опухоли-α
Гемостаз и тромболизис	
Антитромботические	Протромботические
ТАП	Ингибитор ТАП

Нарушения функции эндотелия при АГ

- ✓ Увеличение экспрессии и продукции ингибитора активатора плазминогена типа 1.
- ✓ Увеличение экспрессии, синтеза и содержания в плазме эндотелина-1.
- ✓ Уменьшение высвобождения простаглицлина.
- ✓ Увеличение разрушения эндотелий-продуцируемых факторов релаксации (оксид азота) и снижение чувствительности к оксиду азота.
- ✓ Угнетение фибринолиза.
- ✓ Стимуляция прокоагулянтной активности клеток эндотелия.
- ✓ Увеличение уровня тромбомодулина поверхности клеток эндотелия.
- ✓ Нарушение гликозилирования фибрина.

Стимуляция высвобождения супероксидных радикалов

В 1998 году, после получения Нобелевской премии в области медицины Ф. Мурадом, Р. Фуршготом и Л. Игнарро, была сформирована теоретическая основа для нового направления фундаментальных и клинических исследований в области АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний [ССЗ] – разработке участия эндотелия в патогенезе ССЗ и способов эффективной коррекции его дисфункции: важнейшим событием стало раскрытие ключевой регулирующей роли NO в регуляции сердечно-сосудистых реакций – нормального сосудистого тонуса, поддержания нормальной структуры сосудистой стенки, баланса протромботических и антитромботических реакций, воспаления. Нарушение функции эндотелия (дисфункция эндотелия) выражается, прежде всего, в снижении синтеза NO и повышении базального тонуса сосудов, повышении ОПСС и нарушении эндотелий-зависимой вазодилатации и вазоконстрикторным реакциям.

Очевидно, что СДЭ, сопровождающаяся дефицитом NO и повышением экспрессии факторов роста БАВ и протеиназ матрикса, приводит к изменению структуры сосудистой стенки или сосудистому ремоделированию. Это выражается в утолщении средней оболочки сосуда, уменьшению просвета и внеклеточного матрикса. Гиперплазия и гипертрофия ГМК увеличивает степень вазоконстрикторного ответа на нейрогормональную стимуляцию, повышает ОПСС и является, таким образом, фактором, стабилизирующим АГ. В крупных сосудах снижается эластичность стенки, толщина которой увеличивается, наступает лейкоцитарная инфильтрация, что предрасполагает, в свою очередь, к развитию и прогрессированию атеросклероза. Очевидно, что гипертоническое и связанное с ним атеросклеротическое ремоделирование сосудов неизбежно реализуется в нарушении их функции и заканчивается типичными осложнениями АГ и атеросклероза – инфарктом миокарда, ишемическим инсультом, почечной недостаточностью.

Гиперлипидемия традиционно признается основной причиной атеросклероза. Исходя из липидной теории, атеросклероз и тромбоз рассматривались как изолированные явления, а отложения липопротеидов низкой плотности в интима сосуда считались иницирующим фактором. При этом, с 1976 года известно, что атеросклероз начинается именно с эндотелиального повреждения. Дальнейшее уточнение значения эндотелия, играющего сложную роль посредника между ГМК и клеточными элементами крови – лимфоцитами, моноцитами, тромбоцитами, привело к пониманию, что фактором, иницирующим процесс атерогенеза в сосудах – является свободнорадикальное окисление ЛП. Окисленные липиды, присутствующие в ЛПНП, активируют адгезию моноцитов к эндотелиальным клеткам, способствуют их миграции в субэндотелиальное пространство и трансформации в макрофаги. Макрофаги продуцируют цитокины и супероксиданион, который окисляет NO до NO³⁻ и

угнетает эндотелий-зависимое расслабление. Цитокины же индуцируют экспрессию iNOS в гладкомышечных клетках, что приводит к истощению субстрата NOS L-аргинина и уменьшению его доступности для eNOS, а также к ряду токсических эффектов избытка NO, которые уже упоминались выше. При наличии гиперхолестеринемии эндотелий-зависимое расслабление снижено не только в поврежденных и неповрежденных участках коронарных артерий, но и в артериях предплечья, в которых атеросклеротические поражения вообще не развиваются. Снижение уровня холестерина улучшает продукцию NO и функцию эндотелия как в коронарных, так и в периферических резистивных артериях.

В экспериментах на кроликах с гиперхолестеринемией была продемонстрирована четкая корреляция между развитием атероматозного утолщения интимы и СДЭ, причем нарушение эндотелий-зависимого расслабления предшествовало утолщению интимы. Аналогичная закономерность наблюдалась и в отсутствие гиперхолестеринемии; в этих экспериментах развитие неоинтимы вызывали наложением манжеты на сонную артерию. Интересно отметить, что нарушения продукции эндотелиального NO и эндотелий-зависимых реакций были выражены в той же степени и в контрлатеральном сосудистом русле.

Потеря эндотелиального слоя или развившаяся СДЭ, в свою очередь, приводит к дальнейшему снижению выработки NO, в норме ингибирующего ключевой фактор развития атеросклеротической бляшки – пролиферацию и миграцию клеток и соединительной ткани и прогрессированию атеросклероза.

NO является активным регулятором процесса тромбообразования: при агрегации тромбоцитов включается NO-зависимый механизм отрицательной обратной связи, ограничивающий этот процесс. Первое звено этого механизма состоит в высвобождении NO, ингибирующего агрегацию и адгезию, из самих агрегирующих тромбоцитов. Второе звено представляет собой взаимодействие между тромбоцитами и эндотелиальными клетками. Агрегирующие тромбоциты высвобождают АДФ, который активирует эндотелиальную NO-синтазу (eNOS). Образующийся эндотелиальный NO предупреждает агрегацию тромбоцитов и противодействует вазоконстрикторному эффекту тромбоксана A₂ и серотонина, которые продуцируются тромбоцитами. В условиях дефицита эндотелиального NO этот защитный механизм не работает, и, соответственно, создаются условия, способствующие вазоконстрикции, тромбозам и ишемии.

Следовательно, снижение продукции NO в поврежденном эндотелии способствует агрегации тромбоцитов, адгезии лейкоцитов, вазоконстрикции и дальнейшему прогрессированию атеросклероза и развитию тромбоза. Таким образом, эндотелий является объединяющим звеном между метаболическими и морфологическими нарушениями в современной концепции атеротромбоза.

Патогенетические механизмы участия дефицита эндотелиального NO в развитии и прогрессировании ишемии миокарда при атеросклерозе и АГ, включают в себя недостаточную вазодилатацию или парадоксальную вазоконстрикцию, повышение ОПСС, склонность к констрикторным реакциям, усиление агрегации и адгезии тромбоцитов и пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов.

Клинические последствия дисфункции эндотелия

Дефицит эндотелиального NO и дисфункция эндотелия обнаруживаются при заболеваниях и факторах риска, способствующих развитию ИБС, таких как АГ, атеросклероз,

гиперхолестеринемия, сахарный диабет, пожилой возраст, курение. Dzau et Gibbons удалось сформулировать, что хронический дефицит продукции NO в эндотелии сосудов является причиной ДЭ, которая приводит к принципиальным клиническим последствиям [Gibbons GH.,1994]. Дефицит эндотелиального оксида азота и его маркер – ДЭ – ранние и необходимые предвестники сердечно-сосудистого ремоделирования. При развитии сосудистого поражения по сценарию АГ дефицит NO приводит к развитию морфологических изменений по типу гипертонического ремоделирования, а при преимущественном развитии атеросклероза ускоряет цикл развития атеросклеротической бляшки (активно участвуя на всех его этапах) от липидного пятна до трещины атеросклеротической бляшки и развития атеротромбоза. Степень межклеточного взаимодействия и изменения артерий при атеросклерозе и гипертоническом ремоделировании может быть различной и зависеть от активности факторов риска [ФР] – дислипидемии, артериальной гипертензии, курения, сахарного диабета или гомоцистеинемии. Но эти изменения как правило включают в себя нарушения эндотелиальной функции от минимальных изменений морфологии эндотелиальной клетки до диагностируемой дисфункции эндотелия [ДЭ] и потери эндотелиальной выстилки.

Хорошо известно, что атеросклероз и ремоделирование сосудистого русла клинически ассоциируются со стенокардией, инфарктом миокарда (ИМ), нарушением мозгового кровообращения (ОНМК) и транзиторными ишемическими атаками (ТИА), ишемическим поражением нижних конечностей – уже поздними проявлениями атеросклероза и ремоделирования сосудистого русла. К сожалению, именно на этом этапе обычно и сосредоточены усилия практических врачей. В свете вышеизложенного материала, становится понятной необходимость разработки практически доступных и воспроизводимых методов диагностики ДЭ, что, в свою очередь, требует изучения связи СДЭ с ФР ССЗ и новых путей ее коррекции.

Итак, сосудистый эндотелий представляет собой не просто пассивную атромбогенную полупроницаемую мембрану, но играет активную роль в регуляции гемостаза, а развивающаяся под влиянием факторов риска ССЗ дисфункция эндотелия влияет на прогноз больного с ИБС. Главным признаком дисфункции эндотелия при ИБС является инверсия реакции коронарных артерий на ацетилхолин – возникновение вазоконстрикции вместо эндотелий-зависимого расслабления, характерного для нормальных сосудов. При этом сосуды сохраняют нормальное расслабление в ответ на эндотелий-независимые вазодилататоры, например, нитропруссид натрия или нитроглицерин. Дисфункция эпикардиальных артерий сама по себе вносит лишь небольшой вклад в нарушения коронарного кровотока, поскольку перфузия миокарда регулируется в основном на уровне микрососудов диаметром менее 200 мкм. Однако в сочетании с нарушениями коронарной микроциркуляции дисфункция крупных коронарных артерий может приводить к транзиторной ишемии кардиомиоцитов, желудочковой дисфункции и, в конечном счете, к развитию ишемической.

МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ АД

1. Механизмы немедленной регуляции АД (секунды)

Каротидные барорецепторы

Повышение АД (растяжение стенки) приводит к стимуляции каротидных

барорецепторов с последующим торможением центральных симпатических импульсов из сосудодвигательного центра. В результате:

↓ симпатическое влияние на артериолы и снижается ОПСС (постнагрузка);

↓ симпатическое влияние на вены и ↓ давление наполнения миокарда (преднагрузка);

↓ симпатический и повышается парасимпатический тонус в миокарде, что сопровождается замедлением ЧСС и снижением сократимости;

незначительно ингибируется секреция АДГ (вазопрессин). При снижении АД это влияние уменьшается и, соответственно, ↑ высвобождение АДГ. В случаях тяжелой гипотонии вазоконстрикторное действие АДГ становится особенно важным. В целом, антидиуретическое действие вазопрессина является компонентом отсроченных механизмов снижения повышенного АД.

Через барорецепторную дугу реализуются различные механизмы, каждый из которых может быть активирован независимо и изолированно от других в зависимости от определенных обстоятельств. Уменьшение растяжения сосудистой стенки ведет к снижению барорецепторной активности.

Хеморецепторы

Хеморецепторная система регулируется сосудодвигательным центром, а также содержанием кислорода и углекислого газа. Снижение АД и парциального давления кислорода, с одной стороны, и повышение парциального давления углекислого газа, с другой, приводят:

- к повышению симпатического тонуса артериол мышечной ткани;
- повышению тонуса блуждающего нерва и уменьшению ЧСС.

ЦНС реагирует на ишемию или изменение парциального давления углекислого газа в кровеносном русле аналогичным хеморецепторам образом.

2. Среднесрочные механизмы регуляции АД (минуты, часы)

Системная (циркулирующая) РАС - секреция ренина из юкстагломерулярного аппарата изменяется при:

- активации барорецепторов афферентных артериол на снижение АД (усиливается)
- воздействию на плотное пятно в обратной зависимости от концентрации хлорида в восходящей части петли нефрона.
- активации почечных симпатических нервных окончаний, а также сопровождается повышением симпатического выброса по другим механизмам, включая аортальные барорецепторы.

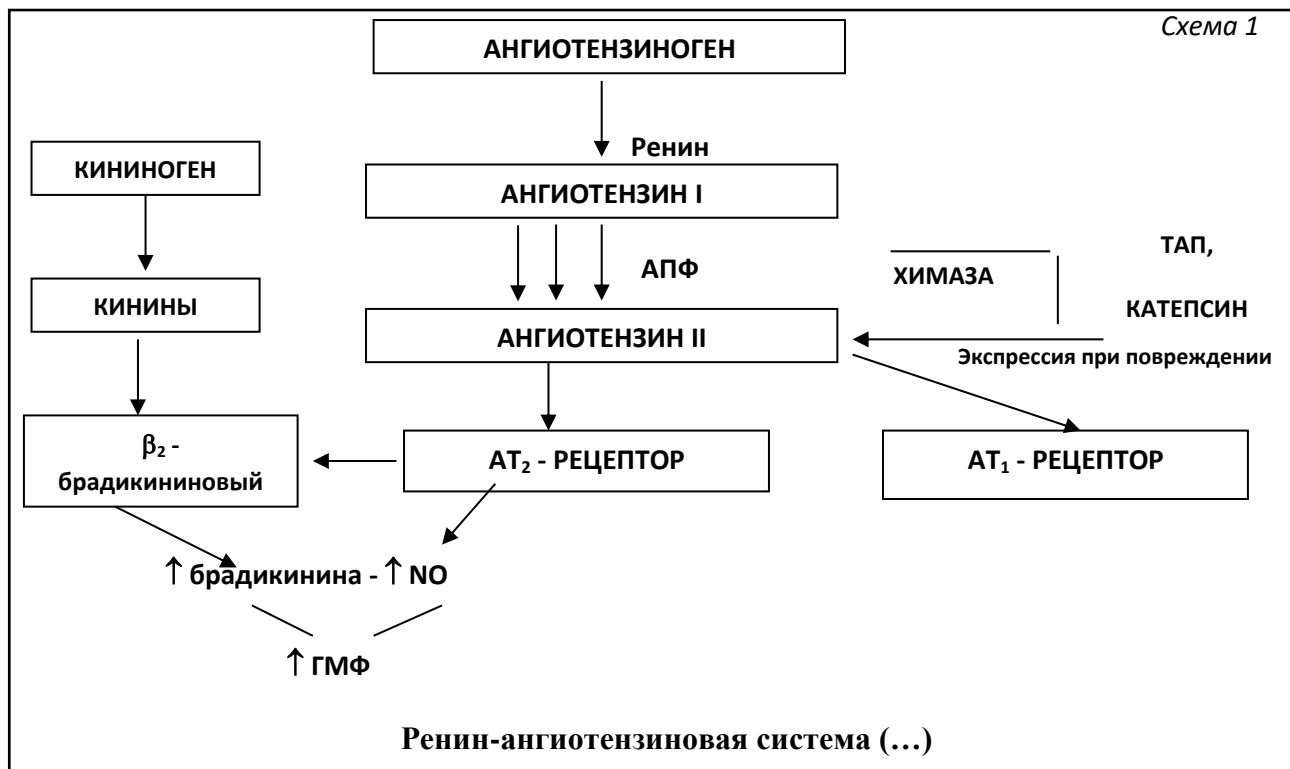


Таблица 1

Физиологические последствия воздействия АП II на AT₁- и AT₂-рецепторы

AT ₁ -рецепторы	AT ₂ -рецепторы
Вазоконстрикция Повышение внутриклубочкового давления вследствие констрикции эфферентных артериол Стимуляция синтеза и секреции альдостерона и кортизола Усиление реабсорбции Na и воды в кишечнике и проксимальных почечных канальцах Стимуляция высвобождения аргинин-вазопрессина Стимуляция жажды Усиление высвобождения норадреналина из окончаний ганглионарных симпатических волокон Повышение активности центрального звена СНС Снижение тонуса блуждающего нерва Сокращение кардиомиоцитов, гладкой мускулатуры матки, кишечника Гипертрофия кардиомиоцитов, развитие миокардиофиброза Пролиферация ЭК, ГМК и фибробластов в сосудистой стенке Пролиферация мезангиальных клеток в почечных клубочках Высвобождение простагландина E ₂ Торможение синтеза ангиотензиногена в печени Торможение секреции ренина	Вазоконстрикция Натрийуретическое действие Высвобождение NO и простаглицлина ↓ активности коллагеназы Дифференцировка и рост эмбриональных тканей Стимуляция апоптоза Торможение пролиферации эндотелиальных клеток и другие антипролиферативные эффекты

Локальные РАС (вопрос о значимости локальных РАС в краткосрочных, среднесрочных и долгосрочных механизмах регуляции АД остается открытым)

- обнаруживаются в сосудах, сердце, головном мозге, почках, надпочечниках, яичках.

- функционируют независимо от системной РАС, за исключением ренина, который в ряде случаев может быть извлечен только из циркулирующей крови.

Антидиуретический гормон

Секреция АДГ увеличивается при уменьшении ОЦК. Этот механизм реализуется через барорецепторы гипоталамуса. Повышение АД приводит к уменьшению секреции АДГ путем воздействия на барорецепторную активность с угнетением гипоталамических АДГ-рилизинг-нейронов. Секреция АДГ увеличивается при повышении осмолярности плазмы (немедленная реакция) и уменьшении ОЦК (более выраженная реакция).

АДГ способствует реабсорбции воды в дистальном отделе собирательной трубки нефрона. Этот механизм, не сопровождающийся задержкой натрия, малоэффективен для повышения внутрисосудистого объема, так как задержанная вода распределяется по всему организму и лишь небольшая часть сохраняется во внутрисосудистом русле. (Уровень АДГ у афро-американцев в 2–3 раза выше, чем у представителей белой расы. Повышение АД, обусловленное действием АДГ, эффективно устраняют антагонисты кальция).

Капиллярная фильтрация

При повышении АД некоторое количество жидкости проходит капиллярный барьер и проникает в интерстициальное пространство, что приводит к уменьшению ОЦК.

3. Длительно действующие механизмы регуляции АД (дни, недели)

(несмотря на то, что на активацию этих механизмов требуется больше времени, их вклад в регуляцию АД значительно существеннее, чем краткосрочных механизмов)

Объемно-почечный механизм (часы, дни)

- Повышение АД приводит к повышению экскреции натрия и воды (диурез давлением).
- Действие АДГ не ограничивается краткосрочной регуляцией АД. Этот гормон вовлечен и в механизмы долгосрочной регуляции АД, продолжая консервацию воды на протяжении всего периода действия стимула.

Вегетативная нервная система. Нейротрансмиттеры.

Адреналин (реализует свое действие через адренорецепторы, приводит к увеличению ЧСС, не влияет существенно на уровень АД)

Норадреналин (основной трансмиссер большинства симпатических постганглионарных нервных окончаний, но некоторые симпатические постганглионарные волокна выделяют ацетилхолин или дофамин) - реализует свое действие через α_1 -, α_2 -адренорецепторы, приводит к повышению АД без изменения ЧСС.

Ацетилхолин (основной трансмиссер в ганглиях СНС, в соматических нервно-мышечных соединениях и парасимпатических постганглионарных нервных окончаниях).

Дофамин (важный постганглионарный симпатический трансмиссер в сосудах почек).

Рецепторы РАС

Идентифицировано 4 типа АТ-рецепторов – АТ1-, АТ2-, АТ3-, АТ4. Предполагают, что в регуляции АД принимают участие АТ1- (преимущественно АТ1А и АТ2-рецепторы).

Сочетание высокой скорости кровотока и большой поверхности соприкосновения крови с сосудистой стенкой наблюдается в артериолах, из-за чего на это звено сосудистого русла приходится большая часть периферического сопротивления. Поэтому АД на всем протяжении от аорты до артериол падает со 120 до 80 мм рт. ст., а на несоизмеримо более коротком отрезке артериол - с 80 до 40-20 мм рт. ст. Вместе с тем артериолы - наиболее активные в вазомоторном отношении части сосудистого русла, поэтому при повышении тонуса артериол АД возрастает, при снижении - падает. Все нарушения сосудистого тонуса делятся на **гипертонические и гипотонические состояния**.

Таблица 2

Основные последствия стимуляции- α адренорецепторов

Альфа ₁ -адренорецепторы	Альфа ₂ -адренорецепторы
Констрикция артерий Констрикция вен Гликогенолиз в печени Эякуляция Гипертриглицеридемия за счет торможения активности липопротеидной липазы – фермента, расщепляющего триглицериды до свободных жирных кислот	Констрикция артерий Констрикция вен Снижение активности САС Повышение тонуса блуждающего нерва Высвобождение оксида азота Уменьшение саливации Торможение баро- и хеморефлекторной функции каротидного клубочка Уменьшение секреции инсулина, торможение липолиза, уменьшение секреции ренина Увеличение реабсорбции Na и воды в проксимальных канальцах Секреция соматотропного гормона Стимуляция агрегации тромбоцитов Стимуляция реабсорбции Na и воды в кишечнике

Таблица 3.

Эффекты стимуляции и блокады α –адренорецепторов

Стимуляция α_1 -адренорецепторов	Блокада α_1 -адренорецепторов
Стимуляция миокарда (с повышением сократимости, УО, СВ, тахикардией, повышением автоматизма и атриовентрикулярной проводимости) Секреция ренина Усиление расщепления свободных жирных кислот	Снижение сократимости миокарда, уменьшение СВ, брадикардия, снижение атриовентрикулярной проводимости, автоматизма Уменьшение секреции ренина Уменьшение высвобождения свободных жирных кислот
Стимуляция α_2 -адренорецепторов	Блокада α_2 -адренорецепторов
Бронходилатация Вазодилатация Стимуляция гликогенолиза (печень, скелетная мускулатура) и продукции лактата Высвобождение инсулина Расслабление гладкой мускулатуры, включая миометрий Стимуляция скелетной мускулатуры: тремор	Бронхоконстрикция Вазоконстрикция Угнетение гликогенолиза: нарушение метаболизма глюкозы Угнетение высвобождения инсулина: гипергликемия Усиление сократимости миометрия Уменьшение тремора

АТЕРОСКЛЕРОЗ – основной фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний.

Атеросклероз венечных артерий является наиболее частой причиной инфаркта миокарда. По данным вскрытий, выраженный атеросклероз венечных сосудов обнаруживается в 89-98 % случаев инфаркта (Н. Н. Аничков, А. И. Струков). Атеросклеротические изменения могут вызывать инфаркт миокарда по следующим причинам:

1) сами атеросклеротические бляшки суживают просвет коронарных сосудов и мешают

- нормальному поступлению крови к сердечной мышце;
- 2) в условиях атеросклероза легче образуются тромбы;
 - 3) атеросклеротические бляшки могут изъязвляться, а частицы их, превращаясь в эмболы, закупоривают венечные сосуды;
 - 4) атеросклероз резко повышает чувствительность коронарных сосудов к спастическим влияниям.

ПАТОГЕНЕЗ

Современные представления о патогенезе атеросклероза позволяют сформулировать общее представление о нем в следующем виде: "Атеросклероз – это системное заболевание, связанное с поражением крупных и средних артерий мышечного типа, представляющее собой совокупность изменений всех слоев сосудистой стенки, сопровождающееся локальным воспалением, отложением патологически модифицированных липидов, дисфункцией эндотелия, пролиферацией и изменениями сократимости гладкомышечных клеток, развитием фиброзной ткани и кальцификацией с последующим стенозом или окклюзией, приводящими к гемодинамическим нарушениям в зоне ответственности пораженного сегмента сосуда".

Главной мишенью атеросклеротического процесса являются крупные и средние артерии мышечного типа. В атерогенез вовлечены все основные слои сосудистой стенки – интима, медиа, адвентиция и отделяющие медию от других оболочек внутренняя и наружная эластические мембраны. Интима здорового сосуда представляет собой выстилку внутренней поверхности сосуда, состоящую из одного слоя эндотелиальных клеток. Поверхность здорового эндотелия обладает антитромбогенными и антиадгезивными свойствами. Этот клеточный слой функционирует как полупроницаемая мембрана, синтезируя и секретируя ряд регуляторных соединений, обеспечивающих нормальное состояние других сосудистых тканей. Медиа – это слой гладкомышечных клеток с экстраклеточным матриксом. Сокращение и расслабление этого слоя изменяют просвет сосуда в ответ на действие различных системных и локальных вазоактивных соединений, регулирующих сосудистый тонус, скорость кровотока и кровяное давление. Основными эффекторами этой функции сосудистой стенки являются некоторые простагландины, эндотелин и оксид азота.

На этапе инициации атеросклеротического процесса имеет место первичное повреждение эндотелия, которое морфологически характеризуется нарушением цитоскелета, ослаблением межклеточных связей, изменением расстояния между клетками, экспозицией субэндотелиальных структур. Причинами этого могут быть интенсивное воздействие на сосудистую стенку пульсовой волны при артериальной гипертензии, экзогенных и эндогенных химических факторов, в частности метаболитов табачного дыма, катехоламинов, продуктов перекисного окисления и гликозилирования.

Важными факторами первичного повреждения эндотелия являются бактериальная и вирусная инфекции и сопутствующие им клеточные и гуморальные иммунные и/или аутоиммунные реакции. Под действием первичного повреждения эндотелий экспрессирует цитокины (ИЛ-1, ФНО, g-интерферон), хемокины (моноцитарный хемоаттрактантный фактор, ИЛ-8) и некоторые факторы роста (фактор роста тромбоцитарного происхождения, основной фактор роста фибробластов и др.).

Положение о про- и антиатеросклеротических эффектах липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП) общепризнано* - более высокое содержание в плазме крови холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) на 1 мг/дЛ по сравнению с контролем сопровождается уменьшением риска ИБС на 2% у мужчин и на 3% у женщин. Увеличение содержания ХС ЛПВП у мужчин и женщин с исходно низким уровнем этого компонента на 6%, вызывающее снижение уровней общего ХС и триглицеридов на 24 и 31%, соответственно, существенно уменьшало смертность от ИБС, а также развитие инфаркта миокарда, стенокардии, церебрального инсульта.

Риск заболевания ССС резко возрастает, если соотношение между ХС ЛПНП и ХС ЛПВП больше 3 и особенно если оно выше 5. Определение наиболее активных, окисленных форм ЛПНП (окЛПНП) не давало возможности для достаточно полного изучения роли этих соединений в физиологии и патологии сердечно-сосудистой системы. Установлена тесная зависимость между содержанием окЛПНП в плазме крови и наличием, а также предрасположенностью к болезни коронарных сосудов. Эти данные совпадали с оценкой возможности возникновения ИБС, основанной на изучении факторов риска по методике Американской ассоциации сердца: 94% людей с высоким уровнем циркулирующих окЛПНП и столько же с наличием большого количества отмеченных факторов (курение табака, диабет, пожилой возраст, повышение уровней общего ХС, систолического артериального давления) имели явные признаки болезни коронарных сосудов. Высокий уровень окЛПНП оказался надежным маркером скорого развития данной болезни и у людей с трансплантированным сердцем.

Биохимический состав ЛПНП

Центральное ядро (сердцевина) элементарных частиц ЛПНП содержит 1600 молекул эфиров ХС и 170 молекул триглицеридов, которые окружены слоем фосфолипидных молекул, а также 600 молекулами ХС. В наружном слое инкорпорирована одна молекула аполипопротеина В-1. Половину жирных кислот в ЛПНП составляют полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК), большей частью линолевая, а также небольшие количества арахидоновой и докозагексаеновой кислот. Эти ПНЖК защищены от действия свободных радикалов и окисления антиоксидантами, главным образом α -токоферолом (=6 молекул на одну элементарную частицу) и незначительными количествами γ -токоферола, каротиноидов, криптоксантина и убиквинола-10. Количество ПНЖК и антиоксидантов существенно варьирует в общей популяции людей, что является причиной различной чувствительности их ЛПНП к окислению.

Механизмы окисления ЛПНП

ЛПНП могут окисляться ионами металлов, липоксигеназами, миелопероксидазой, реактивными формами кислорода. Окисление ЛПНП ионами металлов (главным образом Cu^{2+}) *in vitro* происходит в трех последовательных фазах: первая - удаление (разрушение) эндогенных антиоксидантов; вторая — быстрое окисление ПНЖК до образования липидных гидроперекисей и третья — превращение их в реактивные альдегиды (малондиальдегид, 4-гидроксиноменал). Считается, однако, маловероятным, чтобы свободные ионы металлов окисляли ЛПНП *in vivo*. 15-липоксигеуаза, продуцируемая эндотелиальными клетками (ЭК) и моноцитами-макрофагами, превращает ПНЖК в липидные перекиси, посредством которых осуществляется окисление ЛПНП. Липоксигеназные ингибиторы блокируют окисление ЛПНП

* Х. М. Марков СОСУДИСТЫЕ ЭФФЕКТЫ ЛИПОПРОТЕИНОВ И ОКСИДАЗОТА: КЛЕТОЧНЫЕ И МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ Патологическая физиология и экспериментальная терапия, №3, 2006.

этими клетками. О значении данного механизма окисления ЛПНП свидетельствует тот факт, что увеличение экспрессии 15-липоксигеназы в сосудистой эндотелии ускоряет развитие атеросклероза, в то время как разрушение 12- и 15-липоксигеназных генов тормозит этот процесс. Реактивные молекулы, генерируемые системой миелопероксидаза — H_2O_2 — NO_2 моноцитов превращают ЛПНП в атерогенную форму, которая энергично поглощается макрофагами. Это ведет к образованию пенистых клеток (главной составляющей поражения сосудов при атеросклерозе). Окислительная модификация ЛПНП включает перекисное окисление липидов, образование конъюгированных диенов, углеродную модификацию апоВ-100 и энзиматическое превращение фосфатидилхолина в лизофосфатидилхолин фосфолипазой A_2 . Содержание арахидоновой и линолевой кислот уменьшено на 75 и 85%, соответственно. Взаимодействия окЛПНП с рецепторами вызывает быстрое поглощение этих ЛП, что ведет к массивной аккумуляции ХС, опосредуют развитие атеросклеротических поражений сосудов путем поглощения окисленных ЛПНП макрофагами.

Экспрессию лецитинподобных рецепторов для окЛПНП в ЭК сосудов вызывают $TNF\alpha$ и смещение крови по отношению к внутренней поверхности сосудов. Поглощение этими рецепторами окЛПНП в ЭК может не приводить к массивной аккумуляции липидов, но вызывает дисфункцию эндотелия. Супероксид-анион, гидрогенная перекись и гомоцистеин также стимулируют экспрессию.

Механизмы атерогенных эффектов окЛПНП

Как известно, прилипание и инфильтрация макрофагов к стенке сосудов способствуют отложению в ней липидов. Показано, что иницирующими этот процесс являются аккумуляция, задержка и минимальное окисление ЛПНП (мокЛПНП). Последние вызывают экспрессию адгезивных молекул ЭК для моноцитов, стимулирующий их пролиферацию. Под влиянием сфингомиелиназы (вызывающей задержку и агрегацию ЛПНП, миелопероксидазы и секреторной фосфолипазы A_2) происходит дальнейшее окисление и превращение мокЛПНП в высокоокисленные ЛПНП, которые стимулируют взаимодействие ЭК с моноцитами и развитие атеросклероза. окЛПНП являются мощными ингибиторами подвижности макрофагов, они способствуют их задержке в стенке сосудов.

При атеросклерозе гладкомышечные клетки (ГМК) сосудов подвергаются фенотипической модификации, которая разрешает им мигрировать в интиму из медиального слоя сосудов, где происходит их пролиферация и они начинают секретировать фактор роста, гликопротеиды внеклеточного матрикса и металлопротеиназу. Это ведет к образованию фиброзных бляшек. окЛПНП стимулируют миграцию ГМК сосудов путем увеличения экспрессии тромбоцитарного фактора роста ЭК, ГМК и макрофагов, увеличивают пролиферацию ГМК, вызывая экспрессию щелочного фактора роста фибробластов. TxA_2 , как известно, выделяется агрегированными тромбоцитами в местах повреждения эндотелия. Вызываемые окЛПНП миграция и полиферация ГМК, а также накопление пенистых клеток приводят к утолщению интимы сосудов, сужению их просвета. В результате этого нарушаются их релаксирующие свойства, увеличивается тонус и сократимость артерий в ответ на различного рода нейрогенные и гуморальные факторы. окЛПНП могут вызывать сужение сосудов и путем подавления синтеза NO в них, а также повышения экспрессии эндотелина ЭК. окЛПНП увеличивают апоптоз ЭК и ГМК, причиной данного эффекта являются окисленные продукты фосфатидилхолина. Установлено, что апоптотическое действие окЛПНП способствует разрыву атеросклеротических бляшек; оно может быть ослаблено ингибитором каспаз в ЭК.

ОкЛПНП увеличивают прокоагуляционную активность эндотелия, вызывая выделение им, а также ГМК тканевого фактора. Последний является кофактором фактора VIIa, который активирует факторы IX и X, вызывая образование тромбов. окЛПНП стимулируют коагуляцию и путем уменьшения транскрипции тромбомодулина, торможения активности С-белка и модулирования образования и/или активности ингибитора тканевого фактора. окЛПНП подавляют фибринолитическую активность эндотелия (уменьшая секрецию тканевого фактора плазминогена и увеличивая высвобождение ингибитора-1 плазминогенового активатора (РА1-1)), стимулируют агрегацию тромбоцитов.

Большую роль в образовании тромбов играют разрыв атеросклеротических бляшек и/или ремоделирование сосудов, вызываемые окЛПНП путем увеличения ими экспрессии металлопротеиназы-9 (ММР-9) и снижения экспрессии ее тканевого ингибитора моноцитов и макрофагов.

Атерогенное действие окЛПНП и оксид азота.

Среди факторов, оказывающих существенное влияние на сосудистые эффекты окЛПНП, особое место занимает продуцируемый ЭК оксид азота (NO). Он синтезируется из L-аргинина под влиянием eNO-синтазы (eNOS), которая окисляет его в присутствии множества кофакторов, в том числе флавинов, тетрагидробиоптерина.

Помимо eNOS, являющейся конститутивной формой NOS, значение имеет и другой изомер фермента — индуцируемая NOS (iNOS). Она содержится в макрофагах, ГМК сосудов и др. Сосудистый NO обладает широким спектром биорегуляторных эффектов: оказывает сильное сосудорасширяющее действие, опосредует эффекты эндотелий-зависимых вазодилататоров (ацетилхолин, брадикинин), препятствует сужению сосудов эндотелином-1, высвобождению норадреналина окончаниями симпатических нейронов. Кроме того, NO тормозит пролиферацию и миграцию сосудистых ГМК, апоптоз и синтез внеклеточного матрикса, подавляет стимулируемую цитокинами экспрессию адгезивных молекул эндотелия и хемотаксических пептидов моноцитов; уменьшает их прилипание к сосудистой стенке и превращение в макрофаги; тормозит агрегацию и адгезию тромбоцитов; обладает антиоксидантными и другими свойствами.

Нетрудно видеть, что перечисленные эффекты NO являются прямо противоположными тем, которые дают окЛПНП. Проведенные исследования убедительно показали, что окЛПНП тормозят высвобождение NO ЭК и уменьшают тем самым эндотелий-зависимую вазодилатацию. Аналогичные данные были получены на клетках крови, тесно взаимодействующих с эндотелием сосудов, в том числе на тромбоцитах. Последние обладают специфическими рецепторами для ЛПНП, а также eNOS-подобной NOS.

Одним из важных механизмов снижения уровня NO и дисфункции сосудистого эндотелия, вызываемых ЛПНП, является нарушение ими сопряжения (uncoupling) L-аргинина и eNOS; создание условий, препятствующих осуществлению реакции окисления eNO-синтазой L-аргинина. Главным здесь является нарушение ЛПНП метаболизма и транспорта L-аргинина, в результате чего его концентрация в ЭК резко падает. Восстановление уровня L-аргинина в ЭК восстанавливает способность eNOS синтезировать NO даже в случаях полной потери этой способности. Одновременно тормозится образование супероксида. Есть основание полагать, что разобщение eNOS от ее субстрата (L-аргинина) под влиянием нЛПНП происходит на ранней стадии атеросклероза, в то время как этот и вышеописанные эффекты окЛПНП возникают после проникновения ЛПНП в стенку сосудов, где модифицируются (окисляются) эндотелиальными клетками. Таким образом, ЛПНП оказывают существенное влияние на

различные звенья системы L-аргинин-NO-eNOS в ЭК, подавляя образование NO, что в значительной степени может опосредовать вызываемые ими дисфункцию эндотелия и нарушение структуры сосудов, ведущие к развитию атеросклероза.

В связи с сильно выраженными проатерогенными свойствами окЛПНП несомненный интерес представляет влияние ЛПВП на окисление ЛПНП.

Нормальные ЛПВП и их главный белок - аполипопротеин AI (ApoAI) - тормозят все три стадии окисления ЛПНП. Таким же эффектом обладают и связанные с ЛПВП ферменты параоксидаза и лецитин-холестерин-ацетилтрансфераза (LCAT), которые гидролизуют (разрушают) липидные перекиси, холестерин-линолевые гидроперекиси и гидрогенпероксидный радикал. Одновременно, снижение концентрации ЛПВП способствует окислению липидов и дисфункции эндотелия. Необходимо отметить в этой связи, что α -токоферол - главная антиоксидантная составляющая витамина E - связан главным образом с липопротеинами плазмы крови. Его инкорпорирование в сосудистой стенке препятствует развитию дисфункции эндотелия на ранней стадии атеросклероза. Показано, что переносящий плазменные фосфолипиды белок (PLTP) способствует переносу α -токоферола из ЛПВП в ЭК. Этот перенос предотвращает дисфункцию эндотелия антиоксидантной защитой связанных с мембраной фосфолипидов и сохранением релаксирующей функции сосудистых ЭК. В еще большей степени сохранению функций сосудистого эндотелия способствует стимуляция ЛПВП синтеза эндотелиального NO. Таким образом, при избытке NO, находящегося в окружении различного рода оксидантов, окисление ЛПНП тормозится (антиатеросклеротический эффект NO). Однако в случае значительного повышения образования оксидантов NO дает начало вторичным соединениям (ONOO⁻ и др.), которые увеличивают уровень окисленных липидов в мембранах и липопротеидах.

Основной причиной клинических осложнений атеросклероза является дестабилизация ранимой бляшки, заключающаяся в нарушении целостности ее покрышки и формировании тромба. Морфологически атеросклеротическое поражение сосудистой стенки разделяется на 6 стадий (типов). При начальном повреждении (тип I) обнаруживаются повышенное число макрофагов и рассеянные пенные клетки. Эти изменения нередко определяются в младенческом возрасте и обычно более заметны в местах так называемого адаптивного утолщения интимы, подвергающихся более интенсивному механическому воздействию.

Повреждения типа II (липидные полосы) являются сочетанием отложений пенных клеток и нагруженных липидами ГМК. Тип III – промежуточный между типом II и IV. В добавление к клеткам, нагруженным липидами, как при типе II, повреждения сосудистой стенки типа III содержат рассеянные внеклеточные липидные вкрапления и нарушения целостности интимы. Эти образования являются ближайшим предшественником более крупных экстраклеточных включений, сливающихся в большое липидное ядро атеросклеротического повреждения IV типа, – собственно *атеромой*, которой часто сопутствует клиническая симптоматика.

Начиная с четвертой декады жизни атеросклеротические образования, имеющие липидное ядро, могут также содержать толстые слои фиброзной соединительной ткани (повреждения V типа) и/или трещины, гематомы и внутренние тромбы (VI тип). Некоторые повреждения V типа сильно кальцифицированы (тип Vb), а некоторые состоят преимущественно из фиброзной соединительной ткани – тип Vc. Повреждения VI типа также могут подразделяться на подтипы – VIa при наличии трещины, VIb – при геморрагии и VIc – при развитии тромба. Комбинацию всех указанных признаков патологии рассматривают как повреждение типа VIabc.

Формирование тромба в месте нарушения целостности атеросклеротической бляшки получило название *атеротромбоза*. Ведущую роль в этом процессе играют тромбоциты, которые на начальных этапах атеротромбоза составляют основу так называемого тромбоцитарного тромба, структура и организация которого зависят от вида повреждения бляшки. Нарушения целостности покрышки атеросклеротической бляшки могут иметь вид надрыва, щели или эрозии, а сам тромб может быть окклюзивным или неокклюзивным. Окклюзивный тромб под действием эндогенных факторов или в результате лечения может подвергаться реканализации. Неокклюзивные тромбоцитарные тромбы в результате лечения или спонтанно могут подвергаться обратному развитию. Этот процесс может стать рецидивирующим.

При морфологическом исследовании коронарных тромбов часто обнаруживаются следы неоднократных геморрагий и многослойность тромба. На более поздних этапах атеротромбоза тромбы пронизываются и укрепляются волокнами фибрина, их обратное развитие менее вероятно, однако просвет сосуда и в этом случае может увеличиваться, если степень ретракции содержащей фибрин "головки" тромба превалирует над скоростью формирования тромбоцитарного "хвоста" тромба.

Тромбоциты и на ранних стадиях атерогенеза играют важную роль в качестве клеточных элементов, активирующих хемоаттрактивные и пролиферативные реакции сосудистой стенки, однако их патогенетическое значение на этапе атеротромбоза при появлении клинической симптоматики, являющейся следствием недостатка кровоснабжения миокарда, становится ведущим. Несмотря на то, что атеросклеротические бляшки не образуются в артериолах, кровоснабжение микрососудистого ложа миокарда или мозговой ткани может нарушаться из-за продукции микроэмболов при нарушении целостности атеросклеротических бляшек в сосудах среднего калибра в результате различных инвазивных процедур, например катетеризации или ангиопластики, а также активации локального внутрисосудистого воспаления любого, в том числе инфекционного, генеза, сопровождающейся прогрессированием атеросклероза.

На первых этапах созревания атеросклеротические бляшки содержат большое количество липидов и имеют сравнительно тонкую соединительнотканную капсулу. Это так называемые ранимые, или желтые бляшки, их называют иногда незрелыми, или неконсолидированными. Они занимают небольшую часть окружности сосуда и не вызывают его гемодинамически значимого сужения.

Фиброзная покрышка таких бляшек может быть повреждена в результате воздействия гемодинамических факторов или под влиянием протеиназ, вырабатываемых макрофагами и тучными клетками, находящимися на периферии бляшки. Нарушение целостности фиброзной капсулы приводит к контакту липидного ядра бляшки с тромбоцитами и формированию тромба. Кроме того, гладкомышечные клетки, находящиеся в зоне формирования незрелой бляшки и не утратившие способности к сокращению, реагируют спазмом артерии на воздействие выделяемых тромбоцитами вазоактивных соединений.

На более поздних этапах развития атеросклеротические бляшки представляют собой плотные ригидные образования, имеющие прочную соединительнотканную капсулу и относительно небольшое липидное ядро. Эти бляшки называют зрелыми, или белыми, так как при макроскопическом исследовании или при ангиоскопии в отличие от желтых липидное ядро белых бляшек не просвечивает сквозь капсулу. Они отличаются выраженной гипертрофией гладкомышечного слоя, обычно расположены концентрически и вызывают гемодинамически значимое сужение сосуда. Наличие этих бляшек характерно для больных с медленно

прогрессирующим стенозирующим атеросклерозом, их разрывы менее вероятны.

Клиническая картина атеросклероза зависит от его локализации и характера поражения артерии. Так, коронарный атеросклероз – ведущая причина стенокардии, инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти. Атеросклероз церебральных артерий приводит к транзиторным ишемическим атакам и инсульту. Атеросклероз периферических артерий – причина перемежающейся хромоты и гангрены нижних конечностей. Атеросклероз нередко поражает артерии брыжейки, а также почечные артерии, приводя к симптоматической реноваскулярной артериальной гипертензии.

Для атеросклероза характерно очаговое поражение артерии. Так, в артериях сердца наиболее частая локализация процесса – проксимальный отдел передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии, в сонных артериях – их бифуркация. В то же время в некоторых артериях, например внутренней грудной, атеросклероз практически не встречается. Расположение атеросклеротических поражений зависит в основном от неблагоприятных локальных гемодинамических условий и в определенной степени, от генетически детерминированных анатомических особенностей.

Известно, что течение атеросклероза носит волнообразный характер. Его первые проявления в виде липидных пятен и полосок находят уже в артериях новорожденных. В дальнейшем скорость роста атеросклеротических бляшек непостоянна и периоды относительного покоя сменяются периодами быстрого прогрессирования. Иногда заболевание характеризуется многолетним бессимптомным течением, которое может внезапно смениться такими проявлениями, как инфаркт миокарда, инсульт или внезапная сердечная смерть. В других случаях течение болезни может приобретать хронический характер, проявляясь стабильной стенокардией напряжения, синдромом перемежающейся хромоты и др.

Важное патогенетическое значение имеет динамика морфологической перестройки артерий в процессе атерогенеза. На ранних этапах атеросклеротическая бляшка обычно растет в сторону, противоположную просвету сосуда, не препятствуя кровотоку. За счет перестройки гладкомышечного слоя и эластических мембран происходит компенсация просвета сосуда, который начинает уменьшаться, когда бляшка занимает более 40% от площади внутренней эластической мембраны.

Небольшие стенозы артерий, как правило, не приводят к нарушениям гемодинамики. Клинические симптомы появляются в виде стабильной стенокардии напряжения или перемежающейся хромоты, когда степень стеноза достигает 80% и более. В ряде случаев даже полная окклюзия коронарной артерии не обязательно приводит к инфаркту, так как предшествующая хроническая ишемия приводит к открытию коллатералей, обеспечивающих кровоснабжение пораженной зоны миокарда.

Известно, что к развитию острых коронарных событий нередко приводят бляшки, не создающие выраженных стенозов и, как правило, невидимые при рентгеноконтрастной ангиографии. По данным патологоанатомических исследований, выполненных у умерших от инфаркта, нарушение коронарного кровотока в большинстве случаев связано с серьезным повреждением эндотелия, изъязвлением или разрывом бляшки и тромбозом артерии. В случаях, когда тромб не полностью перекрывает просвет сосуда, развивается нестабильная стенокардия, либо транзиторные ишемические нарушения кровоснабжения головного мозга.

Показано, что склонность атеросклеротических бляшек к разрывам неодинакова. Изучение бляшек, приведших к инфаркту миокарда, выявило ряд особенностей – наличие тонкой фиброзной покрышки, крупного липидного ядра, высокого содержания макрофагов. Такие

бляшки, как указывалось выше, называют нестабильными, легкоранимыми, или бляшками-кандидатами. В месте их разрыва находят большое количество макрофагов и Т-лимфоцитов, но мало гладкомышечных клеток.

Большую роль в регуляции прочности атеросклеротической бляшки играют медиаторы воспаления. Так, γ -интерферон, выделяемый Т-лимфоцитами и стимулирующий экспрессию антигена HLA-DR, подавляет деление гладкомышечных клеток и синтез ими коллагена. Ряд цитокинов (ФНО α и ИЛ-1), а также γ -интерферон стимулируют синтез протеаз, разрушающих межклеточное вещество фиброзной покрышки.

Таким образом, цитокины нарушают синтез и ускоряют распад коллагена, что облегчает разрыв фиброзной покрышки атеросклеротической бляшки. С другой стороны, бляшки с большим количеством межклеточного вещества, толстой фиброзной покрышкой и небольшим липидным ядром (стабильные бляшки), как правило, не разрываются и не ведут к тромбозу. Течение заболевания в таких случаях носит стабильный или даже бессимптомный характер, больные нередко умирают от других причин, а атеросклеротические поражения сосудов находят лишь на аутопсии.

ГИПЕРТОНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Артериальная гипертензия (АГ) - это стойкое повышение АД (систолического АД 140мм рт.ст. и/или диастолического АД 90мм рт.ст.), зарегистрированное не менее чем при 2-х врачебных осмотрах, при каждом из которых АД измеряется, по крайней мере, дважды. Понятно, что это определение справедливо только при условии, что пациент не принимал в это время лекарственные средства, влияющие на уровень АД

В зависимости от этиологии все случаи АГ делят на две группы:

1. Первичная (эссенциальная или идиопатическая) АГ (гипертоническая болезнь— ГБ).
2. Вторичные (симптоматические) АГ.

Симптоматические (вторичные) АГ не являются самостоятельными заболеваниями. Их рассматривают лишь как одно из проявлений другой патологии, например, заболеваний почек (пиелонефрита, гломерулонефрита, стеноза почечных артерий и др.), эндокринной системы (гипертиреоза и др.), заболеваний ЦНС (посттравматической энцефалопатии и др.), сосудистой патологии (коарктации аорты, атеросклероза аорты и т.п.).

Факторы, связанные с окружающей средой и образом жизни:

- ✓ избыточное потребление соли; избыточное потребление алкоголя; стресс; ожирение; недостаточная физическая активность.

Генетические факторы:

- ✓ Полигенные детерминанты: раса; ожирение; сахарный диабет; показатели АД.
- ✓ Факторы и состояния, детерминированные преимущественно одним или единичными генами: АТ; калликреин; гаптоглобин; Na-Li-противотранспорт; глюкокортикоидзависимый гиперальдостеронизм; инсулинорезистентность; Na-K-котранспорт; дефект Ca-связывающей способности клеточных мембран; первичный внутриклеточный дефицит энергии; симпатикотония; семейная комбинированная гиперлипидемия; семейная дислипидемическая гипертензия.

АГ может быть следствием:

- ✓ комбинированного воздействия генетических факторов и факторов среды, пример, метаболический вариант АГ;
- ✓ преимущественного, или воздействия одного из факторов; примеры: моногенные формы

АГ, алкогольная АГ, АГ, связанная с приемом пероральных противозачаточных средств, лекарственноиндуцированная АГ.

Патогенетические механизмы:

- ✓ гиперфункция СНС и/или дисбаланс вегетативной нервной системы;
- ✓ активация и/или дисбаланс РАС.

Патофизиологические последствия:

Функциональные:

- ✓ дисфункция эндотелия;
- ✓ нарушение натрийуретической и диуретической функции почек;
- ✓ задержка натрия и воды почками;
- ✓ клубочковая гиперфльтрация;
- ✓ инсулинорезистентность/гиперинсулинемия;
- ✓ изменение функции клеточных мембран;
- ✓ повышение пред- и постнагрузки;
- ✓ увеличение ОЦК;
- ✓ функциональная констрикция артериол и венул.

Структурные:

- ✓ ремоделирование сердечно-сосудистой системы;
- ✓ уменьшение числа нефронов и фильтрационной поверхности.

Генетические аспекты АГ

Гены-кандидаты АГ

- ✓ Ген ангиотензиногена (M235T – замена метионина на треонин в положении 235 аминокислотной последовательности, T174M – замена треонина на метионин в положении 174).
- ✓ Ген рецепторов АП II (A1166C – варибельность оснований аденина и цитозина в положении 1166 нуклеотидной последовательности).
- ✓ Ген АПФ (I/D – insertion/deletion – наличие или отсутствие вставки из 287 пар нуклеотидов в 16 интроне 17 хромосомы).
- ✓ Альфа-аддуцин.
- ✓ Ген трансформирующего фактора роста 1 .
- ✓ Ген рецепторов глюкокортикоидов.
- ✓ Ген рецепторов инсулина.
- ✓ Ген α 2-адренергических рецепторов.
- ✓ Ген рецепторов дофамина 1a.
- ✓ Ген адренергических рецепторов 1в.
- ✓ Ген α 2-адренергических рецепторов.
- ✓ Ген глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы.
- ✓ Ген липопротеидной липазы.
- ✓ Ген эндотелиальной NO-синтазы.
- ✓ Ген простациклиновой синтазы.
- ✓ Ген соматотропного гормона.
- ✓ Ген панкреатической фосфолипазы.
- ✓ SA-ген.

Роль симпато-адреналовой системы в формировании АГ и поражения органов-мишеней

У больных с АГ отмечается увеличение симпатического тонуса и снижение парасимпатического, что рассматривается в качестве одного из ключевых механизмов формирования и становления как пограничной, так и стабильной АГ.

Последствия вегетативного дисбаланса)

Метаболические:

- ✓ повышение симпатического тонуса патологически взаимосвязано с формированием гиперинсулинемии / инсулинорезистентности;
- ✓ гиперинсулинемия/инсулинорезистентность, особенно у пациентов с избыточной массой тела, является одним из ключевых механизмов формирования нарушения липидного обмена, повышающих риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Трофические:

- ✓ симпатический гипертонус приводит к пролиферации ГМК, нарушению роста кардиомиоцитов;
- ✓ гиперактивность СНС активирует РАС, играющую одну из ключевых ролей в ремоделировании сердечно-сосудистой системы; взаимосвязь РАС и СНС:
- ✓ симпатический гипертонус приводит к увеличению секреции ренина и, следовательно, повышению образования АП II;
- ✓ АП II оказывает прямой стимулирующий эффект на СНС;
- ✓ повышение содержания в плазме АП II приводит к увеличению продукции норадреналина.

Гемодинамические:

- ✓ автономный дисбаланс приводит к повышению ЧСС;
- ✓ механизмы повышения риска сердечно-сосудистых осложнений при тахикардии:
- ✓ тахикардия приводит к увеличению потребности миокарда в кислороде, что, особенно при наличии ГЛЖ, коронарного атеросклероза, сниженного коронарного вазодилатирующего резерва, эндотелиальной дисфункции, является важным предрасполагающим фактором формирования ишемии миокарда;
- ✓ в экспериментах на животных продемонстрировано, что увеличение ЧСС может быть непосредственной причиной развития коронарного атеросклероза; снижение ЧСС на 30 % снижало частоту и тяжесть ишемических повреждений на 50 %;
- ✓ нарушение вегетативного баланса может быть причиной снижения порога возникновения нарушений ритма.

Тромботические:

- ✓ повышение симпатического тонуса приводит к констрикции посткапиллярных венул, опосредованному через α -адренорецепторы. Следствием этого являются увеличение выхода плазмы в интерстициальное пространство, снижение объема циркулирующей плазмы, увеличение гематокритного числа;
- ✓ адреналин стимулирует агрегационную способность тромбоцитов;
- ✓ повышение вязкости крови и агрегационной способности тромбоцитов, дислипидемия, являющиеся следствием симпатической гиперактивности, стимулируют коагуляцию и увеличивают риск тромбообразования.

Взаимосвязь СНС и РАС подтверждена в экспериментах на животных, свидетельствующих о способности антагонистов рецепторов ДТ II снижать АД, повышенное вследствие симпатической стимуляции.

- ✓ По способности снижать АД, обусловленное стимуляцией СНС, антагонисты рецепторов АП II располагаются следующим образом: эпросартан > валсартан > лозартан > ирбесартан.
- ✓ Максимальная эффективность эпросартана может быть объяснена механизмом его действия на уровне симпатического синапса.

Ремоделирование сердечно-сосудистой системы - универсальная компенсаторно-приспособительная реакция в условиях длительно существующих патологических состояний (повышение АД, инфаркт миокарда и т. д.), формируется за счет механизмов: пролиферации -

увеличение массы клеток вследствие увеличения их числа; и гипертрофии - увеличение массы клеток без увеличения их числа.

Таблица 4.

Основные проявления ремоделирования сосудов при различных патологических состояниях

Патологические состояния	Процесс ремоделирования	Функциональные последствия
АГ	Гипертрофия стенки артерии Уменьшение числа артериол Уменьшение числа коронарных капилляров	Уменьшение эластичности артерии Уменьшение податливости желудочков Увеличение сопротивления кровотоку
Атеросклероз	Утолщение интимы артерий Изменение состава внеклеточного матрикса	Уменьшение вазодилаторного резерва Уменьшение эластичности артерий Локальные препятствия кровотоку
Рестеноз	Образование неоинтимы Экспрессия молекул, обеспечивающих прилипание Изменение состава внеклеточного матрикса	Уменьшение вазодилаторного резерва Уменьшение эластичности артерий Локальные препятствия кровотоку

В последнее время все чаще публикуются материалы, связывающие патогенез АГ с ДЭ. На молекулярном уровне СДЭ – это прежде всего дисбаланс между продукцией вазодилатирующих, ангиопротективных, антипролиферативных факторов, с одной стороны [NO, простаглицлин, тканевой активатор плазминогена, С-тип натрийуретического пептида, эндотелиального гиперполяризующего фактора], и вазоконстриктивных, протромботических, пролиферативных факторов, с другой стороны [эндотелин, супероксиданион, тромбоксан А₂, ингибитор тканевого активатора плазминогена].

Снижение выработки NO или снижение его биодоступности из-за инактивации, например, при избыточном образовании свободных радикалов [супероксиданиона], модулирует диаметр сосуда и процессы ремоделирования с последующим формированием фиброза или атеросклеротической бляшки, что приводит к повышению ОПСС и развитию ГЛЖ.

Таким образом, торможение двигательных компонентов реакции приводит к выходу усиленной волны возбуждения на вегетативные центры, одним из последствий которого является усиление сосудистого тонуса и повышение АД.

Один из основных вопросов, почему именно сосудистый центр реагирует в первую очередь, объясняется, с одной стороны, высокой его лабильностью, с другой - особенностями реактивности организма людей, подверженных гипертонии. Таков патогенез I стадии гипертонической болезни, когда снятие невроза приводит к нормализации давления. Но постепенно возбуждение сосудодвигательного центра приобретает следующие черты:

- 1) стойкость и длительность без явлений нормализации;
- 2) высокую инертность;
- 3) высокую чувствительность к специфическим раздражителям;
- 4) способность усиливаться от посторонних раздражений.

В результате невроза сосудодвигательный центр приходит в состояние патологического доминантного возбуждения, которое реализуется спазмом периферических сосудов.

Гипертония переходит во II стадию, и в стабилизации АД в этом случае принимают участие многие другие факторы, действующие по принципу порочных кругов, когда результирующее действие усиливает причину, его вызвавшую. **Основными “порочными кругами”** являются следующие:

Почечный: спазм сосудов → ишемия почек → выброс ренина → спазм сосудов.

Хеморецепторный: спазм сосудов → повышение чувствительности хеморецепторов к адреналину → малые дозы катехоламинов вызывают сильную реакцию → спазм сосудов.

Эндокринный: спазм сосудов → ишемия передней доли гипофиза → гиперпродукция АКТГ → выброс минералокортикоидов → спазм сосудов.

Барорецепторный: спазм сосудов → повышение АД → парабриотическое торможение барорецепторов → гипертония растормаживания за счет отключения депрессорных механизмов → спазм сосудов.

По современным представлениям важную роль в развитии гипертонической болезни играет увеличение сердечного выброса, возникающее вследствие активации симпатoadреналовой системы, в результате чего повышаются периферическое сосудистое сопротивление и системное кровяное давление.

Длительное стойкое повышение сосудистого тонуса приводит к атеросклеротическому повреждению сосудистой стенки, и гипертония переходит в III стадию - стадию органических изменений. Характерными особенностями этой стадии являются также компенсаторная гипертрофия миокарда с последующим переходом в сердечную недостаточность и развитие соединительной ткани в почках с закреплением почечного порочного круга на морфологическом уровне.

Приложение

Показатели суточного профиля АД

Стандартные показатели
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Усредненные показатели САД, ДАД, среднего, пульсового АД и ЧСС за сутки, день, ночь, почасовые ✓ Максимальные и минимальные значения АД и ЧСС за различные периоды суток ✓ «Нагрузка давлением» (индекс измерений, индекс времени гипертензии, индекс площади гипертензии) ✓ Вариабельность САД, ДАД, среднего и пульсового АД и ЧСС ✓ Суточный индекс (степень ночного снижения АД)
Дополнительные показатели
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Гипотонические эпизоды (индекс времени гипотензии, индекс площади гипотензии) ✓ Утренний подъем АД (величина и скорость, индекс утренних часов) ✓ Двойное произведение (АД×ЧСС/100)
Показатели «нагрузки давлением»
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Индекс времени гипертензии – процент времени, в течение которого АД превышает критический уровень за отдельные временные периоды (обычно днем 140/90 мм рт. ст., ночью – 120/80 мм рт. ст.). ✓ Индекс измерений – процент измерений, дающих значения выше пограничных; отражает частоту повышения АД за определенные временные периоды. ✓ Индекс площади гипертензии (area under curve) – площадь фигуры, ограниченной кривой повышенного и линией нормального АД.

- ✓ Индекс времени гипертензии (измерений) у здоровых людей не превышает 10–25 %. Стабильная АГ диагностируется при индексе времени гипертензии не менее 50 % в дневное и ночное время.
- ✓ Показатели «нагрузки давлением» сильнее коррелируют с индексом ММЛЖ, максимальной скоростью наполнения ЛЖ и индексом левого предсердия, чем традиционные показатели АД.

Суточный индекс

- ✓ Ритм АД двухфазный: в течение суток регистрируется два пика – утренний, когда АД достигает максимальных значений, и менее выраженный – вечерний. Во время сна между 2 и 4 ч регистрируется ночной минимум АД, после которого отмечается резкий скачок АД, и к 6 ч достигается его дневной уровень.
- ✓ Выраженность двухфазного ритма АД оценивают по степени ночного снижения АД (суточный индекс), которую рассчитывают по формуле $(\text{дневное АД} - \text{ночное АД}) \times 100 \% / \text{дневное АД}$.
- ✓ Суточные колебания АД коррелируют с колебаниями в плазме крови в течение суток уровня норадреналина, АТII, активности ренина.
- ✓ Экзогенные факторы, влияющие на выраженность двухфазного ритма: возраст, курение, употребление алкоголя, повышенное потребление соли, физическая активность, умственная активность
- ✓ Типы суточных кривых в зависимости от величины суточного индекса САД (рис. 1–4):
- ✓ «Dipper» («диппер») 10–20 %
- ✓ «Non-dipper» («нон-диппер») <10 %
- ✓ «Night-peaker» («найт-пикер») <0
- ✓ «Over-dipper» («овер-диппер») >20 %

Вариабельность АД

До 75 % больных с АГ имеют высокую вариабельность АД.

Показатели вариабельности: стандартное отклонение от средней, коэффициент вариабельности.

- ✓ Повышенная вариабельность АД коррелирует с поражением органов-мишеней: аномальной геометрией ЛЖ, ГЛЖ, увеличением уровня креатинина в сыворотке крови, наличием ретинопатии.

Факторы, влияющие на оценку вариабельности АД:

- ✓ вариабельность АД увеличивается при увеличении интервалов между измерениями
- ✓ вариабельность АД увеличивается с возрастом
- ✓ оценка среднесуточной вариабельности АД некорректна, так как включает компоненты суточного ритма
- ✓ вариабельность АД может увеличиваться при приеме препаратов короткого действия

Нормативы вариабельности АД не установлены. Ориентировочные нормальные значения вариабельности САД, рассчитанной как стандартное отклонение, составляют 11,9 мм рт. ст. в дневные часы и 9,5 мм рт. ст. в ночные.

Утренний подъем АД

Максимальная частота инфаркта миокарда, инсульта и внезапной смерти отмечается в часы пробуждения и вставания.

В период с 4 до 10 ч происходит подъем АД от минимальных ночных до дневных значений, который часто рассматривают как пусковой механизм развития сердечно-сосудистых осложнений.

В утренние часы отмечается физиологическая активация симпато-адреналовой и ренин-

ангиотензин-альдостероновой систем, приводящая к повышению агрегационной способности тромбоцитов, снижению фибринолитической активности крови, повышению тонуса сосудов, в том числе коронарных и мозговых артерий. Все эти физиологические реакции, безопасные для здорового человека, приобретают критическое значение для людей, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Величина утреннего подъема АД может быть малоинформативной. Более полную информацию об утреннем пике АД дает анализ скорости изменения АД.

Величина утреннего подъема АД увеличивается с возрастом.

Оценка эффективности антигипертензивной терапии методом СМАД

Антигипертензивный препарат не должен изменять нормальный двухфазный ритм АД, должен улучшать характеристики измененного суточного профиля АД, не должен оказывать неблагоприятного воздействия на нормальную вариабельность АД и желательно, чтобы он снижал повышенную; препарат пролонгированного действия должен обеспечивать адекватный контроль АД в ранние утренние часы.

Антигипертензивный препарат для однократного приема в сутки должен сохранять с учетом плацебо-эффекта не менее 50 % максимального эффекта в конце междозового интервала, а препарат с незначительным пиковым эффектом – не менее 67 % (коэффициент отношения остаточного антигипертензивного эффекта к максимальному, [КОЭМ] – trough-peak ratio, [T/P ratio]).

Расчет КОЭМ позволяет получить клинически важное представление о длительности и равномерности действия антигипертензивного препарата.

ГИПОТОНИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ

Гипотонические состояния играют в клинике значительно меньшую роль и обычно являются одним из симптомов основного заболевания. Стойкое снижение АД может наблюдаться при некоторых инфекционных заболеваниях, при гипофункции коры надпочечников, в послеродовом периоде, при длительном голодании. Острое падение АД характерно для шока, коллапса и обморока.

Коллапс - острая сосудистая недостаточность, характеризующаяся резким падением артериального и венозного давления и уменьшением массы циркулирующей в сосудистой системе крови.

По этиологии различают следующие виды коллапса: токсико-инфекционный, геморрагический (при кровопотере), панкреатический, ортостатический, аноксический.

Общий патогенез.

Общим для всех видов коллапса является нарастающая по принципу “порочного круга” острая сосудистая недостаточность. Возникнув, она приводит к уменьшению объема циркулирующей крови (за счет скопления ее в расширенных сосудах депо), в связи, с чем уменьшаются объем кровотока и транспорт кислорода к тканям. Возникающая гипоксия приводит к увеличению проницаемости сосудов, что еще сильнее уменьшает объем циркулирующей крови, ведет к дальнейшему снижению тонуса сосудистой стенки и вызывает

прогрессирующее падение артериального давления. Эти явления еще более усиливают гипоксию, и процесс вступает в новый порочный цикл.

При лечении коллапса любой этиологии, прежде всего, необходимо направить основные терапевтические мероприятия на поднятие артериального давления и увеличение объема жидкости, циркулирующей в сосудистом русле. С этой целью проводят переливание крови и кровозамещающих жидкостей. Кроме того, при коллапсе целесообразно введение гормонов коры надпочечников. Глюкокортикоиды снижают проницаемость сосудистой стенки, уменьшая интенсивность выхода жидкой части крови из сосудов в ткани, а минералокортикоиды способствуют задержке натрия в организме, повышая тем самым уровень артериального давления. Этой же цели служит введение ангиотензина и катехоламинов. При коллапсе необходимо производить согревание больного, ибо вследствие расстройств кровообращения и замедления кровотока температура тела таких больных понижается.

1. Токсико-инфекционный коллапс. Развивается чаще всего при некоторых кишечных инфекциях: дизентерии, сальмонеллезах и т. д., т. е. при заболеваниях, возбудители которых выделяют эндотоксин, освобождающийся из микробных тел при их гибели. Таким образом, интенсивная антибактериальная терапия может привести к одномоментной гибели большого количества микробов и высвобождению значительных доз эндотоксина, под влиянием которого развиваются паралич нервно-мышечного аппарата сосудистой стенки, атония сосудов и возникает состояние коллапса.

2. Коллапс при кровопотере (геморрагический). Наблюдается при острой массивной геморрагии и связан с быстрым уменьшением объема циркулирующей крови. Помимо уменьшения объема крови, что само по себе резко нарушает функции организма в связи с гипоксией, вследствие “опорожнения” сосудов последние теряют свой тонус, а это приводит к дальнейшему падению артериального давления.

3. Панкреатический коллапс. Может наступить при тяжелой травме правой половины живота, ведущей к разможжению ткани поджелудочной железы и поступлению панкреатического сока в кровь. Как показали экспериментальные исследования, трипсин, воздействуя на гладкую мускулатуру сосудистой стенки, вызывает резкое снижение ее тонуса, что приводит к развитию коллапса.

4. Ортостатический коллапс. Возникает при резком переходе из горизонтального положения в вертикальное после длительного многодневного постельного режима. За это время сосуды могут настолько потерять тонус, что при переходе в вертикальное положение наступает их атония и кровь перемещается в нижние отделы сосудистой системы. У людей, страдающих гипотонической болезнью, Ортостатический коллапс может возникнуть даже после быстрого подъема с постели после сна.

5. Аноксический коллапс. Может возникать при быстром снижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе. Вследствие наступающего кислородного голодания снижается тонус гладкомышечных элементов сосудистой стенки и возникает резкое расширение сосудов.

Обморок - острая сосудистая недостаточность, проявляющаяся кратковременной потерей сознания. В основе развития обморока чаще всего лежит остро возникающее повышение тонуса блуждающих нервов при эмоциональном возбуждении (страх, боль, венопункция и др.). Резкое падение тонуса артериальных сосудов приводит к перераспределению объема крови и скоплению ее в нижних отделах тела (в положении стоя). Развивается ишемия головного мозга, которая приводит к потере сознания. Обмороки такого

генеза нередко встречаются у практически здоровых людей, При недостаточности барорецептивного рефлекса, обеспечивающего адаптивную реакцию системы кровообращения, в том числе при перемене положения тела, а также у больных со сниженным сосудистым тонусом обмороки могут возникать при резком вставании. Такие же явления могут наблюдаться у ослабленных больных, длительное время находящихся на постельном режиме. Ослабление барорецептивного рефлекса возникает в условиях невесомости, при длительной гиподинамии, после приема некоторых лекарственных препаратов (симпатолитики, ганглиоблокаторы).

ПАТОГЕНЕЗ ИШЕМИЧЕСКОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ МИОКАРДА

По своей патофизиологической сущности все проявления ишемического повреждения миокарда (ИПМ) обусловлены *нарушением баланса между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой*. Потребление кислорода сердцем тесно связано с физическим усилием, которое оно совершает в процессе сокращения. Зависит оно от трёх основных факторов: *растяжения*, развиваемого сердечной мышцей, *сократительного инотропного состояния сердечной мышцы*, *частоты сердечных сокращений*.

Когда эти показатели остаются постоянными, увеличение объёма крови вызывает реакцию эфферентного типа, что приводит к увеличению сердечного выброса и артериального давления. Поток крови через коронарные артерии прямо пропорционален градиенту давления между аортой и левым желудочком во время систолы и диастолы. Наполнение и кровоток происходит в основном во время диастолы, когда нет сопротивления из-за систолического сжатия миокарда.

Практически доставка к миокарду кислорода может быть увеличена повышением коронарного кровотока и повышением экстракции кислорода. Физический или эмоциональный стресс в норме через несколько секунд увеличивает коронарный кровоток в три-четыре раза. Этим компенсируется доставка кислорода к миокарду. При нарушении одного из звеньев доставки кислорода, наступает дефицит кровоснабжения с соответствующими проявлениями. Когда коронарная артерия сужена более 70%, внутримиокардиальные артериолы для поддержания кровоснабжения мышцы сердца расширяются. Однако на этом их резерв исчерпывается. При таких обстоятельствах увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД), объёма и конечно-диастолического давления левого желудочка приводят к *ишемии и приступу стенокардии*.

Клинически различают 3 формы ишемического повреждения миокарда (3 формы ишемической болезни сердца):

- ✓ *Внезапная коронарная смерть*
- ✓ *Острый инфаркт миокарда*
- ✓ *Кардиогенный шок.*

С позиций патофизиологии, выделяют следующие варианты ответа миокарда на нарушения коронарного кровотока (по Вија, 1998):

- ✓ *Дисфункция при транзиторной ишемии (стенокардия)*
- ✓ *Станнирование*
- ✓ *Гибернация*
- ✓ *Ишемическое прекондиционирование*
- ✓ *Летальное реперфузионное повреждение (инфаркт миокарда)*
- ✓ *-немедленное*
- ✓ *-отсроченное*

✓ *Ремоделирование*

Уменьшение притока артериальной крови к тканям, прежде всего, отражается на энергетическом обмене в клетках. Недостаточное поступление кислорода и питательных веществ, ослабляет биологическое окисление и вызывает дефицит энергии в виде макроэргических соединений креатинфосфата (КФ), аденинтрифосфата (АТФ). Компенсаторно в клетках усиливается безкислородный путь получения энергии - анаэробный гликолиз. При ишемии развиваются нарушения сократимости миокарда. Чем быстрее развивается ишемия и чем она продолжительнее, тем более значительны нарушения. Зона субэндокарда более подвержена ишемии в связи с выраженным воздействием на неё внутрисосудистого давления.

ДИСФУНКЦИЯ ПРИ ТРАНЗИТОРНОЙ ИШЕМИИ (СТЕНОКАРДИЯ)

Стенокардия – клиническое проявление транзиторной ишемии миокарда, которая возникает в результате несоответствия между потребностью миокарда в кислороде и доставкой кислорода. К этому несоответствию приводят два основных механизма:

- ✓ повышение потребности миокарда в кислороде, которое не может быть обеспечено адекватным увеличением коронарного кровотока из-за органического атеросклеротического поражения коронарных артерий (фиксированная коронарная обструкция);
- ✓ преходящего абсолютного уменьшения коронарного кровотока, связанного с вазоспастическими реакциями (динамическая коронарная обструкция) или резкого снижения расширительного резерва артериол, т.е. преходящего внутрисосудистого тромбообразования.

В зависимости от патогенетического механизма выделено несколько типов стенокардии. Стенокардия за счет повышенной потребности в кислороде - "**стенокардия потребления**" ("demand angina"). "Стенокардия потребления" обусловлена несоответствием между поступлением крови и повышенной потребностью миокарда в энергетических субстратах и кислороде, на фоне фиксированной ограниченной доставки кислорода. Повышение потребности происходит за счёт высвобождения адреналина адренергическими нервными окончаниями в результате физиологического ответа на напряжение или стресс. При этом важное значение имеет степень увеличения потребности в кислороде. Увеличение потребности в кислороде у пациентов с обструктивными изменениями коронарных артерий возникает после еды, при повышении метаболических потребностей вследствие лихорадочного состояния, тиреотоксикоза, тахикардии любого генеза, гипогликемии. Особенно важно повышение числа сердечных сокращений (ЧСС) - тахикардия. У этих пациентов, в отличие от пациентов с нестабильной стенокардией, ишемическим эпизодам предшествует значительное увеличение ЧСС. Вероятность развития ишемии при этом пропорциональна величине и продолжительности тахикардии.

Стенокардия за счет преходящего уменьшения обеспечения миокарда кислородом - "**стенокардия снабжения**" или "**стенокардия доставки**" (supply angina). Стенокардия снабжения возникает вследствие нарушения функционирования регуляторных механизмов, что приводит к появлению эпизодов, сопровождающихся нарушением кровотока в стенозированной артерии. Накапливается все больше сведений о том, что не только нестабильная стенокардия, но и хроническая стабильная стенокардия может развиваться из-за преходящего уменьшения доставки кислорода, являющегося следствием коронарной вазоконстрикции. Русло коронарных артерий хорошо иннервируется и разнообразные стимулы могут изменить тонус коронарных артерий. Пациенты могут иметь стенозирование коронарных

артерий разной степени тяжести и разной степени динамику изменений их тонуса. У типичного пациента со стабильной стенокардией обычно степень обструкции коронарной артерии достаточна для неадекватного коронарного кровотока и увеличения потребности миокарда в кислороде при напряжении. Эпизоды преходящей вазоконстрикции приводят к дополнительному ограничению коронарного кровотока. У пациентов без органических повреждений сама по себе тяжелая динамическая обструкция, хоть и редко, может привести к ишемии миокарда и вариантной стенокардии (стенокардия Принцметала). При выраженном стенозе коронарных артерий даже незначительная дополнительная динамическая обструкция может снизить коронарный кровоток ниже критического уровня.

"Непостоянно-пороговая стенокардия" (НПС). У пациентов с хронической стенокардией имеется широкая вариабельность порога стенокардии. При фиксированном пороге стенокардии, вызванной повышенной потребностью миокарда в кислороде с несколькими вазоконстрикторными компонентами, уровень физической активности, необходимой для развития стенокардии, является относительно постоянным. Эти пациенты могут четко определить степень физической нагрузки, при которой у них разовьётся приступ. Большинство пациентов с НПС имеет сужение коронарных артерий, но вызываемая вазоконстрикцией обструкция играет важную роль в развитии ишемии миокарда. У этих пациентов имеются "хорошие дни", когда они способны выполнить значительную нагрузку, и "плохие дни", когда минимальная физическая нагрузка приводит к клиническим и ЭКГ проявлениям. Часто в течение дня они могут выполнить значительную физическую нагрузку один раз, в то время как минимальная активность в другой раз приводит к стенокардии. Пациенты с НПС указывают на вариабельность стенокардии, которая чаще бывает утром. Стенокардию могут провоцировать холод, эмоции или психический стресс. Холод увеличивает периферическое сопротивление и может индуцировать коронарную вазоконстрикцию. Увеличение АД ведет к нарастанию потребности миокарда в кислороде и снижению порога стенокардии. Ухудшение толерантности к физической нагрузке после еды - может быть результатом быстрого нарастания потребности миокарда в кислороде и включается также вазоконстрикторный компонент. На практике у многих больных диагностируется "смешанная стенокардия", которая занимает промежуточное место между стенокардией с определенным порогом и непостоянно-пороговой стенокардией и сочетает элементы "стенокардии потребности" и "стенокардии снабжения". Независимо от того, какой патогенетический механизм стенокардии преобладает, изменения в миокарде имеют одинаковый характер. Вследствие недостаточного поступления кислорода происходят изменения энергетического механизма миокарда, развитие клеточного ацидоза, нарушение ионного равновесия, уменьшение образования АТФ и нарушение сократительной функции миокарда. Разделение стенокардии на эти формы имеет значение при назначении медикаментозного лечения. При преобладании "стенокардии потребления" большая вероятность эффективности бета-блокаторов (карведилол, бисопролол, метопролол). В случае преобладания "стенокардии доставки", т.е. выраженного вазоспастического компонента, более эффективны нитраты и блокаторы кальциевых каналов.

Динамическая коронарная обструкция – широкое понятие, обозначающее временное уменьшение просвета коронарной артерии вследствие спазма, колебания их физиологического тонуса и изменения внутрисосудистого кровотока, связанного с нарушениями взаимодействия эндотелия и тромбоцитов. Считают, что спазм является непосредственной причиной стенокардии, но в резко склерозированных артериях он может протекать по типу

изометрического сокращения гладкой мускулатуры, что делает невозможным регистрацию ангиоспазма в достаточно большом проценте случаев тяжелой ССН. По мнению большинства исследователей, спазм и тромбоцитарные механизмы лежат в основе обратимой обструкции венечных артерий при вариантной и нестабильной стенокардии, в то время как при ССН причиной динамической коронарной обструкции являются “физиологические” колебания тонуса субэпикардиальных артерий, не приводящие к тотальному и субтотальному перекрытию их просвета.

Гемодинамическая значимость колебаний тонуса крупных венечных артерий при ССН может увеличиваться благодаря эндотелиальной дисфункции и снижению коронарного резерва вследствие стенозирующего атеросклероза. Просвет коронарной артерии в области стеноза, особенно при эксцентрическом расположении атеросклеротической бляшки, непостоянный и зависит от изменений тонуса гладкой мускулатуры стенки артерии. Повышение тонуса венечных сосудов обычно обусловлено стимуляцией альфа-адренорецепторов, но может происходить и без её участия. Исследование показало, что у половины больных ССН в основе функциональной коронарной обструкции лежит механизм адренергической вазоконстрикции. В клинических условиях наличие и степень выраженности динамической коронарной обструкции при стенокардии напряжения можно оценить по интенсивности спонтанных колебаний толерантности к физической нагрузке при повторных велоэргометрических пробах.

Прогноз при вариантной стенокардии определяется двумя основными факторами:

- ✓ степенью фиксированной (органической) коронарной обструкции;
- ✓ наличием или отсутствием осложненной атеросклеротической бляшки в КА, ведущей к дестабилизации ИБС и повышению риска развития ИМ и внезапной сердечной смерти.

Безболевая ишемия миокарда. Более чем двадцатилетний период изучения механизмов развития и оценки прогностического значения безболевого ишемии миокарда позволил установить:

- ✓ безболевые эпизоды ишемии часто наблюдаются у больных с тяжелым обструктивным поражением коронарных артерий и стенокардии (безболевого ишемией);
- ✓ возникновение безболевого ишемии может быть обусловлено вовлечением в патологический процесс меньшего количества кардиомиоцитов;
- ✓ к числу причин, вызывающих появление безболевого ишемии миокарда, может быть отнесено нарушение нервной афферентной активности от кардиомиоцитов после перенесенного инфаркта миокарда или на фоне сахарного диабета;
- ✓ возникновение безболевого ишемии может быть связано с участием эндогенных опиатов или биогенных аминов, изменяющих порог восприятия боли у больных ИБС;
- ✓ определенную роль в возникновении безболевого ишемии имеют психологические особенности больных, влияющие на восприятие и качественную оценку ноцицептивной импульсации от ишемизированного миокарда;
- ✓ прогностическая значимость безболевого ишемии определяется выраженностью и продолжительностью как безболевых, так и болевых эпизодов ишемии миокарда ("суточная ишемическая нагрузка").

Оглушение миокарда или станинг (stunning) – неблагоприятные изменения в миокарде, возникающие во время реперфузии миокарда после короткой, но тяжелой ишемии. Название и описание этого феномена было впервые предложено Braunwald E., Kloner R. (1982) для обозначения отсроченного восстановления региональной сократительной функции миокарда после реперфузии, несмотря на отсутствие необратимого повреждения миокарда и восстановление нормального коронарного кровотока.

Такое состояние обнаруживается у больных:

а) после мероприятий по реперфузии миокарда в случаях длительной (в течение нескольких часов) коронарной окклюзии с развитием инфаркта миокарда – в соседних участках миокарда рядом с очагом некроза; в этих случаях нарушенная сократимость миокарда может быть следствием как некроза (необратимого повреждения), так и оглушения (обратимого повреждения) миокарда;

б) в отсутствии временной коронарной окклюзии при частичном стенозировании коронарных артерий, когда периодически повышается потребность миокарда в кислороде в условиях недостаточной обеспеченности его поступления в миокард;

в) при повторных эпизодах ишемии миокарда, сопровождающихся последующими периодами реперфузии, когда развивается кумулятивная депрессия функции миокарда (систолической и диастолической);

г) у больных, которые подвергаются операциям с остановкой сердца (например, при трансплантации сердца) может развиваться оглушение миокарда, несмотря на применение гипотермии и кардиopleгии;

д) у больных ОИМ после тромболитической реперфузии;

е) при тяжелой ишемии миокарда у больных с НСС;

ж) после тяжелой ишемии миокарда, вызванной кратковременной коронарной окклюзией во время реваскуляризации миокарда при КАП (раздувание баллона при ангиопластике).

В механизмах развития оглушения миокарда, по-видимому, имеют значения обратимые изменения в миокарде:

а) регуляции активности ферментов, участвующих в фосфорилировании, гликолизе и окислении тиолов; в результате этого происходят нарушения в доставке энергии к миокарду, в сопряжении механической работы миокарда с утилизацией энергии;

б) белков, участвующих в обмене натрия/кальция, и регуляторного белка G; в результате этого происходят нарушения в кальциевом обмене внутри кардиомиоцитов (избыток поступления ионов кальция внутрь клеток), например, во время реперфузии миокарда;

в) рецепторов, ответственных за контроль метаболизма, ионного гомеостаза и сократительной функции миокарда;

г) повреждения миокарда, вызванные накоплением в миокарде свободных радикалов, в результате чего увеличивается потребность миокарда в кислороде; при состоянии оглушения миокарда повреждение миофибрилл может вызываться или прямым действием свободных радикалов (приблизительно на 80–85 %), или непрямым путем (на 15–20 %), возможно, вследствие активации протеаз, вызванной перегрузкой кальцием, что приводит к деградации белков миофибрилл (Shattock M. J., 1998);

д) микрососудистые нарушения, которые могут быть вторичными вследствие агрегации нейтрофилов или тромбоцитов.

Лечение этой формы повреждения миокарда еще недостаточно изучено. Медикаментозное лечение проводится, например, у больных ОИМ, после реваскуляризации, при наличии симптомов ухудшения функции левого желудочка. В экспериментальных условиях оказывали положительный эффект лекарственные средства с положительным инотропным эффектом. Теоретически возможно предположить также полезность применения препаратов с антиишемическими и кардиопротективными свойствами, в частности ББ, АК и ИАПФ. Из антагонистов кальция может оказаться полезным дигидропиридиновый препарат пролонгированного действия амлодипин. Кроме того, рассматривается возможность применения инотропных средств, антиоксидантов, антиагрегантов. Применение брадикинина (в

дозе 2,5 мкг/мин внутрикороноарно в течение 10 мин) при проведении КАП вызывало прекодиционирование миокарда при отсутствии системных гемодинамических изменений, ослабляя выраженность ишемических изменений в послеоперационном периоде (динамика сегмента ST, региональная сократимость миокарда, а также динамика приступов стенокардии) по сравнению с этими показателями у контрольной группы больных, получавших инфузию физиологического раствора (Leesar I.A. и др., 1999).

Гибернация миокарда – быстро наступающее длительное снижение сократительной способности миокарда в ответ на умеренное ограничение коронарного кровотока. Гибернация миокарда может быть и быстро обратимой при увеличении коронарного кровотока и представляет собой компенсаторный механизм в ответ на хроническую ишемию миокарда у больных со значительным стенозом коронарных ветвей.

Продолжительное снижение перфузии миокарда наблюдается при гибернации столь же часто, как и оглушение миокарда. Для гибернации миокарда характерно хроническое снижение сократительной способности кардиомиоцитов при сохраненной их жизнеспособности. Реваскуляризация такого миокарда вызывает восстановление его механической функции, что коррелирует с улучшением прогноза жизни.

На наличие гибернации миокарда могут указывать следующие три показателя: сниженные индексы регионального коронарного кровотока, регионального движения стенки миокарда и регионального утолщения стенки миокарда в систолу. Это указывает на умеренное или значительное снижение региональной перфузии и систолической функции миокарда, несмотря на сохранение жизнеспособности этих участков миокарда.

Более адекватными показателями для оценки жизнеспособности миокарда, находящегося в состоянии гибернации, являются другие три показателя, отражающие сохранение клеточных метаболических процессов, целостности клеточных мембран или миокардиального инотропного резерва. Эти три показателя могут быть оценены у больных такими радионуклидными методами, как позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) для оценки коронарного кровотока и метаболизма (при использовании F-дезоксиглюкозы – 18FDG); с помощью изображения миокарда с таллием-201 (возможно, также и с технецием-99m-сестамиби – наиболее широко используемое меченое соединение этого класса представляющее собой липофильный моновалентный катион: 99Tc-sestamibi) для оценки коронарного кровотока и сохранения целостности клеточных мембран, а также с помощью эхокардиографического исследования при в/в инфузии малых доз добутамина для оценки инотропного резерва миокарда. Полученные последним (более простым) методом данные для выявления гибернации миокарда по информативности подобны тем, что получают с помощью предыдущих двух более сложных радионуклидных методов.

Значение применения медикаментозных средств при этой форме повреждения миокарда недостаточно изучено. Лечение заключается в применении антиишемических средств, препаратов с кардиопротективными свойствами, возможно, ИАПФ (Bonow R.O., 1995).

Как и при оглушении миокарда, здесь отмечается улучшение функционального состояния миокарда после операций по его реваскуляризации, например, после баллонной ангиопластики, причем желательно с установкой стента в месте раздувания баллона для предупреждения рестенозов.

Прекодиционирование, или «ишемическое прекодиционирование»

Ишемическое прекондиционирование (preconditioning) – это благоприятные изменения в миокарде, вызываемые быстрыми адаптивными процессами в нем во время кратковременного эпизода тяжелой ишемии миокарда/реперфузии, которые предохраняют миокард от ишемических изменений до следующего эпизода ишемии/реперфузии. Ишемическое прекондиционирование встречается не только в сердце, но также в почках, печени и скелетных мышцах.

До недавнего времени считалось, что повторные короткие периоды ишемии миокарда приводят к усиливающемуся повреждающему действию на миокард и, в конечном итоге, к прогрессированию некроза кардиомиоцитов. Однако в 1986 г. в исследованиях С.Е. Murry и др. на сердцах наркотизированных собак неожиданно было обнаружено, что повторные короткие эпизоды региональной ишемии адаптируют миокард к ишемии, что проявлялось в поддержании уровня АТФ в миокарде и отсутствии признаков развития инфаркта миокарда у 6 из 7 собак. В других опытах было показано, что предварительно проведенные четыре 5-минутных окклюзии коронарных артерий с интервалами для реперфузий в течение 5 мин привели при последующей длительной 40-минутной ишемии к уменьшению размера инфаркта миокарда на 75 % по сравнению с его размерами у животных контрольной группы без предшествующих повторных коротких эпизодов ишемии. Авторы этих исследований впервые назвали этот феномен ишемическим прекондиционированием и оценили его как кардиопротективный механизм, в частности, в отношении развития ишемических поражений миокарда во время реперфузий, включая развитие постишемической сократительной дисфункции миокарда, а также реперфузионных желудочковых аритмий. В дальнейшем этот феномен был отмечен также в опытах на кроликах, крысах, мышах, морских свинках, на свиньях, а позднее и в исследованиях R.A. Kloner и D. Yellon (1994) у человека.

Кардиопротективный эффект ишемического прекондиционирования, как ранее полагали, проявляется немедленно после очередной ишемии, его вызывающей, и затем ослабевает через 1–2 ч. Однако позже было показано, что через 12–24 ч он вновь возникает и продолжается до 72 ч, хотя и не в столь выраженной форме по сравнению с ранней его фазой. Эта поздняя (отдаленная) фаза сопротивления к ишемическому повреждению миокарда получила название «второе окно защиты» (second window of protection – SWOP) в отличие от раннего «классического» ишемического прекондиционирования (Yellon D.M., Baxter G.F., 1994).

Доказательства существования прекондиционирования у человека были получены (по Przyklenik K., Kloner R.A., 1998) в следующих случаях:

а) в экспериментах *in vitro* на трабекулах предсердий и на миоцитах желудочков – предшествующие повторные короткие эпизоды гипоксии уменьшали гибель миоцитов, вызываемую длительной гипоксией;

б) после коротких периодов ишемии миокарда во время реваскуляризации миокарда (КАП и АКШ), по данным электрокардиографических и метаболических показателей отмечено повышение толерантности к повторным раздуваниям баллона внутри пораженной коронарной артерии после КАП, а после АКШ – замедленное истощение АТФ в миокарде, меньшая выраженность повреждения кардиомиоцитов (по активности КФК-МВ), если операции предшествовали перемежающиеся короткие эпизоды пережатий аорты зажимами;

в) у больных со стенокардией напряжения, когда при повторных нагрузочных тестах развивается феномен разминки, или разогревания (warm-up),– повышение порога переносимости физической нагрузки при повторной нагрузке через несколько минут (например, через 10 мин) после положительной первой нагрузки; у больных с ОИМ, имевших

предшествующий приступ стенокардии напряжения, по сравнению с такими же больными с ОИМ без предшествующего приступа стенокардии напряжения отмечались лучшие исходы заболевания во время пребывания в больнице и меньшие размеры ИМ (по активности КФК20.02.2003МВ).

Лечение, по-видимому, должно способствовать проявлению этого защитного механизма, в частности с помощью инициирования, в первую очередь, известных клеточных механизмов ишемического прекондиционирования. Такое лечение, которое следует обозначать как «подобное прекондиционированию», может включать следующие фармакологические средства: агонисты рецепторов аденозина, брадикинин, открыватели каналов КАТФ и агонисты опиоидных рецепторов. В дальнейшем с углублением и расширением наших познаний о механизмах ишемического прекондиционирования, можно ожидать, появятся новые препараты, оказывающие подобный прекондиционированию эффект.

В одном из последних литературных обзоров определяются следующие механизмы ИП:

1. Энергосберегающий эффект, снижение сократимости миокарда, поддержание уровня АТФ, увеличение синтеза гликогена, снижение внутриклеточного ацидоза.

2. Высвобождение эндогенных защитных субстанций (аденозин, оксид азота, норадреналин и пр.) с последующим вовлечением фосфолипаз, G-протеина, протеинкиназы и фосфорилирование белков.

3. Снижение выделения повреждающих веществ, в частности норадреналина.

4. Открытие АТФ-зависимых каналов.

5. Образование свободных радикалов кислорода.

6. Стимуляция синтеза защитных стрессорных белков и/или ферментов.

7. Комбинация перечисленных факторов.

Учение о ИП определило и конкретизировало то, что было известно клиницистам - есть определённый контингент пациентов, которые длительно страдают стенокардией, имеют частые приступы, но живут долго, особенно при современном адекватном лечении.

ЛЕТАЛЬНОЕ РЕПЕРFUЗИОННОЕ ПОВРЕЖДЕНИЕ (инфаркт миокарда): НЕМЕДЛЕННОЕ И ОТСРОЧЕННОЕ

Инфаркт миокарда (infarctus myocardii) - заболевание, характеризующееся образованием некротического очага в сердечной мышце в результате нарушения коронарного кровообращения. Инфаркт миокарда наблюдается преимущественно в возрасте старше 45 лет, причем у мужчин чаще, чем у женщин.

Этиология. Одной из основных причин, ведущих к развитию инфаркта миокарда (не менее чем в 90-95% случаев), является атеросклероз коронарных артерий сердца. В очень редких случаях инфаркт миокарда возникает в результате эмболии коронарного сосуда при эндокардитах или септических тромбофлебитах, на почве воспалительных поражений коронарных артерий - ревматического коронарита, облитерирующего эндартериита, узелкового периартериита. Способствуют возникновению инфаркта нервное потрясение, физическое перенапряжение, переудание, алкогольная интоксикация, курение.

Патогенез. Инфаркт является не мгновенным событием, а продолжительным процессом усугубляющейся ишемии, которая, в конце концов, выливается в гибель клеток. Миокард, кровоснабжаемый окклюзированным сосудом, погибает быстро. Прилежащие ткани, частично

кровооснабжаемые соседними артериями, некротизируются не сразу. С течением времени, однако, ишемия соседних клеток прогрессирует, поскольку потребность в кислороде остается высокой, а его доставка сниженной. Таким образом, зона некроза может постепенно расширяться.

Масса миокарда, в конце концов, подвергающегося некрозу, таким образом, зависит от:

- 1) размера зоны, кровооснабжаемой окклюзированным сосудом,
- 2) ее потребности в кислороде,
- 3) адекватности коллатерального кровотока, осуществляемого соседними неокклюзированными артериями, и
- 4) выраженности ответа ткани на ишемию.

Эффективность терапевтического вмешательства и возможные осложнения зависят от особенностей патофизиологических процессов, развивающихся во время инфаркта миокарда. В целом, эти процессы можно разделить на две стадии: ранние изменения, развивающиеся непосредственно во время инфаркта, и поздние изменения, происходящие в восстановительном периоде.

Ранние изменения

Ранние изменения включают гистологическую эволюцию инфаркта и функциональные изменения вследствие влияния недостатка кислорода на сократимость. Кульминацией этих изменений является коагуляционный некроз миокарда, максимально выраженный на 2—4 сутки.

При острой ишемии прекращается аэробный гликолиз и быстро падает клеточный запас АТФ. Это влечет за собой внутриклеточный ацидоз и нарушение АТФ-зависимых процессов, что в свою очередь вызывает накопление в клетке кальция, отек и гибель клетки

Цитологические изменения

Падение уровня кислорода в миокарде при острой окклюзии сосуда приводит к быстрому переходу от аэробного обмена к анаэробному, гликолитическому. Поскольку окисление жиров и продуктов гликолиза в митохондриях становится невозможным, синтез макроэргических фосфатов резко снижается, а анаэробный гликолиз ведет к накоплению лактата. Снижение рН обуславливает уменьшение податливости и сократимости миокарда уже через 2 минуты после окклюзии сосуда. При отсутствии лечения через 20 минут развивается необратимое повреждение клеток, проявляющееся набуханием митохондрий, краевым расположением ядерного хроматина, дефектами мембраны и истощением запасов гликогена.

В течение нескольких минут содержание АТФ в клетке падает, так как его продукция в результате гликолиза далеко не обеспечивает потребности в нем. Недостаток АТФ подавляет активность трансмембранной Ca^{+}/K^{+} -АТФазы, в результате чего повышаются уровни внутриклеточного Na^{+} и внеклеточного K^{+} . Повышение Na^{+} усугубляет отек клетки. Дефекты мембраны и повышение внеклеточного K^{+} приводят к изменению трансмембранного потенциала, создавая условия для возникновения аритмий.

Во время ишемии внутри клетки в результате ряда причин накапливается Ca^{++} ; к этим причинам относятся: 1) активация Na^{+}/Ca^{++} -ионообменного насоса вследствие повышения концентрации Na^{+} внутри клетки, 2) просачивание Ca^{++} из саркоплазматического ретикулума в цитозоль и 3) изменения в работе потенциалзависимых Ca^{++} -каналов и Ca^{++} -АТФазы. Вследствие прогрессирующей деструкции клеточной мембраны Ca^{++} , поступающий из экстрацеллюлярного пространства, не может быть удален нормальными энергозависимыми

механизмами, что отражает переход от обратимого к необратимому повреждению клеток. Высокая внутриклеточная концентрация ионов Ca^{++} считается единым конечным механизмом, приводящим к деструкции клеток миокарда липазами и протеазами.

Тяжелые дефекты клеточных мембран возникают вследствие недостатка макроэргических фосфатов, потери эндогенных антиоксидантов и продукции свободных радикалов нейтрофилами. Протеолитические ферменты, просачивающиеся из некротизированных миоцитов, повреждают соседний миокард; некоторые макромолекулы, попадающие в кровоток, являются диагностическими маркерами острого инфаркта (см. ниже).

В течение 4-12 часов, по мере роста проницаемости сосудов под действием медиаторов воспаления и повышения онкотического давления в интерстиции (вследствие просачивания туда внутриклеточных белков), развивается отек миокарда. Наиболее ранним гистологическим изменением, характерным для необратимого повреждения, является волнистость миофибрилл, которая возникает в результате интерстициального отека и «растягивания» в разные стороны кардиомиоцитов под действием сокращений окружающего миокарда. По краю инфарктной зоны часто видны пояски сокращения: сократившиеся и консолидированные саркомеры выглядят как яркие эозинофильные полоски.

Приблизительно через 4 часа начинается воспалительный ответ на повреждение, включающий инфильтрацию нейтрофилами, продуцирующими токсичные свободные радикалы, усугубляющими повреждение ткани. Через 18—24 часа при световой микроскопии видны такие признаки коагуляционного некроза, как кариопикноз и слабо выраженная эозинофилия цитоплазмы. Эти ранние изменения представлены в таблице 1.

Таблица 1.

Динамика патологических изменений при трансмуральном инфаркте

Время	Событие
Ранние изменения	
1-2 мин	Падение уровня АТФ, нарушение сократимости
10 мин	Снижение уровня АТФ на 50%, отек клетки, снижение мембранного потенциала и повышение аритмической готовности
20-24 мин	Необратимое повреждение клетки
1-3 часа	Волнистость миофибрилл
4-12 часов	Кровоизлияния, отек, инфильтрация полиморфноядерными нейтрофилами
18-24 часа	Коагуляционный некроз (пикнотические ядра с эозинофильной цитоплазмой), отек
2-4 дня	Тотальный коагуляционный некроз (отсутствуют ядра и исчерченность, вокруг — гиперемизированная ткань); появление моноцитов
Поздние изменения	
5-7 дней	Желтое размягчение вследствие резорбции отмерших тканей макрофагами
7 дней +	Ремоделирование левого желудочка
7 недель	Фиброз и завершение рубцевания

Поздние изменения

Поздние патоморфологические изменения, характерные для дальнейшего течения острого инфаркта (табл.1), включают: 1) очищение миокарда от некротических масс макрофагами и 2) отложение коллагена и формирование рубцовой ткани.

Необратимо поврежденные кардиомиоциты не регенерируют, они резорбируются и замещаются рубцовой тканью. Макрофаги проникают в воспаленный миокард вскоре после инфильтрации его нейтрофилами и удаляют некротическую ткань. Этот период резорбции ткани, когда наряду с мертвыми кардиомиоцитами разрушаются и удаляются элементы соединительной ткани, называется желтым размягчением. Активный фагоцитоз в сочетании с истончением и растяжением зоны инфаркта на этой стадии приводит к структурной слабости стенки желудочка и повышению риска ее разрыва. Впоследствии развивается фиброз и через 7 недель после инфаркта формирование рубца заканчивается.

Инфаркт миокарда быстро приводит к снижению сократительной функции желудочка и уменьшению сердечного выброса. Далее сердечный выброс еще больше снижается из-за потери синхронности сокращения миоцитов: если инфаркт приводит к снижению сократимости, зона инфаркта характеризуется как «гипокинетичная», вообще не сокращающиеся сегменты называются «акинетичными», а «дискинетичные» сегменты в систолу выбухают наружу.

Сывороточные маркеры инфаркта

Некроз миокардиальной ткани ведет к разрывам сарколеммы, и внутриклеточные макромолекулы попадают сначала в интерстициальное пространство, а затем в кровоток. Лабораторные методы выявления этих молекул в сыворотке крови играют важную роль в диагностике инфаркта миокарда. КФК (и ее изофермент КФК-МВ) повышается через несколько часов после острого ИМ и достигает пика через 24 часа; миоглобин начинает определяться в сыворотке раньше, но он менее кардиоспецифичен. Кардиоспецифичные тропонины обладают высокой чувствительностью и специфичностью в отношении повреждения миокарда и сохраняются в сыворотке в течение нескольких дней после острого ИМ. Уровень ЛДГ повышается постепенно и достигает пика на 3—5 день после приступа

Креатинфосфокиназа. Фермент креатинфосфокиназа (КФК) обратимо переносит фосфатную группу с креатинфосфата, эндогенной резервной формы макроэргических фосфатов, на АДФ, образуя, таким образом, АТФ. Поскольку креатинфосфокиназа содержится в сердце, скелетных мышцах, мозге и многих других органах, ее концентрация в сыворотке может повышаться после повреждения любой из этих тканей.

Однако КФК имеет три изофермента, что улучшает диагностическую специфичность в отношении миокарда: КФК-ММ (содержится в основном в скелетных мышцах), КФК-ВВ (доминирует в мозговой ткани) и КФК-МВ (характерна для миокарда). Оценка динамики КФК-МВ в сыворотке сейчас является «золотым стандартом» ферментной диагностики ИМ; современные моноклональные тест-системы для этого изофермента обладают высокой чувствительностью и специфичностью. Необходимо отметить, что сердце также содержит КФК-ММ, так что во время острого инфаркта миокарда уровень этого изофермента также повышается. Более того, небольшие количества КФК-МВ обнаруживаются в других тканях, включая матку, простату, кишечник, диафрагму и язык. В отсутствие травм этих органов повышение КФК-МВ высоко специфично для повреждения миокарда.

Маркеры острого коронарного синдрома:

РАРР-А - новый биохимический маркер острого коронарного синдрома и предиктор неблагоприятного прогноза у больных ИБС.

РАРР-А представляет собой циркулирующий в крови белок, относящийся к группе цинксодержащих металлопротеиназ. Биологическое действие РАРР-А опосредовано через инсулиноподобный фактор роста (ИФР-1). РАРР-А катализирует разрыв между ИФР-1 и связывающим его белком, благодаря чему повышается биодоступность ИФР-1, который обладает атерогенной способностью, вызывая активацию макрофагов, хемотаксис иммунокомпетентных клеток, стимулируя выброс медиаторов воспаления и захват макрофагами ЛПНП, кроме того, происходит активация пролиферативных процессов, в атеросклеротической бляшке.

PIGF - индуктор неоваскуляризации и маркер нестабильного течения атеросклероза.

Неоваскуляризация (неоартериогенез) в атеросклеротической бляшке коронарных артерий является одним из наиболее важных факторов, определяющих увеличение ее размеров и риск развития повреждения. В результате неоваскуляризации в атеросклеротической бляшке развиваются микроскопические сосуды, имеющие очень тонкие стенки и склонные к разрывам, что ведет к возникновению геморрагии внутри сосудистой стенки. Наличие в нестабильных и склонных к разрывам атеросклеротических бляшках признаков кровоизлияний доказано исследованиями последних лет. Внутренние кровоизлияния — один из основных механизмов, приводящих к быстрому прогрессированию атеросклеротических бляшек, при этом мембрана эритроцитов является важным источником липидов для ядра бляшки.

Инициация неоваскуляризации связана с активацией локального воспаления, привлечением активных клеток и разрушением межклеточного матрикса. Роль неоваскуляризации в атеросклеротическом процессе изучена недостаточно. Предполагается, что, будучи по своей сути механизмом защиты, неоваскуляризация в то же время может способствовать прогрессированию сосудистой патологии и являться ключевым фактором, приводящим к дестабилизации и повреждению атеросклеротической бляшки.

Различные последствия неоваскуляризации обусловлены, вероятно, гетерогенностью семейства эндотелиальных сосудистых факторов роста (Vascular Endothelial Growth factors - VEGF).

PIGF - один из представителей семейства VEGF, является сильным моноцитарным хемоаттрактантом и участвует в регуляции роста эндотелия сосудов. Он был впервые выделен в 1991 г. из тканей плаценты, благодаря чему и получил свое название.

CD40L - маркер активации тромбоцитов, новый маркер нестабильности ИБС

Воспаление и тромбоз играют важную роль в патогенезе различных сердечно-сосудистых заболеваний. В последние годы появились данные, свидетельствующие о тесной взаимосвязи этих двух процессов. При этом считается, что не только воспаление сопровождается активацией системы свертывания крови, но и тромбообразование приводит к активации воспаления.

Варианты течения и исход.

- ✓ разрыв сердца, наблюдаемый в первые 10 дней болезни, в период выраженной миомаляции, приводящей к быстрой, в течение нескольких минут, смерти;
- ✓ мерцание желудочков;
- ✓ аневризма сердца.
- ✓ рубцевание миокарда;
- ✓ очаговый кардиосклероз.

Принципы лечения:

- ✓ госпитализация в первые часы болезни;
- ✓ абсолютный покой;
- ✓ диета с ограничением общего калоража, с исключением продуктов, вызывающих вздутие кишечника;
- ✓ наркотические анальгетики;
- ✓ антикоагулянты, вначале прямого, а затем непрямого действия.

Обширные трансмуральные, а также повторные инфаркты миокарда требуют для своего лечения 3-6 мес, и нередко приводят к стойкой утере большим трудоспособности.

Ремоделирование – это структурно-геометрические изменения левого желудочка, включающие в себя процессы гипертрофии миокарда и дилатации полостей сердца, приводящее к изменению его геометрии и нарушению систолической и диастолической функции. Ремоделирование по сути является морфологической и функциональной основой формирования кардиомиопатий.

Гипертрофия ЛЖ ранее рассматривалась как закономерное и необходимое следствие повышенного АД, направленная на уменьшение нагрузки на единицу ткани миокарда.

На сегодняшний день гипертрофия ЛЖ рассматривается как один из наиболее значимых факторов риска АГ и СН, а также как промежуточная точка в лечении данных нозологий (при этом не отрицается её изначальный компенсаторный характер).

В целом нарушения, происходящие внутри миокарда в процессе прогрессирования ишемии можно подразделить на изменения в содержании миоцитов и нарушения архитектоники и состава элементов внеклеточного матрикса.

В первом случае основной чертой патологического ремоделирования сердца является постепенная гибель кардиомиоцитов (через процессы некроза и апоптоза), что, как считается, в значительной степени способствует прогрессированию дисфункции ЛЖ. Так, давно было известно, что избыточная адренергическая стимуляция миокарда может вызывать некроз клеток. Как было показано в ряде экспериментальных исследований, у пациентов с тяжелой СН уровень катехоламинов (как в системе циркуляции, так и в самом миокарде) достаточно высок для того, чтобы приводить к гибели клеток. Аналогичные данные были получены и относительно ангиотензина II и эндотелина. В пользу постоянно происходящего при ремоделировании мионекроза свидетельствует и то обстоятельство, что в крови пациентов с выраженной дисфункцией ЛЖ отмечается 3-4-кратное повышение уровня тропонина I.

МИОКАРДИТ

Миокардит - очаговое или диффузное в принципе воспалительное поражение миокарда (по определению ВОЗ).

Миокардиты представляют собой поражение сердечной мышцы преимущественно воспалительного характера, обусловленное опосредованным через иммунные механизмы воздействием инфекции, паразитарной или протозойной инвазии, химических и физических факторов, а также возникающее при аллергических и иммунных заболеваниях.

Поражения миокарда может проявляться двумя синдромами:

- синдром застойной сердечной недостаточности;
- синдром, связанный с нарушением ритма и проводимости.

Существует триада Коха для подтверждения инфекционной природы миокардита:

1. высеять возбудителя из инфекта;
2. воспроизвести на экспериментальном животном заболевание этого органа путем введения инфекта;
3. направленная терапия и профилактика дает однозначный ответ.

Эта триада не всегда встречается: чтобы высеять микроб, надо сделать биопсию миокарда - это невозможно.

Деление миокардитов на инфекционный, инфекционно-аллергический, аллергический весьма условно и на сегодняшний день не доказана возможность воспроизведения миокардита введением любого вирусного бактериального возбудителя.

90% инфекционных болезней обусловлены условно-патогенной флорой (пневмококки, бета-гемолитический стрептококк). Это связано со снижением резистентности и функциональной слабостью органа, которая чаще всего генетически обусловлена, но может быть и приобретенной. Также есть антигены, имеющие сродство с антигенами клеток некоторых тканей - это вторая возможность заболевания того или иного органа.

Миокард поражается токсинами, иммунными комплексами. Может идти поражение при применении цитостатиков, которые практически все тропны к сердцу.

КЛАССИФИКАЦИЯ МИОКАРДИТОВ

По распространенности процесса различают очаговые и диффузные миокардиты.

По течению: острые, подострые, рецидивирующие, хронические, abortивные.

По клиническим вариантам: малосимптомный, псевдокоронарный, декомпенсационный (асистолический), аритмический, тромбоэмболический, псевдоклапанный, смешанный.

ПАТОГЕНЕЗ.

1. Прямое миокардиоцитолитическое действие возбудителя вследствие миокардиальной инвазии и репликации.
2. Клеточное повреждение циркулирующими токсинами при системной инфекции.
3. Неспецифическое клеточное повреждение вследствие генерализованного воспаления.
4. Клеточное повреждение вследствие продукции специфическими клетками или гуморальной иммунной системой факторов в ответ на воздействующий агент или вызванный неоантигенами.

Имеется несколько вариантов единого воспалительного процесса с преобладанием экссудативного, пролиферативного или продуктивного компонента. Если это миокардит при ревматической лихорадке - преобладает продуктивное воспаление с образованием специфических гранул Ашофа. Гораздо чаще встречается иммунное воспаление (особенность

- наличие иммунных комплексов в кардиомиоцитах) и реактивное воспаление на токсические поражения миокарда.

Важную патогенетическую роль играют экстракардиальные факторы: *гипоксемия* вследствие крупа, обструктивного бронхита, пневмонии, респираторного дистресс-синдрома, нейропатических нарушений дыхания; *циркуляторная гипоксия* как результат гиповолемии и снижения насосной функции сердца, *гемическая гипоксия*, *ДВС-синдром*, *гистотоксическая гипоксия*, *надпочечниковая недостаточность*, *нарушения вегетативной иннервации сердца*.

Иммунные механизмы играют существенную роль при инфекционно-аллергическом или преимущественно *аутоаллергическом патологическом процессе* в миокарде. Развивающийся при инфекционно-аллергическом миокардите аутоиммунный процесс, первичный или вторичный по отношению к сниженной супрессивной функции Т-лимфоцитов, приводит к появлению *патологических клонов лимфоцитов и аутоантител*, направленных против собственных тканей организма.

КЛИНИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ:

- ✓ синдром сердечной недостаточности;
- ✓ синдром аритмии;
- ✓ псевдокоронарный синдром;
- ✓ псевдоклапанный синдром ;
- ✓ тромбоэмболический синдром;
- ✓ смешанный и стертый синдромы - 75% заболеваний не имеет ни одного симптома.

О вовлечении миокарда в патологический процесс свидетельствует повышение активности кардиоспецифических ферментов: лактатдегидрогеназы (1-й и 2-й фракции), креатинфосфокиназы (МВ-фракция) и аспарагиновой трансаминазы. Повышение активности ЛДГ при инфекционно-аллергических миокардитах и особенно кардиальных фракций ее изоферментов с соотношением ЛДГ1>ЛДГ2 считается более информативным, чем повышение АсТ. Напротив, при дифтерийном инфекционно-токсическом миокардите основное значение для диагноза имеет повышение активности АсТ.

Чувствительность в диагностике миокардита недавно предложенного определения уровня сердечного тропонина I достигает 34%, специфичность - 89%, положительная диагностическая значимость - 82%.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ:

- ✓ ликвидация инфекционного (или иного этиологического) фактора;
- ✓ диета;
- ✓ противовоспалительная терапия;
- ✓ глюкокортикоиды;
- ✓ гепарин;
- ✓ средства метаболической коррекции;
- ✓ синдромальное лечение.

СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ(СН)

По данным эпидемиологических исследований проведенных в нашей стране, было выявлено, что:

- ✓ в 2002 году в РФ насчитывалось 8,1 миллионов человек с четкими признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН), из которых 3,4 миллиона имели терминальный, III–IV ФК заболевания;

- ✓ в 2003 году декомпенсация ХСН стала причиной госпитализаций в стационары, имеющие кардиологические отделения, почти каждого второго больного (49 %), а ХСН фигурировала в диагнозе у 92 % госпитализированных в такие стационары больных [6].
- ✓ У 4/5 всех больных с СН в России это заболевание ассоциируется с АГ и у 2/3 больных – с ИБС.
- ✓ Более чем 55 % пациентов с очевидной СН имеют практически нормальную сократимость миокарда (ФВ ЛЖ > 50 %) и число таких больных будет неуклонно увеличиваться [7, 8]
- ✓ Однолетняя смертность больных с клинически выраженной СН достигает 26–29 %, то есть за один год в РФ умирает от 880 до 986 тысяч больных СН [9].

Формулировка, данная в Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ХСН, определяет СН как *«патофизиологический синдром, при котором в результате того или иного заболевания сердечно–сосудистой системы происходит снижение насосной функции, что приводит к дисбалансу между гемодинамической потребностью организма и возможностями сердца»*. Современная нейрогуморальная модель патогенеза доказала, что развитие ХСН происходит **по единым патофизиологическим законам вне зависимости от этиологии повреждения**. С клинической точки зрения это дает «формальные» основания обозначить ХСН не только как сложный симптомокомплекс, осложняющий течение того или иного заболевания сердечно–сосудистой системы, но и как самостоятельную нозологическую форму.

Таким образом, с современных клинических позиций ХСН представляет собой *заболевание с комплексом характерных симптомов (одышка, утомляемость и снижение физической активности, отеки и др.), которые связаны с неадекватной перфузией органов и тканей в покое или при нагрузке и часто с задержкой жидкости в организме*. Первопричиной является ухудшение способности сердца к наполнению или опорожнению, обусловленное повреждением миокарда, а также дисбалансом вазоконстрикторных и вазодилатирующих нейрогуморальных систем.

ЭТИОЛОГИЯ

Основные причины развития хронической левожелудочковой недостаточности

- ✓ **Миокардиальная систолическая недостаточность**
 - перенесенный ИМ;
 - артериальная гипертензия;
 - дилатационная миокардиопатия;
 - вирусный миокардит;
 - болезнь Шагаса;
 - алкогольная кардиомиопатия - наиболее частые причины сердечной недостаточности данного типа
- ✓ **Миокардиальная диастолическая недостаточность**
 - артериальная гипертензия;
- ✓ **Заболевания клапанов**
 - стеноз и недостаточность АК
- ✓ **Заболевания перикарда**
 - перикардиальная констрикция или выпот;
 - тампонада сердца
- ✓ **Эндокардиальные заболевания**
 - Эндокардиальный или эндомиокардиальный фиброз и его вариант - болезнь Леффлера (рестриктивная кардиомиопатия)
- ✓ **Врожденные заболевания (пороки) сердца**
- ✓ **Метаболические заболевания сердца**

- заболевания щитовидной железы;
- дефицит тиамина (бери-бери);
- избыток железа (гемохроматоз и гемосидероз).

Основные причины развития хронической правожелудочковой недостаточности

- ✓ Стеноз митрального клапана с последующим развитием легочной гипертензии
- ✓ Развитие *cor pulmonale* в результате хронической обструктивной патологии легких, торакально-диафрагмальных поражений
- ✓ Стеноз клапана легочной артерии
- ✓ Развитие легочной гипертензии в связи с другой патологией
 - при врожденных пороках сердца;
 - первичная легочная гипертензия;
 - при системных васкулитах.
- ✓ Недостаточность трехстворчатого клапана
- ✓ Стеноз трехстворчатого клапана
- ✓ Инфаркт правого желудочка
- ✓ Хроническая левожелудочковая недостаточность в связи с клапанной патологией либо ишемической болезнью сердца
- ✓ Аритмогенная дисплазия правого желудочка

ПАТОГЕНЕЗ

В последнее десятилетие концептуальная модель патогенеза ХСН претерпела значительные изменения. Внимание кардиологов мира переместилось с гемодинамической теории на новую - нейроэндокринную. Согласно этой модели, *активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатической нервной системы - одно из кардинальных патофизиологических нарушений у больных с сердечной недостаточностью*. В настоящее время ХСН рассматривается как синдром, развивающийся в результате различных патологических изменений сердца, нарушений нейроэндокринной регуляции и представляющий собой комплекс циркуляторных реакций вследствие систолической или диастолической кардиальной дисфункции.

После заболевания сердечно-сосудистой системы может пройти достаточно большой период времени (например, при артериальной гипертонии, хронической форме ИБС, ДКМП, после перенесенного миокардита или формирования порока сердца) до снижения сердечного выброса (СВ). Хотя при остром крупноочаговом инфаркте миокарда время между возникновением заболевания, снижением выброса и появлением симптомов острой сердечной недостаточности может исчисляться часами и даже минутами. Но в любом случае уже на самой ранней стадии включаются компенсаторные механизмы для сохранения нормального сердечного выброса. С точки зрения современной теории, основную роль в активизации компенсаторных механизмов (тахикардия, механизм Франка–Старлинга, констрикция периферических сосудов) играет гиперактивация локальных или тканевых нейрогормонов. В основном это симпатико-адреналовая система (САС) и ее эффекторы – норадреналин (НА) и адреналин и ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) и ее эффекторы – ангиотензин II (А II) и альдостерон (АЛД), а также система натрийуретических факторов. При этом «запущенный» механизм гиперактивации нейрогормонов является необратимым физиологическим процессом. Со временем кратковременная компенсаторная активация тканевых нейрогормональных систем переходит в свою противоположность – хроническую гиперактивацию. Хроническая гиперактивация тканевых нейрогормонов сопровождается развитием и прогрессированием систолической и диастолической дисфункции ЛЖ (ремоделирование). Постепенно снижается СВ, но классических проявлений ХСН в этот период времени выявить, как правило, не удается.

У больных имеются симптомы самых ранних стадий ХСН, которые выявляются лишь при применении специальных нагрузочных тестов. Эти факты были выявлены и подробно описаны Н.М. Мухарлямовым, Л.И. Ольбинской и соавт.

В дальнейшем развитие симптомов ХСН (задержки натрия и избыточного количества жидкости) происходит по классическому пути. После снижения насосной функции сердца происходит вовлечение в патологический процесс других органов и систем, прежде всего почек, что поддерживается активацией циркулирующих нейрогормонов (в основном НА, А-II, АДД). Хроническая гиперактивация циркулирующих нейрогормональных систем сопровождается развитием клинических симптомов ХСН по одному или обоим кругам.

КЛАССИФИКАЦИЯ

сердечной недостаточности дается в зависимости от ряда критериев.

1. По скорости течения процесса.

На основании данного критерия различают три формы недостаточности сердца:

- ✓ острую, которая протекает на протяжении нескольких часов;
- ✓ которая длится несколько дней, причём в этих обоих случаях происходит подострую прогрессирующее ослабление сократительной силы сердца;
- ✓ хроническую, которая длится годами и характеризуется наступлением периодов либо полного исчезновения, либо значительного смягчения симптомов слабости сердца.

2. По изменению величины минутного объема.

Подавляющее большинство случаев сердечной недостаточности протекает с уменьшением величины минутного объема сердца. Однако в случае гиперволемии (когда увеличен объем циркулирующей в сосудистой системе жидкости) или при резкой тахикардии (когда частота сердечных сокращений настолько велика, что это приводит к возрастанию количества крови, выбрасываемого в одну минуту, даже несмотря на снижение ударного объема) минутный объем сердца может быть увеличен. Так бывает, например, при тиреотоксикозе, В12-витаминной недостаточности или некоторых других патологических состояниях. Однако формы недостаточности сердца, протекающие на фоне увеличенного минутного объема, очень редки.

3. По степени вовлечения в процесс отделов сердца.

По этой классификации различают левожелудочковую, правожелудочковую и тотальную недостаточность сердца. Левожелудочковая сердечная недостаточность характеризуется повышением давления в сосудах малого круга кровообращения и может привести к развитию отека легкого. Правожелудочковая форма ведет к застою в венах большого круга кровообращения и расстройству функции внутренних органов. Тотальная форма по своим проявлениям комбинированна и сочетает и те и другие симптомы. Если к длительно текущей левожелудочковой форме недостаточности сердца присоединяются явления правожелудочковой недостаточности, то это свидетельствует о переходе заболевания в прогностически неблагоприятную стадию.

4. По этиологии и патогенезу.

В данной классификации различают три формы недостаточности сердца:

А. Перегрузочная форма. В этом случае миокард не справляется с резко возрастающей нагрузкой на сердце, например, при быстром нарастании артериального давления в начальную стадию гипертонической болезни, при клапанных пороках сердца, артерио-венозных шунтах и т. д. В этой форме недостаточности сердца различают еще две: при перегрузке повышенным сопротивлением, например при сосудистом спазме, сужении восходящей аорты и т. д., и при

перегрузке повышенным объемом притекающей крови, например при некоторых клапанных пороках, артерио-венозных шунтах и т. д. Надо сказать, что левый и правый желудочки сердца поразному чувствительны к двум этим формам перегрузки. Это обусловлено следующим. В среднем можно принять, что правый желудочек по своей массе примерно в 3,5 раза меньше, чем левый. Однако оба желудочка в единицу времени перекачивают одинаковый объем крови, т. е. минутный объем правого и левого сердца одинаков, иначе бы в кровотоке создался разрыв и нормальное кровообращение стало бы невозможным. Следовательно, и левый, и в 3,5 раза меньший по массе правый желудочек перекачивают за минуту один и тот же объем крови. Это означает, что в норме на единицу массы правого желудочка приходится в 3,5 раза большая нагрузка. Таким образом, к объемным перегрузкам правый желудочек сердца более тренирован, чем левый. Давление крови в аорте примерно в 4-6 раз превышает давление крови в легочной артерии. Значит, на единицу массы и в левом и в правом желудочке приходится в норме примерно одинаковая нагрузка давлением. Т. е. к перегрузке давлением оба желудочка тренированы в норме одинаково. Следовательно, и на такую перегрузку они будут одинаково реагировать. В целом же правый желудочек вообще более “привычен” к нагрузкам, нежели левый. Именно поэтому присоединение правожелудочковой недостаточности к левожелудочковой является весьма неблагоприятным прогностическим признаком.

Б. Миокардиальная форма. Она возникает в том случае, когда нагрузка объемом или давлением на сердце остается такой же, как и в норме, но миокард поврежден и не может справиться даже с обычной нагрузкой (например, при инфаркте миокарда, миокардитах, кардиосклерозе и т. д.).

В. Смешанная форма. В этом случае и миокард поврежден, и нагрузка на него возрастает (например, на заключительной стадии гипертонической болезни, при инфаркте папиллярной мышцы и т. д.).

Механизмы развития сердечной недостаточности. Если миокард не справляется с падающей на него нагрузкой (в случаях острой, подострой сердечной недостаточности или в период обострения хронического процесса) или же снижается резервная сила сердечной мышцы, нарушается биоэнергетика сердца. В сердечной мышце протекают три типа биоэнергетических процессов: выработка, накопление и трата энергии.

С точки зрения эффективности образования энергии гликолиз наименее выгоден. Достаточно сказать, что из одной молекулы глюкозы в анаэробных условиях ресинтезируются всего две молекулы АТФ, тогда как в цикле Кребса из двух молекул пирувата - 24 молекулы АТФ. Однако это не означает, что в нормальном состоянии гликолиз совершенно не реализуется. Подавленный в условиях достаточной оксигенации сердца, он активируется в условиях тотальной и очаговой гипоксии, является единственным источником энергии ишемизированных кардиомиоцитов. Прежде всего отметим, что сердце жадно поглощает кислород. При этом в аэробных условиях одна молекула глюкозы обеспечивает ресинтез 38 молекул АТФ, а одна молекула пальмитиновой кислоты - 138 молекул АТФ. Основная часть поглощенного сердцем кислорода приходится на долю жирных кислот, превалирование которых в обеспечении энергией сердца связано также со способностью ингибировать окисление глюкозы. Свободные жирные кислоты являются основным источником энергии сердца.

В отличие от глюкозы транспорт свободных жирных кислот в клетку не включает в себя никаких стадий, чувствительных к действию гормонов (например, инсулина), и осуществляется оперативно. Со свободными жирными кислотами за поглощаемый миокардом кислород

“борется” лактат. При значительной физической нагрузке до 60 % всего поглощаемого сердцем кислорода расходуется на утилизацию лактата, который в этих условиях ингибирует метаболизм свободных жирных кислот и становится одним из основных источников энергии (в покое энергетический вклад лактата в общую биоэнергетику сердца не превышает 10 %). При нагрузке и в условиях гипоксии при участии инсулина повышается скорость поглощения глюкозы миокардиальными клетками. Скорость гликолиза возрастает также в связи с тем, что вместо поглощения лактата миокардом наблюдается его выход из кардиомиоцитов. Эти реакции в определенной степени позволяют компенсировать энергетический дефицит при недостатке кислорода в сердце. Метаболизм глюкозы тесно связан с гликогеном, физиологическая роль которого в работе сердца не вполне выяснена. Считается, что гликоген не является резервом углеводного обмена миокарда. При повышении нагрузки содержание гликогена в сердце нарастает и снижается при ее уменьшении. Поглощаемая из крови глюкоза и гликоген сердца являются источником субстрата для гликолиза при умеренной ишемии. При глубокой ишемии продукты гликолиза ингибируют фосфофруктокиназу (ФФК) и глицероальдегид-3-фосфатдегидрогеназу (ГАФДГ), вследствие чего дефицит энергии еще более усиливается. Ингибирование метаболизма свободных жирных кислот в сердце при гипоксии и повышении уровня лактата приводит к их накоплению. В этих условиях свободные жирные кислоты могут оказать прямое токсическое действие на кардиомиоциты и усугубить степень повреждения сердечной мышцы.

Накопление энергии происходит в процессе фосфорилирования, когда аэробным (окислительное фосфорилирование) или анаэробным (гликолиз) путем образуются макроэргические фосфорные соединения (АТФ и КФ), в их макроэргических фосфорных связях накапливается энергия. И, наконец, ее высвобождение происходит в результате перехода энергии АТФ и КФ в энергию актомиозина, а последний, меняя свое физико-химическое состояние, осуществляет сократительный акт. Нарушение биоэнергетики сердечной мышцы на любом из этих трех этапов и ведет к развитию недостаточности сердца. Что касается нарушения использования энергии, то здесь может играть роль целый ряд факторов.

1. Данные морфологического исследования сердец людей, погибших от сердечной недостаточности, и результаты экспериментов показывают, что на фоне длительно существующей декомпенсации сердечной деятельности в миокардиоцитах происходят определенные изменения саркоплазматического ретикулума (СПР): в частности, резкое утолщение мембран канальцев этой сети. Возможно, это происходит в результате длительного сдавливания канальцев СПР гипертрофированными миофибриллами. Повреждение мембран СПР ведет к нарушению сопряжения процессов возбуждения и сокращения, что может вызвать ослабление сократительной функции сердца.

2. В процессе развития хронической сердечной недостаточности в миокарде возникает так называемый “комплекс изнашивания гипертрофированного сердца”, заключающийся в развитии в миокарде большого количества соединительной ткани, потере миофибриллами эластичности и других изменениях, ведущих к нарушению сократительной функции сердечной мышцы. Основной причиной развития этого “комплекса изнашивания” является то, что в процессе развития гипертрофии рост митохондрий отстает от роста миофибрилл, часть миокардиальной ткани становится энергетически необеспеченной, в результате чего сократительные элементы гибнут и замещаются соединительной тканью. Но функционирующие мышечные волокна меняют ряд своих свойств и не могут нормально осуществлять процессы трансформации энергии АТФ в энергию актомиозина.

3. Как показали многочисленные биохимические исследования, в декомпенсированном миокарде увеличивается содержание катехоламинов. В крови повышается уровень циркулирующих катехоламинов, но на конечной стадии сердечной недостаточности происходит уменьшение бета-адренергических рецепторов в миокарде.

Течение сердечной недостаточности зависит от интенсивности перегрузки кардиальных элементов. Если она чрезвычайна, то вся энергия, вырабатываемая в гиперфункционирующих митохондриях, идет на обеспечение сократительной функции, а на пластические процессы, в частности на воспроизведение митохондрий, энергии не остается. Разрушающиеся в процессе гиперфункции митохондрий не восстанавливаются, и возникает энергетическое истощение миокарда. Недостаток энергии приводит к ослаблению сократительных свойств миофибрилл, ослаблению миокарда в целом, бурному прогрессированию сердечной недостаточности и гибели сердца.

Основные проявления недостаточности сердца. В процессе развития сердечной недостаточности возникает ряд изменений в деятельности сердца, которые важны как для диагностики, так и для понимания механизмов развития декомпенсации сердечной деятельности.

Повышение конечного диастолического давления в полости желудочков. В норме после каждой систолы не происходит полного опорожнения полостей сердца. Объем крови, остающейся в полостях желудочков сердца после систолы, носит название **конечного диастолического объема**. В условиях сердечной недостаточности, когда происходит ослабление сократительной функции миокарда, этот объем увеличивается. Вследствие увеличения остаточного систолического объема крови происходит повышение давления в полостях желудочков сердца во время диастолы. Это повышение внутриполостного диастолического давления, с одной стороны, может несколько улучшить васкуляризацию миокарда, поскольку при возрастании давления в полостях желудочков кровь по системе сосудов Вьесенна-Тезезия может начать поступать ретроградно, т. е. из полости сердца в коронарные сосуды, что в условиях, например, коронарокардиосклероза является, несомненно, саногенетическим фактором. С другой стороны, повышение внутривентрикулярного диастолического давления увеличивает нагрузку на миокард. Не превышая в норме 5-10 мм рт. ст., конечное диастолическое давление при недостаточности левого желудочка повышается до 20-30 мм рт. ст., а при недостаточности правого - до 30-40 мм рт. ст.

Дилатация сердца. Расширение полостей сердца может иметь различное прогностическое и патогенетическое значение в зависимости от того, при какой форме сердечной недостаточности и на какой ее стадии возник этот симптом. Если дилатация полостей сердца развивается на ранних стадиях перегрузочной формы недостаточности сердца, то она носит саногенетический характер. В этом случае миокард не изменен и подчиняется закону Франка-Старлинга, согласно которому увеличение растяжения миокарда в диастоле ведет к усилению его сокращения во время систолы. Благодаря этому дилатированное сердце получает возможность справляться с повышенной нагрузкой. Если дилатация возникает при миокардиальной или смешанной форме недостаточности сердца, она является неблагоприятным прогностическим признаком, свидетельствующим о значительном ослаблении сократительной способности сердечной мышцы.

Изменение минутного объема сердца. Долгое время считалось, что недостаточность сердца сопровождается обязательным уменьшением минутного объема сердца. Однако клинические наблюдения последних лет показали, что существуют формы недостаточности

сердца, протекающие с увеличением минутного объема. Кроме того, известно, что во многих случаях недостаточность сердца, приведшая к застойной недостаточности кровообращения, протекает с высоким минутным объемом, который является плохим прогностическим признаком.

Повышение давления в венах. Характерным проявлением сердечной недостаточности является повышение давления в этой части кровеносной системы, по которой кровь протекает к декомпенсированному отделу сердца. Так, например, если в результате инфаркта миокарда или ревматического поражения левого желудочка развилась левожелудочковая недостаточность, то возникает повышение давления в левом предсердии и в венах малого круга кровообращения, а это может в конечных стадиях процесса реализоваться отеком легких. При правожелудочковой недостаточности повышается давление в венах большого круга кровообращения.

Отеки. Механизм развития сердечного отека согласно современным представлениям заключается в следующем. Ослабление силы сердечных сокращений ведет к уменьшению минутного объема крови, т. е. сердечного выброса, что включает четыре механизма.

1. Происходит уменьшение интенсивности кровотока в почках, в результате чего клетки юкстагломерулярного аппарата начинают вырабатывать повышенное количество ренина. Последний через сложную систему метаболических реакций активирует секрецию альдостерона надпочечниками, что, в свою очередь, приводит к усилению реабсорбции натрия в почечных канальцах. Следует подчеркнуть, что избыточная секреция альдостерона сама по себе не может вызвать длительную задержку натрия в организме, так как через несколько дней почки “ускользают” от его действия. Именно поэтому заболевание, носящее название “первичный альдостеронизм” (при гиперфункции коркового слоя надпочечников), выраженными отеками не сопровождается. Однако избыточная секреция альдостерона при сердечной недостаточности является “пусковым механизмом” задержки натрия, которая усиливается вторым механизмом.

2. Уменьшение сердечного выброса ведет к возбуждению волюмрецепторов крупных кровеносных сосудов, в результате чего происходит сужение почечных артерий, причем суживаются сосуды только коркового вещества почек, а сосуды мозгового вещества не спазмируются. В результате этого в почках происходит “сброс” крови в медуллярные нефроны, канальцы которых гораздо длиннее, чем в нефронах коркового вещества. Поэтому при таком распределении почечного кровотока возрастает реабсорбция, в том числе и реабсорбция натрия, а на фоне избыточной секреции альдостерона она усиливается.

Таким образом, сочетание первых двух механизмов вызывает значительную и длительную задержку натрия в организме. Задержка натрия приводит к возникновению внеклеточной гиперосмии, вследствие чего возбуждаются осморецепторы тканей и рефлекторно усиливается секреция антидиуретического гормона, который увеличивает реабсорбцию воды в почках, что и способствует ее задержке в организме и развитию отека.

3. В результате уменьшения минутного объема крови возникает циркуляторная гипоксия, т. е. кислородное голодание тканей, связанное с нарушением циркуляции крови в сосудистой системе. В результате циркуляторной гипоксии повышается проницаемость капиллярных стенок и поступающая в ткани плазма усиливает отек.

4. В случаях, когда сердце выбрасывает в артерии меньше крови, чем к нему притекает по венам, повышается венозное давление, развивается венозная гипертензия. Это приводит к нарушению оттока лимфы от тканей, усилению фильтрации воды из сосудов и, наконец, становится причиной застоя крови в печени. В “застойной” печени снижается синтез

альбуминов, в результате чего возникает гипоонкия плазмы. Вследствие этого онкотическое давление в тканях становится выше, чем в сосудистом русле, и вода из сосудов начинает усиленно фильтроваться в ткани.

Таким образом, в развитии сердечного отека играют роль осмотический, мембранный, гидродинамический, лимфатический и онкотический факторы.

“ЛЕГОЧНОЕ СЕРДЦЕ”.

Этот термин является синонимом сердечно-легочной недостаточности. Патологический процесс заключается в резком возрастании сопротивления сердечному выбросу в сосудах малого круга кровообращения и развитии вследствие этого декомпенсации деятельности правого желудочка сердца.

Различают **острую и хроническую сердечно-легочную недостаточность**. **Острое “легочное сердце”** развивается в результате быстрого возрастания сопротивления в малом круге кровообращения (при массивной эмболии его сосудов мелкими эмболами, массивном тромбозе). **Хроническая сердечно-легочная недостаточность**, составляющая, по данным некоторых авторов, 15-20 % случаев всех сердечных заболеваний, возникает при постепенном возрастании сопротивления в малом круге: при хронических воспалительных заболеваниях легких, пневмосклерозе, эмфиземе легких, первичной артериальной гипертензии малого круга кровообращения и т. д.

При остром “легочном сердце” на первый план выступают симптомы острой перегрузки правого желудочка и относительной коронарной недостаточности этого отдела сердца. При хронической сердечно-легочной недостаточности наблюдается прогрессивно нарастающая декомпенсация сердечной деятельности по правожелудочковому типу. Прогноз процесса крайне неблагоприятный.

Сердечная недостаточность при поражении клапанов сердца.

В обеспечении адекватной насосной функции сердца большую роль играет его клапанный аппарат, обеспечивающий однонаправленный ток крови. Во время диастолы венозный возврат крови к сердцу приводит к наполнению предсердий, к их растяжению, завершающемуся предсердной систолой. Митральный и трикуспидальный клапаны открыты только в этот период, так же как и клапаны аорты и легочной артерии, размыкающие свои створки только во время систолы желудочков.

В случаях поражения клапанного аппарата расстраивается насосная функция сердца, что приводит к существенным нарушениям общей и внутрисердечной гемодинамики, а также к сердечной недостаточности. Наиболее часто встречаются **приобретенные поражения митрального клапана** при ревматических и септических заболеваниях. При митральном стенозе атриовентрикулярное отверстие часто сужается более чем вдвое. Это приводит к скоплению крови в полости левого предсердия, его растяжению и в дальнейшем к развитию венозного застоя в сосудах малого круга кровообращения. В ответ развивается компенсаторный спазм легочных артерий. Эта защитная реакция, направленная на приведение в соответствие притока и оттока крови в малом круге кровообращения, становится основой патогенеза развития сердечной недостаточности при данном виде патологии, так как гемодинамическая перегрузка формирует гипертрофию правого желудочка. При митральном стенозе снижается наполнение кривью левого желудочка и уменьшается ударный выброс.

При недостаточности митрального клапана во время желудочковой систолы ток крови направлен как в аорту, так и ретроградно - в левое предсердие. Это приводит к уменьшению ударного выброса крови в большой круг кровообращения. В этих условиях левое предсердие

растягивается, а левый желудочек гипертрофируется, так как его повышенная работа направлена на компенсацию сниженного объемного тока крови. Увеличение левых отделов сердца способствует растяжению клапанного кольца и тем самым дальнейшему прогрессированию недостаточности. Повышение давления в левом предсердии приводит к развитию венозного застоя в малом круге кровообращения и компенсаторной гипертонии в системе легочной артерии. Появление этой гемодинамической нагрузки вызывает развитие гипертрофии правого желудочка. Сердечная недостаточность при данной патологии формируется как исход гипертрофии в первую очередь левого желудочка, а затем и правого.

Недостаточность полулунных клапанов аорты приводит к диастолической перегрузке желудочка за счет возврата части крови из аорты. Гипертрофия и дилатация левого желудочка в конечном счете обуславливают развитие сердечной недостаточности. Гипертрофия левого желудочка при аортальном стенозе обусловлена его гемодинамической перегрузкой. Патология аортальных клапанов прогрессирует медленно за счет высоких компенсаторных возможностей левого желудочка. В исходе заболевания левожелудочковая недостаточность осложняется правожелудочковой, что связано с присоединяющимся венозным застоем в малом круге кровообращения.

Недостаточность или стеноз клапанного аппарата правых отделов сердца (трехстворчатый клапан, клапаны легочной артерии) встречается значительно реже, чем левых, сочетается с ними и часто связана с повреждением желудочка различной этиологии (ревматический процесс, легочное сердце, левожелудочковая недостаточность). Нарушения гемодинамики и механизмы развития сердечной недостаточности в этих случаях протекают с теми же закономерностями, что и при поражении клапанного аппарата левых отделов сердца, проявляясь преимущественно застойными явлениями в большом круге кровообращения. Сердечная недостаточность при поражении клапанного аппарата развивается как исход гипертрофии миокарда и его поражения при основном заболевании (приобретенные пороки).

Радикальное лечение пороков сердца может быть осуществлено только с применением оперативной техники (замена клапанов протезом, вальвулопластика, аннулопластика, коррекция врожденных дефектов и т. д.).

Нью-Йоркская классификация функционального состояния кардиологического профиля (основана на субъективных критериях)

Функциональный класс	Характер изменений
I	Больные с сердечной патологией, которая не ограничивает их физическую активность. Обычная физическая нагрузка не вызывает чрезмерной усталости, сердцебиение, одышки или же приступа стенокардии
II	Больные с сердечной патологией, которая приводит к некоторому ограничению физической активности. В покое их самочувствие хорошее. Обычная физическая нагрузка вызывает чрезмерную усталость, сердцебиение, одышку или же приступ стенокардии.
III	Больные с сердечной патологией, которая существенно ограничивает их физическую активность. В покое самочувствие их хорошее. Небольшая физическая нагрузка вызывает чрезмерную усталость, сердцебиение, одышку или приступ стенокардии.

IV	Больные с сердечной патологией, которые не переносят никакой физической нагрузки без ухудшения самочувствия. Субъективные проявления сердечной недостаточности или ангинозный синдром могут возникать даже в покое. Любая физическая нагрузка приводит к ухудшению самочувствия.
-----------	--

Классификация ХСН (см. также приложение 1 и разъяснения по терминам в классификации), предложенная ОССН и утвержденная Российским съездом кардиологов в 2003 году предусматривает объединение существующей по настоящее время классификации стадий ХСН Стражеско–Василенко и ФК NYHA.

Определение уровня натрий–уретических пептидов

В настоящее время полностью доказана тесная связь между тяжестью сердечной дисфункции (прежде всего, ЛЖ) и содержанием натрий–уретических пептидов (НУП) в плазме, что позволяет рекомендовать определение концентрации этих пептидов в качестве «лабораторного теста» ХСН. В настоящее время наиболее полно охарактеризованы N–концевой предсердный натрий–уретический пептид (ПНП), мозговой натрий–уретический пептид (МНУП или BNP) и его предшественник, N–концевой МНУП (NT–pro BNP).

Определение НУП (МНУП, NT–pro BNP) позволяет:

- ✓ проводить эффективный скрининг среди ранее нелеченных больных, подозрительных в плане наличия дисфункции ЛЖ
- ✓ проводить дифференциальную диагностику сложных форм ХСН (диастолической, асимптоматической)
- ✓ точно оценивать выраженность ЛЖ дисфункции
- ✓ определять показания к терапии ХСН и оценивать ее эффективность
- ✓ оценивать долгосрочный прогноз ХСН

Наиболее оправданным с клинической точки зрения представляется использование этого теста не столько для подтверждения, сколько для исключения диагноза сердечной недостаточности, поскольку тест обладает исключительно высокой отрицательной прогностической ценностью: низкий уровень НУП имеет отрицательное предсказуемое значение >90%: т.е. при нормальном уровне НУП вероятность ХСН у нелеченных больных близка к «0». Известно, что «нормальный» уровень НУП зависит от возраста, пола обследуемого, методики измерения и т.д. и в Европейской популяции составляет 0,5–30 pg/ml. Для учреждений первичной медицинской помощи и поликлиник первым диагностическим шагом при подозрении на сердечную недостаточность уже сейчас можно рассматривать определение содержания НУП, и только в случае обнаружения повышенного их содержания (для МНУП>100 pg/ml; для NT–pro BNP>125 pg/ml) пациент должен пройти ЭхоКГ или любое другое исследование по оценке функции сердца. При содержании пептидов менее указанной величины следует рассмотреть другие причины одышки. Следует помнить, что уровень НУП может быть повышен и при ряде других сердечно–сосудистых патологий (гипертрофии ЛЖ, поражении клапанов сердца, ишемии миокарда, артериальной гипертензии, тромбоэмболии лёгочной артерии).

Подходы к лечению хронической недостаточности кровообращения.

Главная идея современной тактики лечения больного с ХСН – это попытка начать терапию как можно раньше, на самых начальных стадиях болезни, чтобы достичь максимально возможного

успеха и предотвратить прогрессирование процесса. Идеальный итог терапии – вернуть пациента к нормальной жизни, обеспечивая ее высокое качество.

Исходя из изложенного, целями при лечении ХСН являются:

- ✓ Устранение симптомов заболевания – одышки, сердцебиения, повышенной утомляемости и задержки жидкости в организме.
- ✓ Защита органов-мишеней (сердце, почки, мозг, сосуды, мускулатура) от поражения.
- ✓ Улучшение «качества жизни».
- ✓ Уменьшение числа госпитализаций.
- ✓ Улучшение прогноза (продление жизни).

Диета больных при ХСН должна быть калорийной, легко усвояемой и, самое главное, содержать малое количество соли. Это крайне важно и намного эффективнее, чем ограничение приема жидкости. Больной должен принимать не менее 750 мл жидкости при любой стадии ХСН. Ограничение соли имеет 3 уровня:

1-й – ограничение продуктов, содержащих большое количество соли, суточное потребление хлорида натрия менее 3 г/сут (при I ФК ХСН);

2-й – плюс не подсаливание пищи и использование при ее приготовлении соли с низким содержанием натрия, суточное потребление хлорида натрия 1,2–1,8 г/сут (II – III ФК ХСН);

3-й – плюс приготовление пищи без соли, суточное потребление хлорида натрия менее 1 г/сут (IV ФК).

Ограничение соли, а не воды – главный принцип оптимальной диеты больного с ХСН. Более того, если пациент с ХСН жалуется на постоянную жажду, то причиной этого может быть альдостеронемия или нарушение осмолярности плазмы, что приводит к избыточной продукции антидиуретического гормона. В таких случаях кроме назначения альдактона приходится временно разрешать пациенту прием жидкости и идти на внутривенное введение электролитных растворов (оптимально панангина в дозах 60–120 мл внутривенно капельно).

Физическая реабилитация пациентов занимает важное место в комплексном лечении больных с ХСН. Подразумевается ходьба, или тредмил, или велотренинг 5 раз в неделю по 20–30 мин. при достижении 80 % от максимальной частоты сердечных сокращений (ЧСС) или при достижении 50–70 % от максимального потребления кислорода. Продолжительность такого курса тренировок в контролируемых исследованиях достигала 1 года, хотя в практике возможно и более длительное применение. При проведении длительных тренировок может снижаться активность нейрогормонов и восстанавливаться чувствительность к медикаментозной терапии.

Это главное отличие от принципов, провозглашавшихся еще 10 лет назад. Резкое ограничение нагрузок оправдано лишь в период развития левожелудочковой недостаточности. Вне острой ситуации отсутствие нагрузок ведет к структурным изменениям скелетных мышц, которые сами по себе изменены при ХСН, синдрому детренированности и в дальнейшем – к неспособности выполнять физическую активность. А умеренные физические тренировки (конечно, на фоне терапии) позволяют снизить уровень нейрогормонов, повысить чувствительность к медикаментозному лечению и переносимость нагрузок, а следовательно, и эмоциональный тонус, и «качество жизни».

Медикаментозная терапия подразумевает 2 основных принципа: инотропную стимуляцию сердца и разгрузку сердечной деятельности. Из положительных инотропных средств для длительного лечения ХСН применяют сердечные гликозиды. Разгрузка сердца может быть разделена на 4 вида – объемная (применяются диуретики), гемодинамическая (вазодилататоры и/или дигидроперидины длительного действия), нейрогуморальная

(ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов к А II (АРА II), антагонисты АДД) и миокардиальная – (блокаторы α -адренорецепторов).

Более 200 лет, после внедрения сердечных гликозидов (1775 г.) и до начала 90-х гг. XX в., главным принципом лечения ХСН считалась стимуляция сердца. Ставился знак равенства между плохой работой сердца и признаками ХСН, что получило название кардиальной модели ХСН. С 50-х гг. разрабатывалась кардиоренальная модель ХСН, предполагавшая ведущую роль почек и избыточной задержки жидкости в развитии и прогрессировании ХСН. Ключом к успешному лечению считали мочегонные средства. С 70-х гг. господствовала гемодинамическая теория ХСН, в которой главенствующая роль отводилась нарушениям периферического кровообращения и оптимальными средствами терапии объявлялись периферические вазодилататоры, расширяющие артериолы и венулы и опосредованно снижающие нагрузку на сердце. В 80 гг ведущей стала нейрогуморальная теория патогенеза ХСН, приведшая к началу 90-х гг. к формированию концепции «кардиомиопатии перегрузки». Было доказано, что активация не только циркулирующих, но и тканевых нейрогормонов при ХСН приводит к специфическим изменениям в органах и системах организма, в том числе и в сердце, независимо от характера заболевания, приведшего к декомпенсации. Для лечения стали применять препараты, блокирующие активность нейрогормонов, даже, несмотря на то, что такие средства могут снижать сократимость миокарда. То, что казалось невозможным на протяжении более 200 лет, стало реальностью. В лечении ХСН начали использовать препараты, обладающие отрицательным инотропным эффектом, ИАПФ и особенно β -адреноблокаторы.

- ✓ до 50-х гг.– сердечные гликозиды;
- ✓ 50 – 60-е гг.– плюс мочегонные средства (два препарата);
- ✓ 70-е гг.– плюс вазодилататоры (три препарата);
- ✓ 80-е гг.– плюс ИАПФ (четыре препарата), затем минус вазодилататоры (возврат к трем препаратам);
- ✓ 90-е гг.– плюс β -блокаторы (четыре препарата).

Продолжающиеся исследования должны принести новые знания и, возможно, новые основные препараты для лечения ХСН. При неэффективной медикаментозной терапии показано хирургическое лечение, предполагающее применение искусственного ЛЖ или пересадку сердца.

Принципы медикаментозной терапии любого заболевания и ХСН, в частности, в 90-е гг. строятся на основе «медицины доказательств». Иными словами, только те препараты, эффективность (в том числе и по влиянию на прогноз больных) и безопасность которых доказаны в длительных многоцентровых двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, могут быть рекомендованы к широкому клиническому применению. На основании имеющихся в настоящее время сведений и формируются современные принципы медикаментозной терапии ХСН.

Все лекарственные средства для лечения ХСН можно разделить **на 3 категории:**

1. Основные, эффект которых доказан, не вызывает сомнений и которые рекомендованы во всем мире:

- ✓ ИАПФ – всем больным с ХСН вне зависимости от этиологии, стадии процесса и типа декомпенсации;
- ✓ диуретики – всем больным при клинических симптомах ХСН, связанных с избыточной задержкой натрия и воды в организме;
- ✓ сердечные гликозиды – в малых дозах и с осторожностью при синусовом ритме,

- хотя при мерцательной аритмии они остаются средством выбора;
- ✓ β-адреноблокаторы – «сверху» (дополнительно) на ИАПФ.

Как видно, к основным средствам лечения ХСН относятся лишь 4 класса лекарственных средств. В литературе имеется единственное исследование о возможности улучшения прогноза больных при применении комбинации вазодилататоров [нитратов (изосорбида динитрат) вместе с гидралазином (апрессином)], однако эти результаты никогда не были подтверждены, а побочные реакции подобного лечения (тахикардия, гипотония, головная боль) столь выражены, что в «эру» ИАПФ рекомендовать подобный метод лечения нецелесообразно. В 1997 г. в Европейских рекомендациях указывалось, что такая комбинация может быть правомочной заменой ИАПФ при их непереносимости. Однако в 1999 г. обоснованной заменой при плохой переносимости ИАПФ выглядят другие нейрогормональные модуляторы – АРА II.

2. Дополнительные, эффективность и безопасность которых показана в крупных исследованиях, но требует уточнения:

- ✓ антагонисты рецепторов к АДД (альдактон), применяемые вместе с ИАПФ больным с выраженной ХСН;
- ✓ АРА II (лосартан и другие), используемые у больных, плохо переносящих ИАПФ;
- ✓ блокаторы медленных кальциевых каналов (амлодипин), применяемые «сверху» на ИАПФ при клапанной регургитации и ишемической этиологии ХСН.

Некоторые авторы относят к этой группе препаратов амиодарон, выделяя его из ряда других антиаритмических средств, так как специальные исследования с амиодароном показали его способность, по крайней мере, не ухудшать прогноз больных с ХСН. Однако нам представлялось логичным рассмотреть все плюсы и минусы антиаритмической терапии при ХСН в одном разделе.

3. Вспомогательные, эффект которых и влияние на прогноз больных с ХСН не известны (не доказаны), но их применение диктуется определенными клиническими ситуациями:

- ✓ периферические вазодилататоры – (нитраты) при сопутствующей стенокардии;
- ✓ антиаритмические средства – при опасных для жизни желудочковых аритмиях;
- ✓ аспирин – у больных после перенесенного ОИМ;
- ✓ кортикостероиды – при упорной гипотонии;
- ✓ негликозидные инотропные стимуляторы – при обострении ХСН, протекающем с упорной гипотонией;
- ✓ непрямые антикоагулянты – при дилатации сердца, внутрисердечных тромбозах, мерцательной аритмии и после операций на клапанах сердца;
- ✓ статины – при гипер- и дислиппротеидемиях.

Механизм действия

Впервые появившиеся в клинической практике в середине 70-х гг. ИАПФ (первым был каптоприл) остаются самым большим достижением в лечении сердечно-сосудистых заболеваний в последнюю четверть XX в. За прошедшие 23 года они были названы и «краеугольным камнем лечения ХСН» (Е. Braunwald, 1991), и «золотым стандартом терапии» (J. Sohn, 1998), даже весь последний период в лечении ХСН определен как «эра ИАПФ» (М. Rasker, 1995). В настоящее время наиболее изученные ИАПФ (например, каптоприл) имеют 4 показания к применению, которые включают в себя наряду с ХСН также артериальную гипертензию, ОИМ и диабетическую нефропатию.

Как видно, препараты этого класса блокируют активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) или кининазы II. В итоге нарушается образование А II и одновременно

разрушается до неактивных пептидов брадикинин.

А II является мощным вазоконстриктором, стимулятором пролиферации клеток и, кроме того, способствует активации других нейрогормональных систем, таких как АД и катехоламины. Поэтому ИАПФ обладают вазодилатирующим, диуретическим, антагистическим эффектами и позволяют уменьшать пролиферацию клеток в органах-мишенях.

Еще больше их вазодилатирующий и диуретический эффекты увеличиваются в связи с блокадой разрушения брадикинина, который стимулирует синтез вазодилатирующих и почечных простаноидов. Повышение содержания брадикинина как в плазме, так и локально в органах и тканях организма блокирует процессы ремоделирования, необратимых изменений, происходящих при ХСН в миокарде, почках, гладкой мускулатуре сосудов. Уникальность ИАПФ состоит в том, что они имеют два уровня эффекта – немедленный и отсроченный, связанные с блокадой циркулирующих нейрогормонов и тканевых.

Второй механизм действия определяет особую эффективность ИАПФ, позволяя им не только влиять на клиническое состояние пациентов, но и защищать органы-мишени (сердце, почки, мозг, периферические сосуды, скелетную мускулатуру) от необратимых изменений, происходящих при прогрессировании ХСН.

Новые направления в лечении хронической сердечной недостаточности

Несмотря на достижения фармакотерапии хронической недостаточности кровообращения (в частности, возможности повышения выживаемости пациентов за счет назначения ингибиторов АПФ), смертность среди этого контингента больных остается высокой (Cleland JGF, Swedberg K, 1996). Это стимулирует поиск новых терапевтических подходов к лечению этой патологии. Остановимся на некоторых из них.

Фармакологические подходы

1. Препараты, повышающие активность натрийуретического пептида;
2. Антагонисты эндотелина;
3. Блокаторы рецепторов к альдостерону;
4. Ингибиторы вазопрессина.

Генноинженерные методы

1. Генетическая трансформация фибробластов в кардиомиоциты, то есть - превращение рубцовой ткани снова в мышечную;
2. Дополнительная экспрессия кардиомиоцитами β -адренорецепторов с целью повысить (сниженную у больных с ХНК) чувствительность клеток миокарда к β -стимуляции.

Механические средства поддержки насосной функции левого желудочка

- ✓ Усовершенствование аппарата для поддержки насосной функции левого желудочка, искусственного сердца (в частности, улучшение антитромбических свойств соприкасающихся с кровью деталей путем создания на их поверхности выстилки из эндотелиальных клеток, предварительно взятых у больного, ожидающего имплантации прибора, и выращенных *in vitro*).

КАРДИОМИОПАТИЯ

Впервые термин "кардиомиопатия" был предложен W.Bridgen в 1957 г. Согласно его определению кардиомиопатия – это группа болезней миокарда неизвестной этиологии некоронарогенного происхождения. На протяжении длительного времени это понятие

неоднократно изменялось, порождая путаницу в терминологии. Впоследствии, благодаря внедрению современных методов диагностики, как инвазивных, так и неинвазивных, удалось установить происхождение многих кардиомиопатий, и Всемирной Организацией здоровья предложены классификации, последняя из которых представлена в 1995 г. и делит кардиомиопатии на:

- ✓ Дилатационную.
- ✓ Гипертрофическую.
- ✓ Рестриктивную.
- ✓ Специфическую (метаболические, воспалительные, ишемические, клапанные и др.). К метаболическим относятся диабетическая, алкогольная кардиомиопатия и прочие.
- ✓ Аритмогенную кардиомиопатию правого желудочка.

Неклассифицируемые кардиомиопатии (фиброэластоз и др.).

Таким образом, кардиомиопатии – это *неоднородная группа хронических заболеваний в большинстве случаев неизвестной этиологии, за исключением специфических. Специфические кардиомиопатии по структурно-функциональному состоянию миокарда ближе к дилатационной*. Однако они не соответствуют определению дилатационной кардиомиопатии. В связи с этим не утихают споры в отношении того, имеют ли право на существование ишемическая, диабетическая кардиомиопатии и др. ДКМП являясь самой распространенной, встречается во всех странах мира.

Патогенез ДКМП

В настоящее время большой интерес представляют ДКМП не установленной этиологии, так называемые идиопатические ДКМП. Многочисленные исследования последнего десятилетия ориентируются на изучение их этиопатогенеза, и в этом аспекте рассматриваются гипотезы хронической вирусной инфекции, аутоиммунного влияния и генетической детерминированности. Стали доступны молекулярно-биологические технологии (в том числе, полимеразная цепная реакция), с помощью которых выявлена роль энтеровирусов, в частности, группы В коксакивирусов, в патогенезе ДКМП. Несмотря на высокую чувствительность и специфичность этих технологий, частота выявления вирусов варьирует от 0 до 40%. У детей в возрасте от 1 дня до 19 лет с быстроразвивающейся дилатацией левого желудочка и его дисфункцией вирусный геном выявлялся в 68% случаев, причем энтеровирус встречался в 30% случаев, аденовирус – в 58%, герпесвирус – 8%, цитомегаловирус - в 4% аутоиммунное влияние на развитие идиопатической ДКМП изучено больше на гуморальном иммунитете. Имеются сообщения о наличии кардиальных органоспецифических аутоантител, таких как антимиозин, антиактин, антимиолема, анти-альфа-миозин и анти-бета-миозин тяжелых цепей, последние две характеризуются высокой специфичностью для кардиомиоцитов и вставочных дисков. Выявлен также анти-аденозин-дифосфат-аденозин-трифосфат, представляющий антитела к митохондриальной мембране кардиомиоцита и оказывающий неблагоприятное влияние на функционирование мембранных кальциевых каналов, что в свою очередь приводит к нарушению метаболизма миокарда. Однако подобные открытия являются лишь следствием причинного фактора, который еще необходимо установить. Следует отметить, что кардиоспецифические антитела в большинстве случаев выявлялись при семейных ДКМП, следовательно генетические факторы могут иметь большое значение в развитии идиопатической ДКМП, что стало очевидно в результате многих работ. Важнейшим открытием для медицины стала возможность молекулярной генетики идентифицировать гены, отвечающие за развитие тех или иных заболеваний. С этой точки зрения большие успехи достигнуты при изучении генетического базиса идиопатических ДКМП. Примерно треть

случаев идиопатических ДКМП определены как семейные, при которых преимущественно превалирует аутосомно-доминантное наследование (аутосомно-доминантные ДКМП). Наряду с аутосомно-доминантными описываются аутосомно-рецессивные, X-сцепленные, митохондриальные ДКМП. Аутосомно-доминантные формы характеризуются клинической вариабельностью и генетической гетерогенностью. Митохондриальные ДКМП являются следствием аномалии митохондриальной структуры и дисфункции процесса окислительного фосфорилирования [16]. Как известно, митохондрии имеют собственную ДНК, содержащую всего лишь 37 генов, и свои механизмы транскрипции и трансляции. Митохондриальные ДНК отличаются от геномных ДНК тем, что первые не имеют интронов, защитных гистонов, эффективных ДНК-восстановительных систем, следовательно, частота мутаций митохондриальных ДНК в 10 раз выше, чем в ядерных геномных ДНК. В каждой митохондрии имеется одиночная хромосома, кодирующая ряд ферментов (13 из 69), участвующих в механизме окислительного фосфорилирования. Следовательно, вследствие мутации нарушается энергетический обмен кардиомиоцитов, что ведет к ДКМП.

Наряду с новшествами в патогенезе ДКМП, последнее десятилетие ознаменовано появлением новых взглядов на его лечение. Как известно, важнейшим клиническим проявлением ДКМП является хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Нужно отметить, что в клинической практике прогрессирующая сердечная недостаточность оказывается часто дебютом ДКМП и, особенно, идиопатической формы заболевания. Поэтому лечение ХСН является важным моментом в ведении больных с ДКМП любой этиологии.

Последнее время все чаще при неудачах в консервативной терапии ДКМП рассматривается вопрос о трансплантации сердца, выживаемость при этом, по данным ряда авторов, составляет более 70% через 10 лет. Однако проблема пересадки сердца, наряду с высокой стоимостью вмешательства, состоит и в недостатке донорского органа. В связи с этим в настоящее время клиническую оценку проходят механические устройства обхода желудочков.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ГЕМОСТАЗА

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ

(для самоподготовки)

СИСТЕМА ГЕМОСТАЗА (греч.: haima- кровь + stasis - остановка) - биологическая система организма, сформированная в процессе эволюции, обеспечивающая нормальную жизнедеятельность организма, его целостность, широкий спектр приспособительных реакций, гомеостаз, принимает участие в механизмах остановки кровотечения, поддержания резистентности сосудистых стенок и сохранения реологических свойств крови. Значительные колебания концентрации отдельных компонентов системы гемостаза, их биологические ритмы в пределах жизнедеятельности - убедительный пример биологической надежности физиологических систем.

Система гемостаза (СГ) - биопроцесс, осуществляющийся по принципу антагонистической регуляции, с важнейшим **механизмом - деятельностью антисистем: плазменные и клеточные компоненты гемокоагуляции с альтернативой фонда физиологических антикоагулянтов и фибринолиза**, образующих единую интегративную систему более высокого порядка. Деятельность систем свертывающих и противосвертывающих механизмов в рамках интегрированной СГ находится в определенных временных соотношениях ритмов их составляющих, объединенных в функциональные блоки по признаку этапа обеспечения коагуляционного биопроцесса, т.е. фазы свертывания крови. СГ может нормально функционировать только при возможности саморегуляции и является открытой функциональной системой. В ней может существовать, по мнению исследователей, *неограниченное число стационарных состояний в зависимости от внутренних параметров* (концентрация компонентов, скорость реакции и др.) и *внешних условий* (температура, давление, электромагнитные колебания и др.). Изменение условий приводит к перераспределению параметров и новому стационарному состоянию. При этом в системе гемостаза, как открытой саморегулирующейся системе, развиваются процессы сохранения ее свойств. Функциональной особенностью СГ является как *постоянная изменчивость* параметров (накопление и разрушение отдельных факторов), так и *жизненная необходимость постоянства*. По мнению многочисленных исследователей, общий механизм включения защитных систем крови, их взаимодействие в процессе функционирования обеспечивает защиту организма от кровопотери из поврежденного сосуда посредством образования защитного тромба, предупреждает распространение процесса тромбообразования по сосудистой системе от места первичного образования тромба посредством активации фибринолитической системы крови, обеспечивающей сохранение крови в жидком состоянии в сосудистом русле, гемореологию, гемодинамику, проницаемость сосудов.

Эти особенности позволяют СГ сохранить гомеостаз и обеспечить эффективную адаптацию организма в условиях здоровья, болезни и экстремальных состояний.

Свертывающая система крови включает три основных функциональных блока компонентов, которые можно представить следующим образом.

І. Плазменные факторы коагуляции

- ✓ **прокоагулянты** (33 известных плазменных коагулянта) – со своими предшественниками и ингибиторами, которые ответственны за процесс образования тромба через каскад последовательных реакций (ф. I, II, IV-V, VI-VII, VIII, IX, X, XIII, и др.) (табл. 1).

Таблица 1.

МЕЖДУНАРОДНАЯ НОМЕНКЛАТУРА ФАКТОРОВ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

(Ройтман Е.В. с соавт., 2000)

Название фактора	Количество в 1 мл крови (активность)	Достаточный для гемостаза минимум	Период полужизни	Избыток
I. Фибриноген	300 (170-450) мг	50 мг	100 ч.	3-6 раз
II. Протромбин	200мкг/70-130%	80 мкг/40%	72 - 96 ч.	2-3 раза
III. Тромбопластин	-	-	-	-
IV. Ионы Ca⁺⁺	0,8 - 1,32 ммоль/л	-	-	-
V. АС-глобулин	25мкг/80-110%	2,5-4мкг/10-15%	12 - 15 ч.	8-10раз
VII. Проконвертин	2 мкг/ 70-130%	0,2 мкг / 10%	2 - 6 ч.	10 раз
VIII. Антигемофильный глобулин	50мкг/ 80-120%	5-7мкг/ 10-15%	?	3-5 раз
IX. Кристмас-фактор	3-4 мкг/ 70-130%	4-6мкг / 20-30%	20 - 30 ч.	4-5 раз
X. Фактор Стюарта-Прауэра	6-8 мкг/ 70-140%	0,15мкг/ 20%	20 - 40 ч.	5 раз
XI. Предшественник тромбопластина	7 мкг/ 70-130%	15 мкг/ 15-20%	10 - 20 ч.	4-5 раз
XII. Фактор Хагемана	40 мкг	не установлено	50 - 70 ч.	Неизв.
XIII. Фибриназа (фибрин-стабилизирующий фактор.	не установлено	10%	100 ч.	10 раз
Витамин "К"-зависимые факторы: II, VII, IX, X.				
Чувствительные к тромбину факторы: I, V, VIII, XIII.				
Факторы контакта: XII, XI, VM-кининоген, прекалликреин.				
Факторы - сериновые протеазы: XII, XI, X, IX, X, VII, II, плазмин				

- ✓ **антикоагулянты** (табл. 2) – которые в настоящее время выделяют в отдельную антикоагулянтную систему (АКС), включающую как генетически детерминированные компоненты организма (первичные антикоагулянты), так и продукты, возникающие в процессе свертывания крови и фибринолиза. По механизму действия антикоагулянты делятся на антитромбопластины, антитромбины, антифибринолизины: гепарин, антитромбин III, протеины С и S, α_2 -макроглобулин и другие, специфические для каждой фазы и имеющие свои ингибиторы. Гепарин и антитромбин III образуют комплексы с тромбином и нейтрализуют его. Роль ингибиторов (α_1 -антитрипсин, α_2 -макроглобулин, АТ

III, гепарин) в регуляции СГ значительна. Антитромбин III (АТ III)- универсальный ингибитор, вызывает необратимую деструкцию тромбина. Гепарин ускоряет нейтрализацию тромбина, связываясь с АТ III.

Таблица 2.

ОСНОВНЫЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АНТИКОАГУЛЯНТЫ

(Баркаган З.С. Введение в клиническую гемостазиологию, Изд-во «Ньюдиамед-АО», Москва, 1998)

Наименование антикоагулянта	Механизмы действия
Антитромбин III (АТ III)	Прогрессивно действующий ингибитор тромбина, фактора Ха и, в меньшей степени, других ферментных факторов свертывания, плазменный кофактор гепарина.
Гепарин	Сульфатированный полисахарид, образующий комплексы с АТ III, переводящий последний в быстродействующий антикоагулянт
Кофактор гепарина II	Слабый антикоагулянт, действие которого выявляется в присутствии гепарина после удаления из плазмы АТ III
Протеин С	Витамин К-зависимая серианамидаза, инактивирующая факторы VIIa и Va; эндогенный активатор плазминогена. Активируется комплексом «тромбомодулин-тромбин»
Протеин S	Витамин К-зависимый кофактор протеина С
Ингибитор тканевого пути свертывания (ТФPI)	Ингибитор комплекса “тканевой фактор-фактор VIIa-фактор Ха-Са ²⁺ ”
Антитромбопластины	Ингибиторы комплекса факторов III-VIIa
α_2 -макроглобулин	Слабый ингибитор тромбина, плазмина, калликреина
α_1 -антитрипсин I Ингибитор комплемента I - (Анти-CI)	Ингибиторы тромбина, факторов IXa, XIa, XIIa, плазмина

- ✓ **фибринолитическая** система крови - посткоагуляционный гемостаз. Состоит из плазминового звена - основного и неплазминового - фибринолитические компоненты тромбоцитов, лейкоцитов, эритроцитов. Различают ферментативный и неферментативный, первичный и вторичный фибринолиз. Плазминовое звено фибринолиза составляют: плазминоген, его активаторы и проактиваторы; киназы: тканевые и бактериальные (стрептокиназа и др); ингибиторы плазмина и активаторов плазминогена. **Активаторы** плазминогена: белковый активатор сосудистой стенки, XIIa, калликреин- кининовая система (ККС), лизосомальные ферменты поврежденных тканей, урокиназа, стрептокиназа поврежденных бактерий. **Ингибиторы** плазминогена: α_2 -антиплазмин, α_2 -макроглобулин, продукты деградации фибриногена (ПДФ), которые также тормозят агрегацию тромбоцитов, формирование волокон фибрина. Ингибиторы фибринолиза: антиплазминовые - α_2 - антиплазмин, α_2 -макроглобулин, α_2 – антитрипсин и др. Система активируется как по внешнему, так и по внутреннему пути. Наиболее мощный внешний активатор – продуцируемый в эндотелии и в ряде тканей тканевый плазминогеновый активатор (ТАП). Внутренний механизм активации осуществляется в основном комплексом «XII_a+калликреин+ВМК» (т.н. XII_a-калликреин-зависимый фибринолиз), активированными протеинами С+S.

- ✓ **Калликреин-кининовая система (ККС)** - гемостатический потенциал крови, повышается при активации кининовой системы: калликреин способствует переходу фактора Хагемана в активную форму, а прекалликреин потребляется при активации фактора XI. Калликреины - ферменты, которые при действии на белки плазмы освобождают кинины, расщепляют кининазы (инактиваторы кининов). Калликреин синтезируется из прекалликреина (фактора Флетчера) под влиянием плазмина, трипсина, фактора Хагемана и др. Калликреин переводит высокомолекулярный кининоген плазмы (ВМ-кининоген, фактор Фитцджеральда-Фложе) в кинин, который участвует в активации фактора XI, ускоряя действие на последний XII_a. В настоящее время ККС отводится важная роль в активировании фибринолиза. Калликреин, в меньшей степени фактор XII_a и фактор XI_a, непосредственно активируют плазминоген, хотя менее эффективно, чем урокиназа. Однако плазменный калликреин уже охарактеризован как кинетически эффективный активатор проурокиназ *in vitro*, а ВМК подавляет некоторые гемокоагулирующие функции тромбина, препятствуя его связыванию с рецепторами на тромбоцитах и эндотелиальных клетках. Кроме того, через кинины осуществляется связь активного фактора Хагемана (XII_a) при воспалительной реакции, сокращением гладкой мускулатуры, вазодилатацией мелких сосудов, увеличением сосудистой проницаемости, миграцией лейкоцитов, появлением боли.

- ✓ **Система комплемента.** Компоненты активирующей системы комплемента действуют на тучные клетки и способствуют выходу вазоактивных веществ. Эти компоненты участвуют в агрегации тромбоцитов и реакции высвобождения, процессах фибринолиза. Имеются 2 механизма активации тромбоцитов: классический (комплементарный) и альтернативный (пропердиновый). Активацию системы комплемента вызывает плазмин.

II. Клеточные факторы гемостаза: Tr, E_r, L

Известно, что **тромбоциты** (рис. 1) являются основным фактором защиты против внезапных кровопотерь: аккумулируясь в месте повреждения сосудов, они закупоривают их временной, а затем и постоянной тромбоцитарной пробкой – «тромбоцитарный гвоздь», способствуют превращению фибриногена в фибрин в области повреждения. Тромбоциты выполняют *ангиотрофическую* (способны поддерживать нормальную структуру и функцию стенок микрососудов), *секреторную* (выброс БАВ) функции, участвуют в образовании тромбоцитарной пробки, регуляции фибринолиза и свёртывания крови, стимулируют процессы репарации.

Тромбоциты считают универсальными клеточными регуляторами изменения агрегатного состояния крови и формирования тромбов. Способность тромбоцитов резко изменять локальный гемостатический потенциал связывают со свойствами *адгезии, агрегации и реакции высвобождения*. Тромбоциты содержат 11 факторов свертывания, одновременно обладают каталитической и коагулятивной активностью и способностью предохранять активированные плазменные факторы от их инактивации естественными ингибиторами. Тромбоциты участвуют в протеолитической активации различных факторов свертывающей системы: протромбина, проакцелерина и др., являются пусковым механизмом образования фибрина. В тромбоцитах обнаружены сложные гликопротеидные и фосфолипидные комплексы, являющиеся специфическими факторами активации, адгезии и агрегации:

1. «**Мембранный фосфолипидный фактор 3**» - «**фосфолипидная матрица**», формирующая активные коагуляционные комплексы с плазменными факторами крови.

2. Фермент «**фосфолипаза A₂**» - способствует образованию **тромбоксана A₂** - мощного фактора агрегации тромбоцитов.
3. **Гликопротеины (ГП) I, II, III, IV, V** - являющиеся **рецепторами**, ответственными за адгезию и агрегацию тромбоцитов (к коллагену, АДФ, тромбину, фактору Виллебранда и др.).
4. **Плотные гранулы**, содержащие АДФ, серотонин, адреналин, норадреналин, Ca⁺⁺, Mg²⁺, K⁺, вызывающие вторичную агрегацию тромбоцитов.
5. **Альфа - гранулы I типа** - содержат **антигепариновый фактор, тромбоцитарный фактор 4, фактор роста тромбоцитов, фактор Виллебранда, β-тромбоглобулин**.
6. **Альфа - гранулы II типа** - лизосомальные ферменты (протеазы, кислые гидролазы). Большая часть гранул исчезает после адгезии или агрегации тромбоцитов - «*реакция освобождения гранул*», после активации тромбоцитов тромбоксаном, АДФ, коллагеном, бактериальным эндотоксином и др.
α-гранулы содержат значительные концентрации IgG, IgM, IgA и IgE, которые способны выделяться в окружающую среду при стимуляции кровяных пластинок.
7. **Фактор роста сосудистого эндотелия (VEGF — vascular endothelial growth factor)**, высвобождаемый в процессе их агрегации, который стимулирует выход белков плазмы за пределы сосудистого русла и тем самым вызывает отек. Более того, VEGF поддерживает образование раневой жидкости и стимулирует ангиогенез и стадии заживления раны.
8. **Тромбоцитарный фактор роста - PDGF (platelet derived growth factor)** является хемоаттрактантом для нейтрофилов и моноцитов и контролирует пролиферацию фибробластов и гладких мышечных клеток.

Составные части гранул секретируются только после активации тромбоцитов. Появление в крови содержимого α-гранул является маркером повышения функциональной активности тромбоцитов и их внутрисосудистой агрегации. При воспалении тромбоциты посредством высвобождения содержимого α гранул выполняют центральную регуляторную роль на всех стадиях воспаления и последующего заживления раневой поверхности.

Стимулированные тромбоциты синтезируют и секретируют эйкозаноиды, являющиеся продуктами метаболизма арахидоновой кислоты и образуемые при участии циклооксигеназы. К ним относятся вазоконстрикторы TxA₂ и P_gF и вазодилататор P_gE₂, одновременно являющийся модулятором боли. 12-гидроксиэйкозатриеновая кислота (12-НЕТЕ) служит хемоаттрактантом для эозинофилов. Кроме того, кровяные пластинки при стимуляции могут синтезировать пептидные медиаторы и, в частности, провоспалительный цитокин IL-1β.

Ингибиторами тромбоцитарных факторов являются:

- ✓ **Ингибиторы активаторов тромбоцитов** (гепарин, антитромбин-III, антагонисты АДФ, АТФ-аза, антагонисты серотонина).
- ✓ **Ингибиторы собственно тромбоцитарных реакций** (простагландины E, D₂, стабилизаторы мембраны, лекарственные препараты и др.).

Наиболее активным естественным **ингибитором** агрегации являются **простагландины**, в частности, **простациклин**, синтезируемый сосудистым эндотелием. В норме существует динамическое равновесие между простациклином и тромбоксаном A₂, являющимся мощным индуктором агрегации. Причем, *в норме преобладает синтез простациклина, при патологии - синтез тромбоксана A₂*.

Первым шагом (Гавришева Н.А., 2002) в активации тромбоцита является адгезия, то есть прилипание тромбоцитов к эндотелию. Неподвижный «покоящийся» тромбоцит имеет множество клеточных поверхностных рецепторов, которые узнают экстрацеллюлярные

матриксные протеины, находящиеся в субэндотелии. Ключевую роль в механизме активации тромбоцитов в процессе адгезии играет неинтегриновый рецепторный комплекс тромбоцитов, который посредством узнавания связывает фактор Виллебранда, находящийся в субэндотелиальном матриксе и связанный с коллагеновыми волокнами. Фактор Виллебранда производится, главным образом, эндотелиальными клетками; дополнительное количество фактора может поступать из тромбоцитов или плазмы крови, где этот фактор не связан с неинтегриновым рецепторным комплексом тромбоцитов.

Адгезия тромбоцитов опосредуется также членами интегринового рецепторного семейства, включая коллагеновый, фибронектиновый, ламининовый рецепторы и тромбоцитарный интегриновый рецептор. Интегрины посредством связывания с лигандами активируют сигнальные пути трансдукции. В частности, после связывания коллагенового рецептора с коллагеном сосудистой стенки в тромбоцитах происходит серия изменений, которые в конечном итоге заканчиваются агрегацией, то есть, взаимодействием тромбоцитов друг с другом. Другие активаторы тромбоцитов могут находиться в жидкой среде, окружающей зону повреждения кровеносного сосуда, или присутствуют в близлежащей ткани. К ним относятся тромбин, тромбоксан А₂, тромбоцит-активирующий фактор, эпинефрин (адреналин), АДФ и другие. Все активаторы тромбоцитов вызывают неравноценные эффекты, тем не менее, в большей или меньшей степени постоянно наблюдаются некоторые общие изменения в морфологии и функции тромбоцитов. В частности, тромбоцит изменяется в своей форме, трансформируясь из гладкого диска в сферическую форму с шипами. Изменение формы приводит к увеличению поверхности тромбоцита почти на 60 %. Тромбоцитарный интегриновый рецептор превращается в активную, лигандсвязывающую структуру. При этом в клеточной мембране тромбоцита отрицательно заряженные фосфолипиды перемещаются к наружной мембране, где они могут взаимодействовать с коагуляционными протеинами в окружающей среде. Кроме того, как результат изменения формы тромбоцита, происходит перемещение гранул к центру клетки в большинстве случаев через открытую систему канальцев в цитоскелете. Компоненты гранул, которые при этом освобождаются и усиливают реакцию тромбоцита, вызывают так называемую вторичную волну агрегации тромбоцитов, а также содействуют коагуляции и способствуют заживлению поврежденного кровеносного сосуда.

Тромбоцитарный интегриновый рецептор является гетеродимером и главным гликопротеиновым компонентом тромбоцитарной клеточной мембраны, составляющим 15 % от общего количества мембранных протеинов. В активированных тромбоцитах тромбоцитарный интегриновый рецептор связывает ряд лигандов, включая фибронектин, фактор Виллебранда, фибриноген и витронектин. Прикрепление фибриногена к тромбоцитарному интегриновому рецептору является центральным звеном в формировании гемостатической пробки. Из-за симметрии в структуре фибриногена каждая молекула этого белка может взаимодействовать с двумя интегриновыми рецепторами на отдельных тромбоцитах. Этот мост, состоящий из рецепторов, является ответственным за формирование тромбоцитарного агрегата. Активированный тромбоцитарный интегриновый рецептор может также кооперировать с другими рецепторами, что обеспечивает тромбоцитарное распространение по оголенной поверхности кровеносного сосуда. Таким образом, полностью сформировавшийся тромбоцитарный агрегат «заклеивает» дефект в стенке кровеносного сосуда.

В «покоящихся» тромбоцитах тромбоцитарный интегриновый рецептор неактивен. Подобно другим интегринам, он необходим для лигандного связывания. Агонисты, которые

преобразуют тромбоцитарный интегриновый рецептор в лиганд-связывающую структуру, также активируют ряд клеточных сигнальных ферментов, включая протеинкиназы и фосфолипазы. Типичной реакцией активации тромбоцита является увеличение внутриклеточного кальция. Показано, что кальцийсвязывающие участки расположены в тяжелой цепи α IIb субъединицы интегрина.

В крови здоровых людей содержится $170-350 \times 10^9$ /л тромбоцитов. Максимум концентрации тромбоцитов в крови отмечается с 17 до 22 часов (400 тыс. в 1 мм^3), минимум - с 3 до 6 часов (175 тыс. в 1 мм^3). Жизненный цикл тромбоцитов в крови в среднем составляет только 6-10 дней, поэтому ежедневно необходимо образование более 30000 новых клеток на 1 мл крови.

Установлено, что **эритроциты** и **лейкоциты** (рис.3), наряду с тромбоцитами, в условиях патологии активно участвуют в процессе внутрисосудистого свертывания: в них имеется большинство факторов, присущих тромбоцитам, и поэтому они могут заменять тромбоциты на всех этапах свертывания крови. Однако они не способны обеспечить ретракцию фибринового сгустка и вызвать спазм поврежденного сосуда, а, следовательно, не могут вызвать остановку кровотечения. При **усиленном гемолизе** развивается гиперкоагуляция и внутрисосудистое свертывание крови, усиленное выделение липидных и антигепариновых факторов эритроцитов, активация агрегации тромбоцитов, освобождение факторов, повышающих свертывающий потенциал крови и способствующих тромбоэмболии.

При **патологии из лейкоцитов** выделяется прокоагулянт, напоминающий тромбопластин, что способствует развитию гиперкоагуляции и ДВС (при аллергии, септицемии и др.). При лейкозах отмечено увеличение количества качественно изменившихся лейкоцитов и их массивное разрушение (выход антикоагулянтов, подобных гепарину), уменьшается количество тромбоцитов, что способствует нарушению гемостаза. Одновременно отмечено выделение из лейкоцитов плазминогена и его активаторов, что способствует повышению фибринолитической активности крови и кровотечению.

Лимфоциты* способны образовывать агрегаты с тромбоцитами — лимфоцитарно-тромбоцитарные агрегаты, или ЛТА. В общем пуле лимфоцитов у здоровых людей обнаружено в среднем $14 \pm 1\%$ ЛТА. Оказалось, что с кровяными пластинками агрегаты образуют Т-лимфоциты, несущие маркеры CD3+ и CD4+ (Т-хелперы, Th), а также клетки CD16+ (NK-лимфоциты). После инкубации лимфоцитов с IL-2 число ЛТА повышалось более чем в 4 раза. Предварительная инкубация лимфоцитов с моноклональными Ат против IL-2 полностью устраняет способность образовывать ЛТА для NK-лимфоцитов и значительно тормозит эту функцию у Th. Следовательно, IL-2 является индуктором взаимодействия тромбоцитов и лимфоцитов с маркерами CD4+ и CD16+.

В основе взаимодействия лимфоцитов и тромбоцитов лежат иные механизмы адгезии, чем к коллагену, фактору фон Виллебранда (vWF) и фибриногену. Так, блокада антителами GP ПЬ/Ша не нарушает образование ЛТА. Предварительная инкубация лимфоцитов с моноклональными антителами против ICAM-1 практически полностью устраняет способность этих клеток вступать в контакт с тромбоцитами. Следовательно, клеточными поверхностными молекулами, участвующими в феномене ЛТА, являются ICAM-1, экспрессируемые субпопуляциями лимфоцитов, несущих маркеры CD3+ и CD4+. Взаимодействие этого лиганда способно усиливать экспрессию молекул CD4+ и CD16+ и тем самым повышать

чувствительность Th к молекуле VLA-4, а NK-клеток - к VLA-5 и к фибронектину. Активация тромбоцитов также способствует усилению феномена ЛТА. Наиболее выражено повышают ЛТА коллаген и АДФ. Другие агонисты (PAF, адреналин, арахидоновая кислота) не оказывают существенного влияния на способность тромбоцитов прилипать к лимфоцитам.

ЛТА является чрезвычайно объективным тестом, характеризующим как состояние иммунитета, так и гемостаза. При различных патологических процессах, в том числе, сопровождающихся развитием вторичных иммунодефицитов и хронического ДВС, сдвиги ЛТА протекают в 2 фазы: вначале число ЛТА увеличивается (иногда в 2-3 раза), а по мере развития заболевания резко снижается. Такая динамика ЛТА отмечается при инфекционных и воспалительных заболеваниях, сахарном диабете и других. По всей видимости, это связано с уходом коагратов в ткани. В частности, при перитонитах в лимфе можно обнаружить значительное число лимфоцитов, облепленных со всех сторон тромбоцитами. Следует отметить, что исследование ЛТА зачастую не только позволяет прогнозировать течение патологического процесса, но и своевременно отменять иммуномодулирующие препараты.

При повреждении тканей и сосудистой стенки нарушается целостность эндотелия и тем самым затрудняется экспрессия большинства молекул адгезии, в результате чего в зоне травмы страдает кооперация и миграция клеток и значительно расширяются функции тромбоцитов. В частности, благодаря ЛТА лимфоциты, контактирующие с кровяными пластинками, адгезированными к субэндотелию, могут вступать во взаимодействие с коллагеновыми волокнами. Более того, кровяные пластинки, адгезированные на коллагене, снижают реакцию лимфоцитов на эти волокна как на Tg, и тем самым проявляют супрессивные свойства. Одновременно тромбоциты отчасти компенсируют недостающую антигенпрезентирующую функцию, утерянную в связи с повреждением эндотелия. При этом контакт лимфоцитов с кровяными пластинками усиливается за счёт высвобождающегося из тромбоцитов IL-1, стимулирующего функцию Th₁. Под воздействием IL-1 индуцируется секреция IL-2, стимулирующего Th₁ и NK-клетки. При этом IL-2 является специфическим индуктором экспрессии ICAM-1, рецептор к которой располагается на мембране лимфоцита.

Известно, что лимфоциты не способны самостоятельно проходить через повреждённую сосудистую стенку в ткани, где они выполняют свою основную функцию — участие в клеточном и гуморальном иммунитете. Перейти в очаг повреждения им помогают кровяные пластинки, содержащие весь комплекс сократительных белков и способные самостоятельно передвигаться и «тащить» за собой лимфоциты в зону распространения патологического процесса. Следовательно, активированные лимфоциты усиленно адгезируют тромбоциты и благодаря ретракции последних продвигаются далее через повреждённую стенку сосудов вглубь травмированного участка. При этом кровяные пластинки влияют на трофику и репарацию тканей, секретировав в окружающую среду ростковые факторы.

Следует отметить, что феномен взаимосвязи лимфоцитов и тромбоцитов открыт и детально исследован профессором Ю.А. Витковским на кафедре нормальной физиологии Читинской медицинской академии, поэтому реакцию ЛТА рекомендуют назвать *феноменом Витковского*.

III. Сосудистый эпителий и подэпителиальные структуры сосудистой стенки, их роль в обеспечении гемостаза.

В целом организме сосудистый эндотелий (СЭ) представляет собой орган весом 1,5-1,8 кг или непрерывный монослой эндотелиальных клеток длиной 7 км. СЭ — это активный эндокринный орган, самый большой в организме, диффузно рассеянный по всем тканям. Он синтезирует субстанции, важные для регуляции свертывания крови, сосудистого тонуса и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга.

Сосудистый эпителий в системе гемостаза выполняет следующие функции:

1. МЕХАНИЧЕСКАЯ:

- ✓ обеспечивает **несмачиваемость сосудистой стенки** и тем **нейтрализует фактор контакта (XII)**;
- ✓ является **барьером** между **плазменными ферментными системами и суб-эндотелиальными структурами (тканевой тромбопластин - фактор III, коллаген и др.)**. Обладает **высокой сократительной активностью**, способностью **растворять фибриновые пленки** на внутренней поверхности сосуда.

2. СЕКРЕТОРНАЯ:

В эпителии сосудистой стенки у здоровых лиц образуются вещества – **регуляторы свертывания крови**:

а) тромбогенные вещества:

В **первую фазу** тромбоциты при повреждении сосудистой стенки адгезируют к эндотелию и субэндотелиальным структурам:

Коллаген → ↑ адгезию и агрегацию **T_г**;

- ✓ **Фактор Виллебранда** → ↑ адгезию **T_г**, опосредует начальный контакт тромбоцитов с эндотелием, депонируется в тельцах Weibel-Palade в эндотелиоцитах (имеет большее значение в артериях);

Тромборегуляторы адгезии и агрегации, в присутствии АДФ способствуют образованию тромбоцитарного тромба.

- ✓ **Тканевый фактор - тканевый тромбопластин** – инициирует внешний путь свертывания крови;
- ✓ **Тромбоксан A₂** → **индуктор агрегации T_г** (период полужизни – 30 сек) - вазоконстриктор, является медиатором ишемии, повышает концентрацию внутриклеточного кальция в тромбоцитах, что приводит к повышению адгезии и агрегации клеток с последующей аутокаталитической активацией;
- ✓ **АДФ** – повышает концентрацию внутриклеточного кальция;
- ✓ **Фактор активации тромбоцитов** – вызывает экспрессию рецепторов на T_г, обладает вазомоторной активностью, является медиатором воспаления;
- ✓ **Тромбоцитарный ростовой фактор (PDGF)**;
- ✓ **Ангиотензины II и IV** (продуцируемый под действием ангиотенгиназы из AT II), обладают эффектом вазоконстрикции, задержки натрия и жидкости;

- ✓ **Эндотелин-I** - основной контрагент NO — самое мощное сосудосуживающее вещество, синтезируемое в эндотелии. Эндотелины расцениваются как наиболее сильные из известных ныне соединений вазоконстрикторного действия.

б) атромбогенные регуляторы - ингибируют адгезию и агрегацию **Tr**:

- ✓ **простаглицлин** – (PG I₂), синтезируется из арахидоновой кислоты (оказывает и локальное, и системное действие), активирует систему аденилат-циклаза – цАМФ, оказывает выраженное вазодилатирующее действие;
- ✓ **тромбомодулин** (белок, постоянно синтезируемый в эндотелии всех сосудов, кроме мозговых), связывается с тромбином как своеобразный рецептор, ингибируя его, быстро разрушается, часть его циркулирует в крови;
- ✓ **протеины S и C**, препятствующие образованию тромбина (инактивируют факторы V и VIII);
- ✓ **Гепарин** (в эндотелии его образуется мало, фиксируется эндотелием из крови);
- ✓ **NO – монооксид азота** – уникальная сигнальная молекула, модулирующая множество физиологических процессов, таких как экспрессия генов, пролиферация и апоптоз; регулирующая функциональную активность тромбоцитов и гладкомышечных клеток сосудов, проницаемость сосудистой стенки и т.д. NO (синтезируется в эндотелии при участии эндотелиальной синтетазы - e-NOS, синтез определяется напряжением сдвига, то есть зависит от скорости кровотока и вязкости крови) препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов через активацию системы гуанилатциклаза – цГМФ (разрушается в течение нескольких секунд), оказывает локальное и системное действие - NO служит связующим звеном между различными типами клеток, составляющими сердечно-сосудистую систему, регулирует почечный и кардиоваскулярный гомеостаз. В физиологических условиях NO постоянно вовлечен в адаптацию сосудистой системы к повышенным метаболическим потребностям. При патологии избыток NO увеличивает периферическую вазодилатацию, а его недостаток приводит к тяжелым заболеваниям, включая атеросклероз, артериальную гипертензию, ИБС. Система генерации NO входит в группу стресс-лимитирующих систем, наряду с антиоксидантными ферментами и антиоксидантами (Пшенникова М.Г., 2000-2001). NO ограничивает при стрессе любой этиологии активацию симпатико-адреналовой системы за счет угнетения выхода катехоламинов из надпочечников и нервных окончаний. NO способен ограничивать повреждающее действие стресс-реакции путем прямого уменьшения стрессорной активации свободнорадикального окисления за счет повышения активности антиоксидантных ферментов и собственных антиоксидантных свойств. Наряду с простагландинами группы E и простаглицлином NO играет ключевую роль в предупреждении агрегации и адгезии тромбоцитов, что может определять его защитное действие при стрессорной активации тромбообразования. Окись азота проявляет двойное действие (Власов Т.Д., Петрищев Н.Н., 2002) в зависимости от концентрации, которая зависит от сроков адаптации эндотелия к повреждению. В ранние сроки после воздействия экстремального фактора он оказывает выраженное эндотелий-протективное действие за счет вазодилатации, снижения адгезии и агрегации тромбоцитов, лейкоцитов, снижения содержания внутриклеточного Ca²⁺. В более поздние сроки, когда включаются компенсаторные механизмы, высокие концентрации NO начинают оказывать цитотоксический эффект, подавляя активность ферментов дыхательной цепи, усиливая образование свободных радикалов, активацию апоптоза и, в конечном итоге, усугубляют дисфункцию эндотелия;
- ✓ **Экто-АДФ-аза** - (действует локально), расщепляет АДФ до аденозина, который ингибирует агрегацию и является вазодилататором.

На фибринолиз влияют следующие тромборегуляторы:

- ✓ Тканевый активатор плазминогена – (t-PA) – индуктор фибринолиза;
- ✓ PAI-I – ингибитор-1 тканевого активатора плазминогена.

При патологии (гемофилии и гемофилоподобных состояниях) сосудистый эпителий синтезирует факторы V, VIII, X и утилизирует комплексы гепарина с прокоагулянтами.

Коагулянтные и антикоагулянтные свойства эндотелия были изучены, главным образом, в культуре клеток. Показано что в неповрежденном кровеносном сосуде преобладает антикоагулянтная активность эндотелия, направленная на ограничение агрегации тромбоцитов и коагуляции в участках повреждения, а также на поддержание раскрытого состояния неповрежденных кровеносных сосудов. Формирование кровяного сгустка или тромба на месте повреждения кровеносного сосуда отражает не только воздействие таких макромолекул, как коллаген и тканевой фактор, но также потерю эндотелиальными клетками антикоагулянтной активности.

Главный механизм, посредством которого интактные эндотелиальные клетки регулируют функцию тромбоцитов, состоит в секреции простаглицина, мощного простаглицинового ингибитора функциональной активности тромбоцитов. Эндотелиальные клетки, как было рассмотрено выше, синтезируют также плазминогенный активатор тканевого типа, который, как и плазминоген, обратимо связывается с поверхностями эндотелиальных клеток, что способствует плазминогенной активации. Показано, что, как только плазмин генерирован на эндотелиальной клеточной поверхности, он проявляет резистентность к своим естественным ингибиторам. Именно эти свойства позволяют мембране эндотелиальной клетки проявлять фибринолитическую активность

Наиболее значительная антитромбиновая активность эндотелиальных клеток связана с образованием тромбомодулина, который не является протеиназным ингибитором. Тромбомодулин – это одноцепочный интегральный мембранный гликопротеин с единственным трансмембранным доменом и ассоциированным хондроитин-сульфатом. Тромбомодулин экспрессируется в большом количестве эндотелиальными клетками (10⁵ участков на клетку) и связывает тромбин. Комплекс тромбин-тромбомодулин обладает повреждающими свойствами при воздействии на специфические субстраты, что сравнимо со свободным тромбином, и способен быстро активировать протеин C. Активированный протеин C затем формирует комплекс с кофактором, протеином S и связывается с поверхностями клеточных мембран тромбоцитов и эндотелиальных клеток. Связывание активированного протеина C и протеина S с мембранами опосредуется gla-остатками, подобными таковым в коагуляционных факторах VII, IX, X и тромбине. Когда протеиновый комплекс C/S оказывается на мембране, он быстро инактивирует факторы Va и VIIIa, таким образом, угнетая две из главных реакций в коагуляции. Тромбин-тромбомодулиновый комплекс не конвертирует фибриноген в фибрин, однако тромбин может фактически взаимодействовать с АТ III. Таким образом, тромбомодулин не только меняет в обратном направлении (реверсирует) мощную потенциальную прокоагулянтную активность тромбина, но также участвует в нейтрализации и очистке этого энзима.

Образование и выделение тромбогенных и атромбогенных веществ эндотелием – нормальный, постоянно протекающий во всех сосудах процесс. Однако в их количестве и соотношении имеются существенные различия как региональные, так и в пределах одной

области. Различие гидродинамических характеристик в сосудах разной принадлежности, калибра и локализации определяет в значительной степени уровень их тромбогенности и тромборезистентности.

Согласно общепринятой точке зрения, *в физиологических условиях образование и выделение атромбогенных веществ преобладает над тромбогенными*, и это является обязательным условием тромборезистентности сосудов. Поскольку тромборезистентность – обязательное условие нормальной микроциркуляции, атромбогенные вещества должны образовываться постоянно. Атромбогенные вещества сосудистой стенки, ингибируя тромбиногенез, инактивируя прокоагулянты, активируя фибринолиз, препятствуя адгезии и агрегации тромбоцитов, не препятствуют гемостазу при повреждении сосудов, но ограничивают процесс тромбообразования, и в этом заключается значение тромборезистентности.

IV. МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ (МЦ)

В настоящее время функционирование СГ невозможно представить без обсуждения микроциркуляции. Нарушения МЦ (Чернух А.М. и соавт., 1975-1984), имеющие общепатологическое значение, могут быть обусловлены внутрисосудистыми и внесосудистыми изменениями и включаются как важное патогенетическое звено в ряд типических патологических процессов и во многие частные патологические формы различных заболеваний, сопровождающихся нарушением нормальной жизнедеятельности функциональных элементов тканей и органов. Последние представляют собой комплексные микросистемы, включающие в себя клетки и межклеточные образования органа, ориентированные вокруг каждой микроциркуляторной единицы, в которую входят артериола, кровеносный капилляр, венола, лимфатические капилляры. Именно на уровне такой системы реализуется единство регулирования, кровоснабжения, метаболизма и функции с помощью механизмов гемостаза и гомеостатического регулирования.

Нормальная настройка системы микроциркуляции, определяющая оптимальный кровоток в капиллярах, а, следовательно, и нормальный трансапикалярный обмен между кровью и тканями, обеспечивается двумя системами регуляции – местной (гуморальной) и нервной, а также их взаимодействиями. Нервная регуляция капиллярной стенки - это, главным образом, регуляция функционального состояния эндотелиальных клеток сосудистого русла, хотя в последнее время большое значение придается эндотелий-зависимой гуморальной регуляции. Одним из компонентов, обеспечивающих регуляцию сосудов микроциркуляторного ложа, является «реактивность» сосудов, которая обусловлена основным свойством гладкомышечных клеток - их способностью к сокращению и расслаблению в зависимости от чувствительности к различным агентам. Определяется антагонистическая адренергическая и холинергическая реактивность сосудистой стенки, которые в норме регулируют тонус микрососудов через норадреналин и ацетилхолин.

Помимо токсинов гистиогенного происхождения отрицательное влияние на микроциркуляцию оказывают кинины и катехоламины. Активация системы комплемента, в частности, образование C5a – фрагмента и мембраноатакующего комплекса (C5b-C9), кинины (брадикинин) вызывают экспрессию на эндотелии P-селектина, приводят к активации и адгезии полиморфно-ядерных лейкоцитов в очаге воспаления, повышают проницаемость сосудов. Свободные радикалы кислорода способны вызвать вторичное повреждение на фоне резкого

снижения активности антиоксидантных систем, приводя к развитию ишемического некроза, циркуляторных расстройств и т.д.

Важным шагом в изучении процессов МЦ стала разработка Н.Н. Петрищевым с соавт. на базе Санкт-Петербургского госмедуниверситета им. акад. И.П. Павлова (2000) экспериментального комплексного метода функциональных свойств микрососудов брыжейки, который позволил вывести исследования на новый методологический уровень. Исследование включало две цели - исследование адгезивных свойств и проницаемости микрососудов.

Анализ состояния адгезивных свойств микроциркуляторного русла основывается на оценке морфологического состояния микрососудов брыжейки, трех видов функционального состояния лейкоцитов: 1) свободно передвигающиеся лейкоциты, 2) лейкоциты, «двигающиеся в контакте с эндотелием» и 3) «иммобилизованные» лейкоциты (адгезированные).

Учитывая динамичность процессов взаимодействия лейкоцитов с сосудистой стенкой, начиная с момента их первого контакта до эмиграции за пределы сосудистой стенки, а также обратимость процесса передвижения лейкоцитов вдоль эндотелия, в силу различных, в том числе, гемодинамических причин, основным критерием иммобилизации (адгезии) считают неподвижность и связь лейкоцитов с сосудистой стенкой. По разным литературным данным временной интервал, характеризующий адгезию лейкоцитов, составляет от 100 мс до 30 сек (Wu N.Z. с соавт., 1992; Kuhnle G.E. с соавт., 1995).

В исследовании используется метод наблюдения неокрашенных лейкоцитов. Вследствие невозможности используемым методом визуализировать свободно передвигающиеся лейкоциты, обработке подвергают только четко контрастированные в кровотоке клетки, которые характеризуют 2-й и 3-й виды поведения их в микрососудах. Все исследуемые лейкоциты делят на две группы: роллинговые (от англ. rolling – перекатывание) и адгезированные лейкоциты. Роллинговыми считают лейкоциты, которые можно было проследить минимум в трех и более последовательных кадрах (скорость пленки 25 кадров в секунду). Для данной группы лейкоцитов измеряли скорость передвижения вдоль исследуемой области сосудистой стенки ($V_{roll} - V_{white\ blood\ cells}$). Адгезированными считали неподвижные лейкоциты в течение времени измерений, минимум 30 секунд (L_{adh}) (рис. 5).

Для изучения микроциркуляции в сосудах брыжейки животным под наркозом производят срединный разрез брюшной стенки длиной 1-1,5 см и извлекают участок тонкой кишки. Брыжейку тонкой кишки, прилежащей к мезоаппендиксу, укладывают на световоде нагревательного столика. Для поддержания физиологических условий эксперимента температура столика и объектива поддерживается автоматически на уровне 37,5 – 38°C, исследуемый участок брыжейки орошают подогретым до 37,5°C физиологическим раствором (0,9 % NaCl). Исследование проводили при комнатной температуре 20-24°.

В настоящее время появились новые клинические медицинские приборы, которые позволяют неинвазивно безболезненно оценивать прижизненно состояние системы МЦ в клинике по оценке функциональных свойств сосудов сетчатки глаза, что существенно повышает уровень контроля за эффективностью терапии.

Сегодня активно развивается новое научное направление - **гемореология**, которое изучает свойства потока крови и её компонентов, а также реологию структур сосудистой стенки, с которыми кровь или её составляющие контактируют непосредственным образом, что позволит в будущем определить его как еще одно звено, обеспечивающее СГ.

МЕХАНИЗМЫ ГЕМОСТАЗА:

А). Тромбоцитарно-сосудистый механизм – первичный гемостаз, обеспечивает остановку кровотечений в микрососудах (d до 100μ) с низким АД, обусловлен **тромбогенным потенциалом сосудистой стенки** (совокупностью тромбоцитарных факторов эпителия сосудов, обеспечивающих эффективный тромбоцитарно-сосудистый гемостаз) и **тромборезистентностью** (ограничением тромбообразования атромбогенными веществами в зоне повреждения).

Различают следующие этапы тромбоцитарно-сосудистого механизма:

1. **Кратковременный спазм сосудов** (нейрососудистый рефлекс) в ответ на действие повреждающего агента, обеспечивает выброс серотонина, адреналина, норадреналина. Повреждение и слущивание эпителия, снижение секреции **простаглицлина** эпителием и одновременно обнажение субэндотелиальных структур, имеющих (+) заряд, способствует замедлению движения (-) заряженных Тг, изменению их дискообразной формы на сферическую и способствует их адгезии к месту повреждения сосуда.

2. **Адгезия тромбоцитов** – прилипание к адгезивным белкам субэндотелия (факторам Виллебранда, фибронектину, витронектину, коллагену, а также поступающему из плазмы фибриногену). Активация тромбоцитов приводит к освобождению фосфолипидных мембран (фактор 3 пластинок) и АДФ, который индуцирует агрегацию Тг (рис.б).

3. **Агрегация тромбоцитов** (первичная). В процессе активации тромбоцитов, в силу потери (-) заряда, образуются выпячивания на оболочке (псевдоподии), образуя непрочные тромбоцитарные агрегаты. Поверхность агрегата является функционально-активным полем, на котором активируются прокоагулянты плазмы (фибриноген → фибрин) и тромбостенин (фактор 9 – сократительный белок тромбоцитов), освобождаются тромбоцитарные факторы → **реакция «высвобождения»** - выход содержимого из гранул (серотонина, АДФ, Ca^{2+} , АТФ, фактора 4 - нейтрализующего гепарин, фактора 3 пластинок, липидов, гидролаз, фактор роста тромбоцитов). Далее агрегация тромбоцитов индуцируется АДФ, тромбином, коллагеном, адреналином, серотонином и другими веществами, выделяемыми сосудистым эпителием. Для реакции «высвобождения» требуются большие затраты энергии, обеспечивающей вторичный спазм сосудов, вторичную агрегацию тромбоцитов.

4. **Вторичный спазм сосудов** стимулирует **тромбоксан A_2** .

Вторичная агрегация тромбоцитов - (индуцируют тромбоксан A_2 и тромбин) → «Тг-цитарный гвоздь» → **ТРОМБ** (остановка кровотечения).

При нарушении этого механизма гемостаза наблюдается **петехиально-пятнистый тип кровоточивости** (десневые, маточные, носовые геморрагии, точечные кровоизлияния по ходу сосудов). Встречается при тромбоцитопениях, тромбоцитопатиях (наследственных, сложных сочетанных с другими врожденными и наследственными аномалиями, приобретенных симптоматических тромбоцитопатиях, в том числе, лекарственных).

Б). Коагуляционный механизм – вторичный гемостаз.

Обеспечивает остановку кровотечений в крупных сосудах. Решающую роль играют плазменные ферментные системы.

До недавнего времени принятая модель коагуляции свидетельствовала о двух каскадах реакций (внутренний и внешний метаболический пути), соединяющиеся в общий путь, который начинался на одну ступень раньше активации протромбина, на уровне фактора X.

Однако по многим основаниям было ясно, что классическая модель двухстороннего каскада не могла полностью объяснить коагуляцию, происходящую в живом организме. Многие из аргументов против классической модели фокусировались на дефиците специфического фактора и склонности этих дефицитов вызывать кровотечение. Например, дефицит VIII или IX факторов (оба члена внутреннего пути метаболизма) вызывает серьезное заболевание, проявляющееся геморрагией – гемофилией. В то же время известно, что дефицит других факторов внутреннего пути, таких как фактор XII и прекалликреин, не вызывает кровотечения, а дефицит XI фактора (фактора внутреннего пути) проявляется различной степенью кровотечения.

В последнее время были предложены новые модели, раскрывающие механизмы коагуляции *in vivo*, основанные на недавних молекулярных и биологических исследованиях клетки. Наиболее важная информация об этих механизмах заключается в оценке:

- ✓ Функциональной роли клеточных поверхностей в коагуляции.
- ✓ Значения ингибитора тканевого фактора (ИТФ).
- ✓ Роли констант скорости реакций коагуляционных каскадов.

Откорректированная модель инициации коагуляции.

Активация коагуляции *in vivo* изображена на рисунке 9. Существенным моментом активации коагуляции является воздействие плазмы крови на экстравазкулярный тканевой фактор, который представляет собой интегральный мембранный гликопротеин, находящийся в клеточных мембранах фибробластов адвентициальной оболочки и других субэндотелиальных клеток стенки кровеносного сосуда. В нормальных условиях эндотелиальные клетки не продуцируют тканевой фактор, его экспрессия может быть индуцирована провоспалительными цитокинами, такими, как α фактор некроза опухолей и интерлейкин - 1 β .

Фактор VII обладает высокой степенью сродства к тканевому фактору и при связывании с ним образуется комплекс фVII-ТФ, который остается фиксированным на участке повреждения эндотелия. Однако некоторые комплексы могут быть выделены в виде маленьких пузырьков клеточной мембраны или микрочастиц, которые отделяются от поверхности клетки.

Комплекс фVII-ТФ обладает относительно низким уровнем активности, которая может значительно увеличиваться посредством протеолитической модификации фактора VII. Активация фактора VII до формирования активного фактора VII (фактор VIIa) может быть катализирована активными факторами X, IX, XII или тромбином. Важно отметить, что все названные активирующие реакции происходят только тогда, когда фактор VII ассоциирован с тканевым фактором (фVII-ТФ).

В одной из главных своих реакций комплекс фVII-ТФ активирует протеолизом фактор X с образованием фактора Xa, который в свою очередь индуцирует превращение протромбина в тромбин в реакции с участием фактора Va, кальция и отрицательно заряженных фосфолипидов, источником которых являются активированные тромбоциты. *Тромбин является единственной протеиназой, которая способна расщеплять фибриноген и генерировать образование его полимеризованной формы — фибрина.* Поскольку тромбин является мощным тромбоцитарным активатором и стимулирует реакции в клетках кровеносных сосудов для обеспечения восстановления целостности после повреждения, эта *протеиназа играет центральную роль во всех реакциях гемостаза.*

Фактор VII и другие сериновые протеиназы коагуляционной системы имеют общие структурные характеристики. В сравнении с трипсином и хемотрипсином коагуляционные

протеиназы больше по своей молекулярной массе. В каждом факторе трипсиноподобный католитический участок (домен) занимает С-терминальный регион, в то время как N-терминал содержит участки, которые придают специализированные связывающие свойства. Протромбин и факторы VII, IX и X модифицируются в специфический N-терминальный домен с участием витамин К-зависимого фермента, называемого карбоксилаза. Тот же самый фермент модифицирует антикоагулянтные протеины С и S, роль которых будет обсуждена ниже. Карбоксилазо-опосредованная реакция конвертирует глютаминовую кислоту в γ -карбоксиглутаминовую кислоту (gla-остатки); приблизительно, от 9 до 12 кислотных остатков модифицируются посредством коагуляционного фактора. Gla-остатки соединяют мостом коагуляционные факторы с мембранными фосфолипидами через ионы кальция. Такое соединение является существенным для активации фактора X активным фактором IX. Для активации протромбина формируется так называемый протромбиназный комплекс, в котором имеется несколько имеющих решающее значение компонентов. Первыми являются отрицательно заряженные фосфолипиды, доставка которых, как правило, обеспечивается мембранами активированных тромбоцитов. Вторым компонентом является фактор V, который присутствует в плазме и, предположительно (что более важно), в α -гранулах, выделенных активированными тромбоцитами. Фактор V связывается с поверхностью тромбоцита, где он активируется ограниченным протеолизом вначале фактором Xa, а затем тромбином. Фактор Va организует фермент (фактор Xa) и субстрат (протромбин) на поверхности тромбоцита. В полном протромбиназном комплексе, как фактор Xa, так и протромбин связаны с фактором Va и непосредственно с поверхностью тромбоцита через gla-остаток-кальций мосты. В исследованиях *in vitro* показано, что когда все из данных компонентов соответствующе организованы, скорость протромбиновой активации фактором Xa увеличивается в 300000 раз по сравнению с простой активацией протромбина фактором Xa. Как только протромбин активировался, он конвертирует фибриноген в фибрин ограниченным протеолизом. Фибриноген является вытянутым протеином с длиной около 47,5 нм, симметричная структура которого включает три пары идентичных цепей, обозначаемых как A α , B β и γ . Тромбин расщепляет каждую A α и B β цепь сразу, освобождая фибринопептиды A и B. Освободившийся фибрин полимеризуется таким образом, что концы одной молекулы соединяются с центром другой. В конечном итоге фибриновый сгусток стабилизируется фактором XIIIa, единственным ферментом в коагуляции, как отмечалось выше, являющимся трансглутаминазой, которая формирует ковалентные γ -глутамил-лизиновые мосты сначала между прилежащими γ -цепями, а затем между α -цепями. Подобно другим коагуляционным ферментам, фактор XIII циркулирует как неактивный предшественник, который активируется тромбином в реакции с участием фибрина.

При нарушении коагуляционного механизма гемостаза наблюдается **гематомный** тип кровоточивости: большие болезненные кровоизлияния в суставы, мышцы, под кожу (гематомы, гемартрозы), желудочные, кишечные кровотечения. Наблюдается при гемофилии (A, B, C, D), болезни Виллебранда (ангиогемофилия), наследственном дефиците факторов XI, XII, VII, X, V, I, XIII, KКС, приобретенных коагулопатиях, дефиците К-витаминзависимых факторов, энтеропатии, кишечном дисбактериозе и др.

РЕГУЛЯЦИЯ ГЕМОСТАЗА.

Регулируемый гемостаз - состояние системы, когда четко функционирует механизм саморегуляции - «прямой» и «обратной» связи (принцип \pm взаимодействия), препятствующий трансформации локальной активации системы гемостаза во всеобщее свертывание крови.

Различают два основных аспекта регуляции:

А. Нейро-эндокринная регуляция:

- ✓ **нервная:** ЦНС получает информацию в виде сигнала от рецепторов органов, сосудов \rightarrow рефлекс \rightarrow нейросекрет или медиатор (А, НА, гистамин, серотонин и др.). Различают **3 уровня регуляции:** клеточный, подкорковый (эндокринный, вегетативная нервная система, структуры гиппокампа), корковый. При усилении активности симпатической нервной системы отмечается склонность к гиперкоагуляции, при преобладании тонуса парасимпатической нервной системы - гипокоагуляция.
- ✓ **гормональная регуляция** (АКТГ, К, Т₃, Т₄, инсулин и др.), наиболее изученная в предшествующие десятилетия, действует по принципам \pm взаимодействия и дублирования. Так, адреналин и антидиуретический гормон способствуют активации факторов Виллебранда и тканевого активатора плазминогена, а при стрессе увеличение адреналина и фактора Виллебранда способствует усилению адгезии.

В процесс нейроэндокринной регуляции включается множество дополнительных факторов системы гемостаза:

- ✓ **Цитокины** - интерлейкин-1, интерлейкин-8, фактор некроза опухолей (способствуют увеличению тромбогенного потенциала, тормозя простациклин сосудистого эпителия).
- ✓ **Тромбин** - на фоне гиперкоагуляции его увеличение способствует значительному компенсаторному $\uparrow\uparrow$ **атромбогенных веществ**, \uparrow **тромборезистентности** и последующему его истощению, \uparrow тромбообразования.
- ✓ **Эндотоксины** - способствуют усилению синтеза тромбогенных факторов.
- ✓ **Гемодинамические факторы** - АД, гидростатическое давление, снижение скорости кровотока, микроциркуляторные расстройства. В зоне повышения АД активируются тромбоциты, усиливается образование простациклина. При длительном повышении АД усиленно образуются тромбогенные факторы (тромбозы при гипертонической болезни, атеросклерозе).
- ✓ **Гипоксия** - усиление поступления тканевого плазминогена при острых состояниях, при хронических гипоксиях этот механизм неэффективен.

Б) Временная организация системы гемостаза (ВОСГ).

Процесс свертывания крови строго организован во времени - невозможна третья фаза свертывания крови после первой, или первая после второй и т.д. СГ в норме имеет *суточные и сезонные*, зависящие от *солнечной активности, электро-магнитных полей, динамики атмосферного давления* колебания - **биоритмы** - форма организации системы, нестационарный режим работы. Установлено, что **свертывающий потенциал** крови у человека преобладает в **зимний** сезон года, что является одним из патогенетических звеньев учащения случаев инфаркта миокарда в этот сезон. В **весенний** сезон установлен сдвиг в сторону гипокоагуляции. В **осенний** сезон наряду с **гиперкоагуляцией** выявлено **усиление фибринолитической** активности крови. В эксперименте на собаках (Хетагурова Л.Г., 1992) также получено **преобладание свертывающего потенциала** крови в **зимний** сезон года, сравнительно с весенне-летним полугодием, **минимальные** значения отмечены в **осенний** сезон. **Суточные ритмы** большинства изученных показателей СГ у собак подчинены **биволновой динамике** процесса коагуляции: две волны **гиперкоагуляции** с 6.00 до 9.00 и с 18.00 до 21.00 и 2 волны

гипокоагуляции - с 12.00 до 15.00 и с 23.00 до 3.00. Спектр ритмов - ультра-, цирка- и инфрадианный. Установлено, что хроноструктура СГ собак имеет **2** варианта внутрисистемных взаимоотношений цирка- и инфрадианных ритмов ее показателей: **синфазный** и **противофазный** (рис. 10) типы кодовых взаимоотношений показателей коагуляционного и посткоагуляционного этапов процесса, выявляемых электрокоагуло- и тромбоэластографически.

У здоровых людей отмечается закономерная **двухфазная динамика** параметров гемостаза с тенденцией к **гиперкоагуляции в полдень и послеполуденные часы** и к **гипокоагуляции ночью** (Заславская Р.М., 1991). Ритмы СГ *детей до 5-летнего возраста и пожилых людей* более других чувствительны к различным нагрузкам, например, геомагнитным и др. изменениям.

Суточные ритмы СГ нарушаются при некоторых заболеваниях (инфаркт миокарда, инсульты, атеросклероз, ИБС), которые возникают в определенное время суток. Например, у больных со **стенокардией** отмечается нарастание **свертывающей активности** крови в полдень, послеполуденные, вечерние и ночные часы с **максимумом гиперкоагуляции ночью**. Поэтому знание цикличности изменения показателей СГ необходимо использовать для профилактики нарушений в системе. Установлено, что при усилении солнечной активности и геомагнитных возмущений отмечается склонность к гиперкоагуляции с компенсаторной активацией фибринолиза. У больных с ИБС в дни повышенной солнечной активности отмечается повышение склонности к внутрисосудистому свертыванию крови и тромбообразованию.

Таким образом, регуляция **системы гемостаза обусловлена двумя очень важными моментами** (схема 2):

- 1) **Процесс свертывания крови строго организован во времени** - невозможна третья фаза свертывания крови после первой, или первая после второй и т.д.
- 2) Доказано существование **временной организации системы гемостаза**.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА

Современный уровень технического оснащения медицинских лабораторий должен позволить исследователю и врачу-клиницисту получить объективную картину состояния СГ. Количество тестов, представленных в современной лабораторной аналитике достаточно велико, но грамотный подход к диагностике, а затем и контролируемой терапии должен включать не «количество, а необходимое качество» используемых методик, которые в совокупности с другими клиническими показателями (оценка состояния больного, данные общего анализа крови, ЭКГ, доплерография сосудов, дуплексное сканирование и т.д.) помогут врачу поставить правильный диагноз.

В современной гемостазиологии наряду с современными методиками используются и давно применяемые инструментальные коагулографические методы исследования – **тромбоэластография (ТЭГ)** и **электрокоагулография (ГКГ)**, которые сохраняют важность для экстренной и первичной диагностики СГ (см. приложения 5 и 6). Электрокоагулография исследует нативную кровь без цитрата и позволяет в течение 10-20 минут оценить свертывающие и фибринолитические потенции крови. ТЭГ оценивает процесс свёртывания в неподвижной крови, не регулирует контактной активации процесса, но ротационные тромбоэластографы нового поколения не имеют вышеуказанных недостатков, хотя доступны лишь крупным лабораториям. Оба метода рекомендуют использовать как способ ориентировочной оценки стадии или степени повреждения СГ.

Для дальнейшего исследования в общей клинической практике используют двухэтапное гемостазиологическое обследование*:

1 этап: определение протромбинового времени, тромбинового времени, активированного парциального (частичного) тромбoplastинового времени АП(Ч)ТВ, количества тромбоцитов, концентрации фибриногена, времени свёртывания цельной крови;

2 этап: оценка агрегационной активности тромбоцитов (используя разнообразные индукторы агрегации – АДФ, адреналин, ристомидин, коллаген и т.д.); антикоагулянтной системы (по АТ III, гепарину); общей фибринолитической активности крови (эуглобулиновый лизис, определение ингибитора активатора плазминогена), Хаггеман-зависимого фибринолиза и плазминогена; маркеров внутрисосудистого свёртывания (растворимых фибрин-мономерных комплексов – РФ и РФМК, ПДФ, Д-димера), поиск специфических гемокоагуляционных маркеров, присущих определенной категории пациентов (определение волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидных антител - АФА), и, наконец, если это необходимо, проводят молекулярную диагностику наследственных поражений (мутаций) прокоагулянтов СГ методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР).

Отдельно рекомендуется выполнять исследование реологии крови, что позволяет оценить условия текучести крови и внутрисосудистые условия кровотока в целом.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ НЕКОТОРЫХ КОАГУЛОПАТИЙ*.

Надежность работы СГ проявляется как в **большом запасе прокоагулянтов**, так и в **высокой адаптационной способности**. **Недостаточность** этой важнейшей системы жизнеобеспечения проявляется развитием **коагулопатий**. Нарушения гемостаза в виде **тромбозов** или **геморрагий** - свидетельство тяжелых нарушений в организме человека. *Они являются типовыми патологическими процессами, неспецифическим или специфическим компонентом патогенеза различных по этиологии заболеваний, влияющими на течение заболевания, восстановление нарушенных функций, исход и выздоровление.* Патологический процесс в виде *тромбозов* или *геморрагий* возникает, если **саногенетические** реакции, направленные на нормализацию гомеостатических констант гемостаза, **слабо** выражены или **быстро истощаются**, т.е. недостаточны, а **патогенетические** механизмы, соответственно, оказываются более **активными**, что проявляется, в частности, **нарушением динамического равновесия между про- и антикоагулянтами**. В условиях манифестной патологии **устойчивость СГ** заключается в динамическом, но обратимом, изменении параметров процесса в форме коагулопатий (клинических синдромов, приводящих к тяжелым последствиям).

ГИПЕРКОАГУЛЯЦИЯ (Тромботический синдром).

Внутрисосудистое тромбообразование - типовой патологический процесс, осложняющий течение многих заболеваний. **Гиперкоагуляция** является одним из звеньев патогенеза или условий, способствующих тромбообразованию (состоянию тромбофилии), поскольку тромбоз может и не развиваться. Гиперкоагуляция возникает при атеросклерозе,

артериальной гипертонии, ИБС, ревматизме, опухолях, осложненной беременности, в послеродовом периоде, кровопотере, травмах, ожогах, антифосфолипидном синдроме, отмене фибринолитических средств и др. **Вторым звеном** патогенеза развития тромбоза является **замедление тока крови**, ламинарный характер кровотока. **Третьим и главным звеном** патогенеза внутрисосудистого тромбообразования является **повреждение сосудистой стенки**. Развитию тромбоза способствуют повреждение интимы сосудов физическими и химическими факторами (катетер в сосуде, длительные инфузии гиперосмолярных растворов, химические препараты), биологическими (инфекция) - бактериальный эндотоксин, повышение артериального давления, травма, высокая лихорадка, радиация, токсины, увеличение концентрации липидов в крови, аллергические осложнения, местная гипоксия, нарушения метаболизма при атеросклерозе, сахарном диабете, иммунные комплексы. При повреждении интимы сосудов уменьшается ее (-) заряд, что способствует адгезии и агрегации тромбоцитов, усиливающихся при замедлении скорости кровотока, повышении вязкости, гематокрита, сужении просвета сосудов, увеличении содержания крупнодисперсных белков, липидов. В настоящее время получены убедительные данные, указывающие, что тромбозы часто ассоциированы с повреждениями генов, кодирующих белки системы крови (например, повреждения в гене V фактора - мутация Leiden, в гене протромбина и др.).

Кроме того, формирующаяся **системная дисфункция эндотелия – СДЭ (ЭД)** - является **универсальным фактором** в патогенезе тромбозов при различных заболеваниях.

Основными звеньями развития СДЭ являются:

- ✓ Нарушения гемодинамики, оказывающие воздействие на механосенсоры, способствующие снижению тромборезистентности.
- ✓ Нарушения реологических свойств крови - повышение вязкости крови.
- ✓ Первичные метаболические изменения в сосудистой стенке.

Дисфункция эндотелия - это дисбаланс между наиболее значимыми вазоактивными веществами, продуцируемыми эндотелием – между вазодилататором молекулой оксида азота и вазоконстриктором - эндотелином-1. СДЭ является маркером повышенного риска сердечно-сосудистых осложнений и важным звеном в патогенезе атеросклероза. Коррекцию эндотелиальной дисфункции наряду с контролем традиционных факторов риска атеросклероза следует рассматривать как стратегическую линию эффективного предупреждения сердечно-сосудистых осложнений.

Результатом СДЭ является *повышенная адгезия и агрегация тромбоцитов, образование тромбоцитарного тромба, нарушения микроциркуляции.*

Клинические последствия гиперкоагуляции: тромбоз коронарных сосудов (инфаркт миокарда), сосудов головного мозга (инсульт), тромбоэмболия легочной артерии, надпочечников, поджелудочной железы, кишечника и др. со всеми клиническими проявлениями и последствиями для здоровья пациентов.

Развитию **инфаркта миокарда** предшествует предтромботическое состояние и изменение коронарных сосудов, прежде всего, атеросклероз, усиление адгезивно-агрегационных свойств тромбоцитов, увеличение катехоламинов, молочной кислоты, тромбина, а также поступающих в кровоток веществ с тромбопластиновой активностью из участка некроза миокарда. Установлено, что при остром инфаркте миокарда усилена активность тромбоцитов и плазменных факторов коагуляции. Усиление активности тромбоцитов связывают с увеличением концентрации катехоламинов в крови. Одновременно снижается активность плазмينا и

нарушается превращение пламиногена в плазмин, угнетаются фибринолитические свойства крови, а также антикоагулянтные, что способствует образованию пристеночных тромбов.

Статистика последних лет показала угрожающий характер **распространенности и нарастания атеросклеротического** поражения артерий. Атеросклеротическое поражение артерий *всегда бывает распространенным*, при наличии ишемии одного из органов, всегда следует ожидать скорого поражения и сопряженного органа. Главной опасностью для жизни человека является **не сам атеросклероз, а наслаивающийся на него тромбоз** артерий – **атеротромбоз**, приводящий к *острой ишемии* жизненно важных органов, часто заканчивающийся летально. Детальное изучение **тромбогенеза** показало, что **тромботический процесс начинается с прилипания тромбоцитов к местам поврежденной атеросклеротической бляшки**, причем наиболее ранимыми являются молодые бляшки с тонкой поверхностной оболочкой. Например, *разрыв бляшки* выявляется в *75% случаев острого коронарного тромбоза*. Одновременное наличие *внутри бляшки большого количества тканевого фактора*, выделяемого моноцитами, тучными клетками и гладкомышечными клетками, заставляет предполагать активное участие в **атерогенезе** самого **процесса тромбообразования, т.е. активации гемокоагуляции**. Обнаружение там же *фибрин-мономеров, фибрин-полимеров*, а также *влияние на развитие атеросклеротической бляшки антикоагулянтов* (гирудина) не позволяет исключить и возможную **первоначальную роль системы гемокоагуляции в процессе атеротромбоза**. Атеротромбоз может иметь любую локализацию, однако **наиболее частыми и наиболее опасными** для больного и наиболее обременительными для общества являются **тромбы коронарных артерий; артерий, питающих мозг, и артерий, снабжающих кровью конечности**. Имеющийся клинический опыт говорит о том, что лечение острого тромбоза наиболее эффективно при применении тромболитических и противотромботических препаратов- антикоагулянтов и антиагрегантов, к которым может быть добавлена внутриаартериальная внутридилатационная ангиопластика или хирургическое вмешательство.

В свете недавних исследований было показано, что как *внешний, так и внутренний пути системы свертывания активизируются в зоне повреждения, что сопровождается снижением активности коагуляционных механизмов. Высокий уровень тканевого фактора на всех этапах развития бляшки может инициировать тромбозы через внешний путь. В то же время большое количество частиц окисленных липопротеидов низкой плотности, накапливаемых в ядре (коре) бляшки, вместе с апоптотическими тельцами обеспечивают фосфолипидные поверхности для сборки ферментативных комплексов как внешнего, так и внутреннего путей свертывания*. Снижение тромбомодулина и экспрессии рецепторов к активированному протеину С может вносить свой вклад в протромботический потенциал.

Полное понимание механизмов тромбообразования при атеросклерозе и определение роли внешнего и внутреннего путей свертывания в этом процессе может обеспечить основу для создания более эффективных ингибиторов атеротромбоза, направленных на снижение смертности от осложнений атеросклероза.

Лабораторные критерии предтромботического состояния:

- ✓ увеличение концентрации фибриногена;
- ✓ снижение фибринолитической активности;
- ✓ повышение толерантности плазмы к гепарину;
- ✓ увеличение концентрации факторов VIII, XIII, VII, XI;
- ✓ снижение активности липопротеиназ и АТ III;

- ✓ усиление активности ККС;
- ✓ усиление агрегационной способности тромбоцитов;
- ✓ увеличение содержания тромбоцитарного фактора 4;
- ✓ увеличение количества циркулирующих эндотелиоцитов.

Признаки нарушений тромбогенности и тромборезистентности сосудистого эндотелия (маркеры дисфункции эндотелия):

- ✓ **фактор Виллебранда** - значительно увеличен у онкологических больных: в 2 и более раз;
- ✓ **тканевый активатор плазминогена:** его снижение – предпосылка для развития тромбоза, повреждение эндотелия (гипертония, сахарный диабет, атеросклероз);
- ✓ **тромбомодулин** - его значительное снижение является плохим прогностическим признаком (васкулиты, диабет, атеросклероз);
- ✓ **РАI – I*** – его значительное увеличение является плохим прогностическим признаком нарушения пристеночного фибринолиза;
- ✓ **Эндотелиальные клетки** - их количество, циркулирующее с кровью, увеличивается в десятки раз при васкулитах, эклампсии, атеросклерозе.

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ
ТРОМБОТИЧЕСКОГО СИНДРОМА (Вавилова Т.В.*)**

Для правильного выбора лечебных и контролируемых процедур при повышенном тромбообразовании необходимо помнить, что механизмы артериального и венозного тромбоза различны. При артериальном тромбозе ведущими являются поражение и дисфункция сосудистой стенки и активация тромбоцитов. Изменение структуры сосудистой стенки (атероматоз, диабетическая ангиопатия, ревматический или инфекционный эндокардит) лишает эндотелий тромборезистентных свойств, нарушает кровоток и сдвиговые напряжения в результате стенозирования и вазоконстрикции. Последняя провоцируется выделяющимся при активации тромбоцитов тромбоксаном A_2 (TxA_2) и эндотелином-1. Нарушения сосудистой стенки, чужеродный материал (стент, искусственный клапан сердца, сосудистый протез) провоцируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, ведут к активации коагуляционного звена гемостаза, образованию тромбина, который в свою очередь вызывает еще большую агрегацию тромбоцитов. Количество активных форм и число тромбоцитов, вовлеченных в агрегаты, могут свидетельствовать о предтромботической готовности. Факторы риска развития артериального тромбоза могут иметь наследственный характер (гипергомоцистеинемия и повышенная функциональная активность тромбоцитов при наличии полиморфизмов генов рецепторного аппарата) или быть связаны с приобретенной гиперагрегацией тромбоцитов.

Тромбообразование в венозном русле связано с системной гиперкоагуляцией (наследственные факторы: мутация Leiden, резистентность к активированному протеину С; приобретенные: хирургические вмешательства, протезы клапанов и т.д.), замедлением и нарушением кровотока (иммобилизация, ожирение, ИБС, беременность, варикозная болезнь).

Антитромботические препараты можно разделить на группы в соответствии с механизмом действия и клиническими задачами: *антиагреганты, антикоагулянты прямого*

действия, антикоагулянты непрямого действия. В каждой группе препаратов должен быть использован и свой набор лабораторных исследований для контроля эффективности и обеспечения безопасности фармакологического средства.

Антиагрегантные препараты — это фармакологические агенты, снижающие функциональную активность тромбоцитов и используемые для профилактики и купирования тромбозов в артериальном и микроциркуляторном русле. Они могут приниматься самостоятельно или (реже) как дополнение к антикоагулянтной терапии.

Основные антиагреганты^{**}, используемые в настоящее время, относятся к трем группам препаратов: ацетилсалициловая кислота, тиенопиридины (**Тиклид, Плавикс**) и блокаторы гликопротеиновых рецепторов тромбоцитов GP IIb/IIIa (**Абциксимаб, тирофибан, эптифибатид**). Ацетилсалициловая кислота — **аспирин (Тромбо АСС, Кардиомагнил)** - в дозе от 75 до 325 мг/сут ингибирует циклооксигеназу — фермент, активно участвующий в метаболизме арахидоновой кислоты и образовании ТхА₂. Блокада синтеза ТхА₂ подавляет индуцируемую им агрегацию тромбоцитов. Эффективность аспирина доказана в кардиологической практике, однако в последние годы выявлено, что около 30% населения обладают резистентностью к аспирину. Недостаточно ясным остается вопрос и об эффективности аспирина у пациентов с полиморфизмом субъединицы IIIa рецептора тромбоцитов GP IIb/IIIa. При носительстве аллеля P1^{A2} и повышении агрегационных свойств тромбоцитов патогенетически более верным для предотвращения артериальных тромбозов можно считать назначение **плавикса**.

Антагонисты рецепторов к аденозиндифосфату — **тиенопиридины** — угнетают АДФ-зависимый путь агрегации тромбоцитов. К ним относятся **тиклопидин (тиклид)** и **клопидогрель (плавикс)**. Их действие наступает медленнее, чем действие аспирина, поэтому в начале лечения используются нагрузочные дозы препаратов. Иногда при приеме тиклида отмечаются нейтропения и тромбоцитопения, поэтому необходимо выполнение клинического анализа крови с подсчетом тромбоцитов через каждые 2 нед. на протяжении первых 3 мес лечения.

В силу разных механизмов антитромбоцитарного действия тиенопиридинов и аспирина возможно комбинирование этих препаратов, что используется в кардиохирургической практике для кратковременного лечения пациентов, подвергнутых стентированию коронарных артерий.

Третья группа препаратов — блокаторы гликопротеиновых рецепторов IIb/IIIa — предотвращают образование связей тромбоцитов с фибриногеном и фибронектином, воздействуя на основной механизм агрегации тромбоцитов. Исследования показали, что они могут быть высокоэффективными при кратковременном в/в введении у больных, подвергающихся чрескожному коронарному вмешательству, как в сочетании с гепарином, так и самостоятельно.

В некоторых клинических ситуациях (ангиология, неврология, акушерская практика) в качестве средств, уменьшающих агрегацию тромбоцитов, используются **дипиридамола (курантил)** и **пентоксифиллин (трентал)**. Последний улучшает реологические свойства крови за счет увеличения деформируемости эритроцитов. По антиагрегационной активности эти препараты уступают тиенопиридинам и ацетилсалициловой кислоте.

Назначают антиагреганты по клиническим показаниям согласно принятым схемам и оценивают их действие также клинически или по результатам функциональных исследований (ЭКГ, состояние кровообращения в конечностях и т. д.). Однако, учитывая частоту

аспиринорезистентности, носительство аллеля P1^{A2} у 18% лиц в российской популяции, целесообразно периодически исследовать активность тромбоцитов в ходе антиагрегантной терапии. Информативным и доступным является метод морфофункциональной оценки внутрисосудистой активации тромбоцитов.

Антикоагулянтные препараты представлены в клинической практике прямыми антикоагулянтами, прямыми ингибиторами тромбина и антикоагулянтами непрямого действия. Выделение трех фаз коагуляционного каскада и выявление ведущей роли тканевого фактора в инициации свертывания несколько изменили и общее представление о приоритетах в реакциях плазменного звена гемостаза.

Гепарин, основной препарат этой группы, выделен в 1916 г. из печени, в связи с чем и получил свое название. По химической природе является глико-заминогликаном, оказывает ингибирующее действие на свертывающую систему. В фармакологической практике гепарин представлен в двух вариантах: **нефракционированный гепарин (НФГ)** и группа препаратов **фракционированного** или низкомолекулярного **гепарина (НМГ)**. Средняя молекулярная масса коммерческого гепарина 12 000—16 000 Д. Характеристику "прямого" антикоагулянта гепарин получил по механизму действия — способности вмешиваться в процесс тромбообразования и блокировать его на различных этапах. Гепарин потенцирует действие АТШ и ингибирует активированные факторы внутреннего свертывания: XPa, XIa, Xa, IXa. Ингибиторная активность АТШ при введении гепарина возрастает примерно в 1000 раз. Основой антикоагуляционного эффекта является образование тройных комплексов: [IIa+АТШ+НФГ] и [Xa+АТШ+НФГ]. При этом проявление антикоагулянтной активности НФГ возможно только при сохраненном уровне АТШ.

НФГ действует быстро, но кратковременно. Метаболизируется печенью и выводится почками. Эффект зависит от пути введения препарата. Основные методы введения: инфузионно непрерывно, в/в болюсно и п/к. В первом случае эффект наступает сразу, поддерживается непрерывно на необходимом уровне, но быстро угасает при прекращении введения или уменьшении скорости, особенно если скорость введения невелика - до 800 ЕД/ч. При болюсном введении действие препарата длится 4 - 5 ч, а после п/к инъекции эффект развивается через 40 - 60 мин и продолжается 8 - 12 ч.

Для предотвращения или локализации процесса тромбообразования при ОИМ и венозном тромбозе используется более или менее длительное введение гепарина в терапевтических дозах 400 - 800 ЕД/кг в день. Подбор дозы препарата и мониторинг проводятся по уровню активированного парциального (частичного) тромбопластинового времени АП(Ч)ТВ индивидуально, так как поддержание терапевтической концентрации гепарина затруднено прежде всего из-за непредсказуемого связывания его с белками плазмы. Общие правила состоят в том, что через 6 ч после начала введения препарата **АПТВ** должно быть в 1,5—2,5 раза длиннее, чем в контрольной плазме, а затем стойко удерживаться на этом уровне. Определение **АПТВ** должно проводиться каждые 6 ч введения гепарина с коррекцией скорости введения до тех пор, пока два последующих измерения не будут соответствовать терапевтическому уровню, а состояние больного не будет стабильным (отсутствие клинических признаков продолжающегося тромбообразования или геморрагии). В дальнейшем определение **АПТВ** можно проводить 1 раз в **12-24 ч**.

Другая разновидность гепарина — фракционированный или НМГ. Средняя молекулярная масса - 4000 - 8 000 Д. Механизм действия отличается от такового НФГ тем, что эти препараты обладают большей активностью в отношении фактора Xa, но не в отношении тромбина.

Преимущества НМГ: большая биодоступность, высокая антитромботическая активность при меньшем риске развития кровотечений, отсутствие существенного влияния на уровень АТШ, пролонгированное действие с возможностью введения 1—2 раза в сутки, реже возникающая тромбоцитопения, эффективность применения в фиксированных дозах, а, следовательно, отсутствие необходимости подбора дозы по лабораторным исследованиям и лабораторному мониторингу.

В настоящее время используется около 10 препаратов НМГ. Наиболее известные и зарегистрированные в России: **фраксипарин** (надропарин кальций), **клексан** (эноксапарин натрий), **фрагмин** (дальтепарин натрия). НМГ не являются взаимозаменяемыми. Каждый из них имеет уникальный спектр антитромботического действия и профиль клинической эффективности. Активность препаратов определяется их способностью к блокированию фактора X активного - анти-Xa-активность по Международному стандарту НМГ.

Прямые ингибиторы тромбина и фактора Xa все шире используются в клинической практике. Это - препараты, которые вводятся парентерально (**гирудин**) или принимаются per os (**Xi-мелагатран**) и блокируют тромбин без посредников. В последние годы получен синтетический пентасахарид (**Арикстра**), образующий комплекс с АТШ и катализирующий селективную инактивацию фактора Xa свертывания крови. Он является альтернативой гепарину и рекомендован для профилактики тромбоэмболических осложнений (в том числе и в ортопедической хирургии). Клинические исследования этих препаратов продолжаются.

К **антикоагулянтам непрямого действия (АНД)** относятся препараты, которые, не вмешиваясь самостоятельно и непосредственно в процесс тромбообразования, влияют на него через синтез факторов свертывания. Группу АНД принято называть также оральными антикоагулянтами. В зависимости от химической структуры выделяют производные кумарина (варфарин, аценокумарол, неодикумарин) и индандиона (фениндион). Другие АНД в Российской Федерации на зарегистрированы.

По механизму действия АНД - антагонисты витамина К, они ингибируют витамин К-редуктазу. В результате образуются неспособные к активации витамин К-зависимые факторы (PIVKA-протеины) и снижается способность к свертыванию. При таком механизме действия терапевтический эффект применения проявится не сразу. Для разных препаратов этот период «отсрочки» различен: от 12 до 48 ч и зависит от периода полужизни факторов свертывания.

Важно помнить, что действие АНД распространяется не только на плазменные прокоагулянты, но и на физиологические антикоагулянты, т. е. они вмешиваются в равновесие между свертывающей и противосвертывающей системами с преимущественным влиянием на плазменный гемостаз. Это имеет большое практическое значение, особенно в начальном периоде терапии.

Показания для АНД: длительная профилактика тромбозов и тромбоэмболии при высоком риске тромбообразования (фибрилляция предсердий, клапанные пороки сердца, наличие протезов сердечных клапанов, мерцательная аритмия, наследственные тромбофилии, вторичная профилактика инфаркта миокарда), лечение тромбозов различной локализации и тромбоэмболических осложнений (ТЭЛА). **Противопоказания:** исходно сниженная активность факторов протромбинового комплекса (менее 70%), геморрагические диатезы, нарушение функции печени и почек, неопластические процессы, язвенная болезнь, беременность, гиперчувствительность, тяжелая артериальная гипертензия.

В настоящее время «золотым стандартом» терапии АНД признан **варфарин (мареван)** (используется для контролируемой гипокоагуляции с 1947 г). В России варфарин пришел на

смену фенилину, который является более токсичным, менее эффективным и требует более частого приема из-за короткого периода полужизни.

Основным лабораторным исследованием для контроля за АНД является определение международного нормализованного отношения (МНО), которое рассчитывается с учетом индекса чувствительности используемого тромбопластина. Необходимость контроля МНО и подбора дозы диктуется индивидуальной чувствительностью к варфарину, которая зависит от каталитической активности микросомального фермента печени CYP2C9 семейства P-450, метаболизирующего варфарин.

Степень гипокоагуляции, которой необходимо придерживаться при использовании АНД зависит от клинической ситуации. Рекомендации по уровню МНО предложены Российской ассоциацией по изучению тромбозов, геморрагии и патологии сосудов в 2002 г. Они разработаны на основании отечественного опыта и рекомендаций Американской ассоциации исследователей сердца — АНА (приложение 4).

Принципы и правила использования АНД:

1. Терапия начинается со стандартной дозы препарата, указанной производителем. Рекомендованы средние поддерживающие дозы (для варфарина около 5 мг). У пожилых, при нарушениях питания, заболеваниях печени и почек, использовании лекарственных средств, усиливающих действие АНД, повышенном риске возникновения кровотечений, у пациентов с дефицитом витамина К используют более низкие начальные дозы. Препарат принимается 1 раз в сутки в 18—20 ч.
2. АНД - препараты, действие которых проявляется не сразу. Первые 24—36 ч в крови циркулируют факторы свертывания, синтезированные печенью до начала лечения. Латентный период зависит от сроков полужизни факторов. Для достижения максимального эффекта может понадобиться до 4 - 7 дней. Так же отсроченно идет и восстановление активности ПК после отмены препаратов. Терапия АНД не дает эффекта "на кончике иглы" и не является быстро управляемой. Продолжительность лечения зависит от состояния больного. Лечение можно отменять сразу, не снижая дозы.
3. Исследование протромбинового времени и расчетных показателей при терапии АНД должно выполняться в венозной крови с соблюдением всех правил проведения доаналитического этапа. Первое исследование МНО необходимо выполнить не позднее чем через 36 ч после приема варфарина.
4. Во время подбора дозы препарата МНО необходимо определять не реже 1 раза в 1-2 дня до тех пор, пока не будет достигнут желаемый подъем МНО и два следующих друг за другом результата не будут одинаковыми. Далее исследование выполняется 1 раз в неделю, а после 1 мес. стабильности - 1 раз в месяц или 1 раз в 2 мес.
5. В ряде случаев может потребоваться внеочередное определение МНО: при уменьшении поступления витамина К из кишечника (диарея, голодание, прием антибиотиков и др.) или использовании препаратов, конкурирующих с варфарином за цитохром CYP2C9, в первую очередь НПВС и ингибиторов рецепторов к ангиотензину II.

Неотложная тромболитическая терапия при инфаркте миокарда базируется на применении высокоактивных и сравнительно безопасных активаторов эндогенного плазминогена. Их условно подразделяют на 3 поколения:

- 1) с короткими сроками жизни в кровотоке; стимулирующие активацию как циркулирующего, так и связанного с фибрином плазминогена (*стрептокиназа, урокиназа*);
- 2) имеющие продолжительный, до 4-6 часов, период полужизни в системном кровотоке, обладающие высоким сродством к связанному с фибрином плазминогену

(рекомбинантная проурокиназа, ацелированный «аноизолированный» плазминоген – стрептокиназовый активаторный комплекс «АПСАК», рекомбинантный тканевой активатор плазминогена - ТАП);

- 3) генноинженерные рекомбинантные препараты с высокой тромболитической активностью (негликозилированные рекомбинантные ТАП, химерные молекулы, содержащие участки ТАП и урокиназу и др.).

Все **тромболитические** препараты - стрептокиназа, антистреплаза, урокиназа, ТАП эффективны для лечения коронарного тромбоза в сочетании с аспирином. Наименьшую летальность дает применение ТАП в ускоренном режиме вместе с в/в введением гепарина.

Терапия эндотелиальной дисфункции*

В настоящее время ведется активный поиск оптимальных схем лечения с применением препаратов-корректоров нарушений функций эндотелия и нефармакологических методов улучшения состояния сосудистой стенки.

К нефармакологической стимуляции синтеза NO относятся дозированная адаптация к умеренной физической нагрузке и гипоксии. В основе стимулирующего действия адаптации к физической нагрузке на продукцию NO в эндотелии лежит увеличение напряжения сдвига. При продолжительном увеличении напряжения сдвига (<1 мин.) происходит активация фермента e-NOS. При длительном увеличении напряжения сдвига (от 1 мин. до 1 часа) происходит активация факторов транскрипции и синтеза e-NOS. Другим физическим фактором, который моделирует продукцию NO в сосудах, является гипоксия. Периодически повторяющиеся непродолжительные гипоксические воздействия сопровождаются транзиторными повышениями внутриклеточного Ca²⁺, который активирует e-NOS. Более стойкий NO-стимулирующий эффект адаптации к нормобарической или гипобарической гипоксии связан с активацией фактора HIF-1 (*hypoxia-inducible factor-1*) — регулятора транскрипции ряда генов, в том числе генов NOS. Благодаря активации HIF-1, по мере формирования адаптации в стенках сосудов, нарастает экспрессия гена NO-синтазы, что делает адаптацию более долговременной. Нефармакологические методы коррекции дисфункции эндотелия имеют значительно меньше противопоказаний и побочных эффектов, чем фармакологические, но такие методы наиболее эффективны на ранних стадиях заболевания, а также в качестве вспомогательных средств лекарственной терапии. Современная терапевтическая стратегия в отношении коронарной патологии фокусируется на удержании или восстановлении равновесия перечисленных эндотелиальных факторов.

Медикаментозная терапия СДЭ^{1,2}

В настоящее время предложено несколько классов веществ, являющихся донорами NO:

1. Органические нитровазодилататоры (ОНВД) – применяются более 100 лет для лечения ИБС – нитроглицерин, изосорбида динитрат, никорандил. Расслабляющий эффект выделяемого из органических нитратов NO связан с активацией гуанилатциклазы. Кроме основных эффектов, широко описанных при лечении ИБС, ОНВД обладают антиатерогенным действием

за счет уменьшения проявлений СДЭ. Интерес в этой группе вызывает никорандил, который за счет активации гуанилатциклазы приводит к внутриклеточному накоплению цГМФ и, следовательно, к увеличению продукции NO, а также, за счет гиперполяризации мембран при открытии калиевых каналов, к расслаблению гладких мышц сосудов.

1. **Нитропруссид натрия (НП)** – из молекулы которого NO выделяется спонтанно, однако использование ограничено (только в/в способ введения).
2. **Молсидомин** – высвобождает NO в результате метаболических превращений, требующих присутствия оксидантов.
3. **S-нитрозотиолы** – способны включать NO в различные соединения, защищающие его от распада, обладают выраженным антиагрегантным действием.
4. **NONO-аты** – диэтиламин/NO, диэтилентриамин/NO, которые спонтанно высвобождают NO в водной среде. Высвобождение NO из этих веществ происходит медленно и в течение длительного времени, препараты обладают выраженным антиагрегантным действием.
5. **Бифункциональные доноры NO:**
 - комплекс **НПВС и NO – нитроаспирины** (NCX-4016 и NCX-4215), при этом антиагрегантный эффект аспирина потенцируется; **нитронапроксен и нитродиклофенак;**
 - **комплекс ингибиторов АПФ и нитрогруппы** – нитрозокаптоприл.

Нитратсодержащие препараты, компенсирующие дефицит эндогенного NO, антагонисты Ca^{2+} влияют на активность АТ II и ЭТ-1 на уровне гладких мышц сосудов, облегчая вазодилаторный эффект NO.

6. Активно разрабатываемые препараты — **антагонисты рецепторов эндотелинов** — являются еще одним инструментом восстановления эндотелиального баланса при сердечно-сосудистой патологии.
7. Восстановление эндотелиальной дисфункции и улучшение синтеза NO у больных ИБС или гиперхолестеринемией наблюдали и при применении заместительной терапии **L-аргинином** (субстратом NOS-синтазы).
8. Под действием **эстрогенов** возможно восстановление нарушенной функции эндотелия сосудов, в том числе и коронарных. Антиишемический эффект эстрогенов связывают с улучшением эндотелиальной функции и активацией эндотелием синтеза простаглицина.
9. Благоприятное влияние способны оказывать и антиоксиданты (витамины С и Е) за счет снижения свободных радикалов кислорода и повышения доступности NO. Применение витамина Е в дозах 400-800-1000 МЕ в день снижает чувствительность ЛПНП к окислению, предупреждает развитие эндотелиальной дисфункции и прогрессирование атеросклероза и ИБС.
10. Влияние на СДЭ при ИБС продемонстрировано **ингибиторами АПФ**, которые улучшают функцию эндотелия опосредованно через увеличение синтеза и снижение деградации NO и АПФ, увеличивают уровень простаглицина при снижении содержания тромбосана, кроме того, вызывают уменьшение активности тромбоцитов. Ингибиторы АПФ, помимо снижения синтеза АП, препятствуют энзиматической деградации кининов, что ведет также к повышению рилизинга эндотелиального NO.
11. Особый интерес представляет стимуляция синтеза эндотелиального NO прямыми активаторами, ярким представителем которых является новый суперселективный β -адреноблокатор — **небиволол**, который не только оказывает антигипертензивное действие, но и ограничивает СДЭ, развитие гипертрофии миокарда и ремоделирование сосудистого русла.
12. Ведутся разработки новых форм пептидных **ингибиторов эндотелин-превращающего фермента**. Терапевтический потенциал таких ингибиторов весьма перспективен.

ГИПОКОАГУЛЯЦИЯ (ГЕМОРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ)

Этиология:

- ✓ Врожденные и приобретенные тромбоцитопении, тромбоцитопатии, недостаточный синтез или усиленное потребление прокоагулянтов вследствие заболеваний печени, инфекций, интоксикации, наследственной патологии.
- ✓ Недостаточная активация и расстройство функционирования ККС, снижение активности тромбоцитов вследствие патологии печени, сепсиса, обширных воспалительных процессов, наследственного дефекта синтеза прокоагулянтов.
- ✓ Нарушения в системе противосвертывающих факторов, связанные с анафилактическим шоком, аллергией, лейкозом, лучевой болезнью, патологией печени, аутоиммунными заболеваниями, нарушениями белкового обмена.
- ✓ Усиление фибринолиза, связанное со значительным увеличением в крови факторов фибринолиза при обширной травме, ожогах, некрозе тканей, интоксикации, тяжелой инфекции, передозировке или неправильном назначении лекарственных препаратов, патологии сосудистой стенки, гиповитаминозах.

Клинические последствия: гемофилии, парагемофилии, геморрагические диатезы.

Гемофилии обусловлены наследственным дефектом в X-хромосоме, проявляющиеся снижением выработки факторов свертывания крови с последующим нарушением процесса гемокоагуляции в форме обильной кровоточивости, образования гематом, гемартрозов и т.д.

Гемофилия А - недостаток образования плазменного тромбопластина в результате недостатка тромбопластиногена плазмы или антигемофильного глобулина - А (АГГ - А, фактор VIII) - наследственное заболевание, сцепленное с X-хромосомой. **Гемофилия В (болезнь Кристмаса)** - недостаток плазменного тромбопластина за счет дефицита **IX фактора** свертывания крови (фактора Кристмаса). **Гемофилия С** – наследственный дефект XI фактора свертывания крови (аутосомный тип наследования).

Парагемофилия - наследственный дефект или приобретенный дефицит некоторых прокоагулянтов - факторов II, V и др. Клинические проявления те же, что при гемофилии. Однако, патогенетическое лечение требует компенсации соответствующих прокоагулянтов.

Геморрагические диатезы могут быть первичными и вторичными:

- а) **первичные:** тромбоцитопеническая пурпура- болезнь Верльгофа, геморрагический васкулит – болезнь Шейнлейн- Геноха, гипо- и афибриногемии; тромбоцитопении и тромбоцитопатии и др.
- б) **вторичные** (рис.11-А): сопровождают лейкозы, желтухи, лучевую болезнь, панкреатиты, патологию почек, печени и др.; геморрагические вирусные лихорадки (желтая, Чикунгунья и др.), для которых характерно значительное повышение $t^{\circ}\text{C}$, геморрагические явления на коже, слизистых, в кишечнике, кровавый понос, бред, головная боль.

Тромбоцитопеническая пурпура (рис.11-Б) или **болезнь Верльгофа** – занимает первое место среди геморрагических диатезов по частоте и связана со **значительным снижением количества тромбоцитов в крови**. Различают 2 формы: иммунную и неиммунную. **Иммунная форма** связана с *аутоиммунной* реакцией, приводящей к *разрушению тромбоцитов* в связи с перенесенными инфекциями, приемом некоторых медикаментов, индивидуальной непереносимостью некоторых пищевых продуктов, воздействием радиации. Неиммунная форма связана с недостатком в организме тромбоцитопоэтического фактора. **Основными патогенетическими звеньями** являются:

- ✓ уменьшение количества тромбоцитов за счет снижения их синтеза;
- ✓ укорочение продолжительности жизни тромбоцитов;
- ✓ срыв механизма естественной иммунологической толерантности;
- ✓ повышение синтеза антитромбоцитарных антител;

- ✓ нарушение механизмов первичного гемостаза;
- ✓ развитие геморрагического синдрома.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ СИНДРОМА ГИПОКОАГУЛЯЦИИ*

Кровотечения могут быть проявлением самостоятельного геморрагического заболевания, а также осложнением другой основной патологии или следствием местных сосудисто-тканевых повреждений. Причина геморрагического диатеза - нарушения в СГ, которые бывают первичными, генетически обусловленными и вторичными, приобретенными. Любое изолированное или сочетанное нарушение в одном или нескольких звеньях гемостаза может привести к развитию кровоточивости. Клинические проявления ее в некоторой степени сходны, что крайне затрудняет диагностику. В то же время точное определение причины нарушений в системе гемостаза является необходимым условием для проведения адекватной гемостатической терапии. Диагностика геморрагического заболевания должна проводиться в соответствии с определенным принятым алгоритмом. Прежде всего, необходимо установить наличие геморрагического диатеза, а затем определить локализацию дефекта в системе гемостаза.

Для установления диагноза большое значение имеет тщательно собранный *анамнез*. Этот первый этап ознакомления с историей заболевания является основой планирования дальнейшего лабораторного исследования.

Заболевания системы крови, печени, почек, диспротеинемии, ревматизм, инфекционно-токсические и радиационные воздействия при отрицательном наследственном анамнезе указывают на большую вероятность вторичного системного нарушения, связанного с основным заболеванием или экзогенным воздействием. (Следует особо подчеркнуть, что заболевания, закономерно вызывающие изменения в СГ, должны быть исключены не только на основании сведений, полученных от больного, но и на основании тщательного объективного обследования). При опросе больного с кровоточивостью врач должен помнить, что геморрагические проявления могут быть результатом длительного приема некоторых лекарственных препаратов, способных в той или иной мере нарушить гемостатический процесс (в частности, прием ацетилсалициловой кислоты, антикоагулянтов). Должна быть исключена возможность кровотечений, вызванных местными изменениями (например, при фиброматозе матки, при локальном расширении сосудов носовой перегородки или ее повреждением).

Наличие врожденного геморрагического заболевания устанавливается на основании совокупности характерных анамнестических и клинических данных (геморрагические проявления с детства, различная их локализация, закономерное повторение кровотечений на протяжении всей жизни, аналогичные случаи заболевания в семье). Для определения характера наследования в каждом отдельном случае необходимо выяснить возможные гемостатические нарушения у кровных родственников минимум в трех поколениях, обследовать всех доступных родных по программе выявления нарушений в системе гемостаза или сделать запрос в ЛПУ по месту проживания иногородних родственников и составить при положительном наследственном анамнезе родословное дерево. Однако отрицательный семейный анамнез не исключает возможности выявления врожденного геморрагического заболевания. Оно может возникнуть в семье впервые (спорадические случаи), кроме того нередко больные не располагают сведениями о своих родственниках.

Установление врожденного геморрагического диатеза в случаях тяжелого течения заболевания не представляет особой сложности, в то время как умеренно протекающие формы длительно могут оставаться не диагностированными. При легко протекающих формах геморрагических диатезов кровоточивость может проявиться только после большой травмы или операции, поэтому у больных с подозрением на врожденный геморрагический диатез особое внимание следует обратить на течение послеоперационного периода, в частности, после удаления зуба, тонзиллэктомии.

Анализ клинико-anamnestических данных и осмотр больного позволяют дифференцировать коагуляционный тип кровоточивости, в основе которого лежат изменения плазменно-коагуляционного звена гемостаза, от капиллярного, который наблюдается при нарушениях в сосудистом или тромбоцитарном звеньях, то есть при вазопатиях и тромбоцитопатиях (табл.3).

Таблица 3

Определение характера кровоточивости по клиническим проявлениям

Клинические проявления	Характер кровоточивости	
	<i>Коагуляционный</i>	<i>Капиллярный</i>
Гематомы (синяки) Гемартрозы	Большие Часто встречаются у тяжелых больных как основной признак	Небольшие поверхностные Не характерны
Петехии	Отсутствуют	Типичные проявления
Носовые кровотечения	Наблюдаются редко	Часто основной вид кровотечения
Кровотечения при поверхностных порезах	Отсутствуют	Длительные
Кровотечения после экстракции зуба	Начинаются ч/з несколько часов после операции и не останавливаются после наложения давящей повязки	Начинаются сразу после операции и обычно останавливаются после наложения давящей повязки
Послеоперационные кровотечения	Поздние кровотечения с образованием раневой гематомы	Кровотечения в основном во время операции
Характерные проявления при умеренных формах	Большие гематомы после травмы и опасные кровотечения после ранений и операций	Носовые и маточные кровотечения

У больных с дефектом в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза кровотечения обычно начинаются сразу после травмы, так как у них нарушено образование первичной гемостатической пробки. У этих больных может быть нарушен окончательный гемостаз вследствие недостаточной коагуляционной функции тромбоцитов и затруднения образования фибринового сгустка.

Поздние кровотечения характерны для коагулопатий, обусловленных дефектом плазменных факторов свертывания крови. Между моментом нанесения травмы и началом кровотечения проходит значительный промежуток времени, у некоторых больных от нескольких часов до суток. Отсутствие кровоточивости сразу после травмы объясняется тем,

что сосудистый спазм и образование тромбоцитарной гемостатической пробки у больных с плазменным дефектом не нарушены. Однако гемостатическая пробка у них нестабильна из-за недостаточного образования плотного фибринового тромба, способного противостоять давлению крови и обеспечить гемостаз в сосудах среднего калибра. В результате через 1-2 часа после восстановления нормального уровня кровяного давления в зоне повреждения развивается кровотечение. Поэтому указания на продолжительные или вновь возникающие кровотечения через несколько часов после травмы или хирургической процедуры (в том числе и после удаления зуба) указывают на коагуляционный дефект.

Существенные различия имеются в локализации кровотечений при геморрагических диатезах, обусловленных нарушениями в сосудисто-тромбоцитарном или плазменно-коагуляционном звеньях гемостаза. Для коагулопатий, связанных с нарушением синтеза плазменных факторов свертывания крови, типичны кровоизлияния в суставы и мягкие ткани. При гемофилии А и В у больных могут быть признаки ранее возникших кровоизлияний в суставы (утолщение суставной капсулы, ограничение объема движений, мышечные гематомы, атрофии, контрактуры, изменения, связанные с вовлечением в процесс нервов и др.), но при легком течении заболевания эти признаки нередко отсутствуют. Заболеваниям, обусловленным сосудисто-тромбоцитарным дефектом, указанные проявления несвойственны. Наиболее характерными для них являются кровотечения из слизистых оболочек: носовые, маточные, желудочно-кишечные, а также поверхностные экхимозы и петехии. Следует обратить внимание, что синяки на верхней части туловища и петехии, как правило, свидетельствуют о тяжелом течении геморрагического диатеза. Таким образом, на основании анализа клинико-анамнестических данных больного, страдающего повышенной кровоточивостью, могут быть получены ответы на следующие вопросы: 1) являются ли кровотечения у больного следствием нарушений в системе гемостаза или они связаны с местными сосудисто-тканевыми изменениями; 2) если имеется нарушение в системе гемостаза, то является ли оно врожденным или приобретенным; 3) насколько тяжелы геморрагические проявления и 4) каков тип кровоточивости - капиллярный или коагуляционный. Последнее в определенной степени диктует необходимость проведения направленных лабораторных исследований: плазменно-коагуляционных процессов - при коагуляционном характере нарушений и сосудисто-тромбоцитарных реакций - при капиллярном. Однако у любого первичного больного с геморрагическим диатезом, независимо от типа кровоточивости, в минимальном объеме должны быть выполнены тесты, характеризующие функцию всех компонентов системы гемостаза. Это необходимо для исключения сопутствующих нарушений в другом звене, а также для установления болезни Виллебранда и афибриногенемии - заболеваний, в основе которых лежат изменения нескольких компонентов гемостаза и поэтому наблюдаются признаки того и другого типа кровоточивости. Кроме того, кровотечения из слизистых оболочек могут быть главным клиническим признаком и при ряде коагулопатий, таких как дефицит факторов VII и X. Сочетанные нарушения нередки при приобретенных формах кровоточивости, в частности они могут выражаться не только в дефиците прокоагулянтов, но и в повышении активности антикоагулянтных и фибринолитических компонентов плазмы. Поэтому, когда при выполнении минимальной ориентировочной коагулограммы (табл.4) получают данные, указывающие на преобладание того или иного вида нарушений, требуется проведение дополнительных исследований по расширенной программе.

Таблица 4

Обязательный объем лабораторных исследований при первичном обследовании больных с геморрагическим заболеванием

<u>I этап:</u> Электрокоагулография – для поэтапного анализа динамики процесса коагуляции и оценки переменных соотношений фаз свёртывания (анализ ГКГ).	
<u>II этап:</u> Тесты для характеристики плазменно-коагуляционного звена гемостаза	Тесты для характеристики сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза
Время свертывания венозной крови Время рекальцификации плазмы Каолиновое время свертывания плазмы. Активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) Одноступенчатое протромбиновое время (протромбиновый индекс) Тромбиновое время Концентрация фибриногена Тест растворимости фибринового сгустка в мочеvine (активность фактора XIII)	Длительность кровотечения Число тромбоцитов Адгезивно-агрегационная активность тромбоцитов: степень, время и скорость агрегации.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ТРОМБОЦИТАРНОГО ЗВЕНА

Этапы обследования больных с нарушениями тромбоцитарного звена гемостаза (без значительного изменения числа тромбоцитов)

I этап осуществляется на основании анализа анамнестических сведений и данных осмотра больного, позволяющих установить капиллярный или "смешанный" тип кровоточивости, а также посредством применения ориентировочных, скрининговых, тестов первичного гемостаза. К ним относятся определение первичной длительности кровотечения, числа тромбоцитов и их адгезивно-агрегационной активности в ретенционном тесте. Совокупность результатов исследования скрининговых тестов позволяет дифференцировать количественные нарушения, обусловленные выраженным изменением числа тромбоцитов, и качественные, связанные с недостаточностью функциональной активности кровяных пластинок.

II. Установление типа нарушения: Оценка функциональных свойств тромбоцитов

После установления факта нарушения в тромбоцитарном звене гемостаза следует приступить ко **II этапу обследования** с целью определения характера тромбоцитопатии. Исследования на этом этапе проводятся так, чтобы с помощью относительно простых, но клинически значимых тестов оценить функцию тромбоцитов во всех фазах первичного гемостаза, выявить основной определяющий дефект или характерное сочетание изменений (определение агрегационной способности тромбоцитов с различными индукторами – АДФ, тромбином, коллагеном, ристоцетином и т.д.). Анализ результатов минимального набора методов позволяет дифференцировать основные формы нарушений тромбоцитарного гемостаза, обусловленные как собственно тромбоцитарным дефектом, так и недостаточностью плазменных кофакторов первичного гемостаза (болезни Бернара-Сулье, Виллебранда, тромбастения Гланцмана и т.д.).

Более точное определение вариантных форм этой большой группы тромбоцитопатий требует использования сложных биохимических и морфологических методов (**III этап**).

Почти при всех вышеописанных формах тромбоцитопатий вторично нарушается и коагуляционная активность тромбоцитов. Это объясняется тем, что мембранная перестройка, приводящая к развитию коагуляционной активности тромбоцитов, индуцируется как в период адгезивно-агрегационных реакций, так и в период секреции. Изолированное врожденное нарушение содержания и доступности тромбоцитарного фактора 3 описано у единичных больных. Как правило, эта коагуляционная недостаточность связана с изменениями в других фазах тромбоцитарных превращений.

АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ НАРУШЕНИЙ ПЛАЗМЕННО-КОАГУЛЯЦИОННОГО ЗВЕНА ГЕМОСТАЗА

У больного с коагуляционным типом кровоточивости должен быть установлен характер плазменного дефекта, что обычно проводится с помощью методов, определяющих активность каждого фактора свертывания крови (такой способ диагностики может быть осуществлен в настоящее время только в специализированных лабораториях по исследованию гемостаза, поскольку требует использования дорогостоящих плазм с изолированным дефицитом различных факторов свертывания крови). Однако диагноз коагулопатии может быть поставлен и в обычной лаборатории, исследующей процессы свертывания крови на основании последовательного анализа широко распространенных коагуляционных методов.

Внутренний путь свертывания крови характеризуют следующие тесты: время свертывания венозной крови, время рекальцификации плазмы, каолиновое время свертывания и активированное парциальное (частичное) тромбопластиновое время (АПТВ). Наиболее распространенным методом, оценивающим внешнюю систему свертывания крови, является тест одноступенчатого протромбинового времени (протромбиновый индекс). К методам изучения процесса превращения фибриногена в фибрин относятся определение тромбинового времени, концентрации фибриногена и растворимости фибринового сгустка в мочевице. Последний тест позволяет судить об активности фактора XIII. Подобная систематизация методов имеет большое практическое значение, поскольку сопоставление результатов исследования в перечисленных тестах с учетом особенностей течения коагуляционных реакций в каждой тест системе позволяет диагностировать основные формы коагулопатий.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГИПОКОАГУЛЯЦИИ

Основным методом лечения **гемофилии** является **заместительная терапия** препаратами, содержащими фактор VIII (при гемофилии А) или фактор IX (при гемофилии В – болезнь Кристмаса). К средствам, содержащим антигемофильный глобулин – фактор VIII – относятся: антигемофильная плазма; криопреципитат антигемофильного глобулина; свежезаготовленная плазма (до 4 часов хранения); лиофилизированный концентрат фактора VIII и ряд препаратов: профилат; гемофил, моноклейт (США); рекомбинат (Бельгия) фактор эйт (Франция); криобумен (Австрия); криофактор (Испания); иммунат - высокоочищенный лиофилизированный концентрат комплекса факторов свертывания VIII и Виллебранда, изготовленный из пула человеческой плазмы, дважды вирус-инактивированный (Австрия).

При **гемофилии В** применяют концентраты фактора IX – бебулин (Австрия), гемофактор (Испания), свежзамороженную или сухую донорскую плазму и концентрат протромбинового

комплекса (содержит протромбин, фактор VIII, IX, X), фактор IX П (Factor IX P), Иммунин (концентрат фактора IX высокоочищенный двойной вирусинактивации, Австрия), бемофил, октанайы и др.

При **гемофилии С** (дефицит фактора XI) проводят трансфузии *нативной свежесзамороженной или сухой плазмы*.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМОМРАГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

основаны на новых знаниях патогенеза его клинических форм используют:

- ✓ ингибитор фибринолиза - **ε - аминокaproную кислоту (АКК)**;
- ✓ **фитотерапию** (настой травы пастушьей сумки, настой плодов калины, настой листьев крапивы, настой травы водяного перца);
- ✓ **локальную гемостатическую терапию** (аппликации на кровоточащую поверхность гемостатической губки с тромбином, коллагеновой гемостатической губки).

Купированию при гемофилиях осложнений, особенно почечных, способствует **глюкокортикоидная терапия**.

ДВС - СИНДРОМ (ТРОМБОГЕМОМРАГИЧЕСКИЙ СИНДРОМ).

Синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания - типовой патологический процесс, сложившийся эволюционно, неспецифическая общепатологическая реакция организма, возникающая в ответ на воздействие повреждающих агентов, и проявляющаяся на системном, органном и клеточном уровнях.

Причиной ДВС-синдрома могут стать заболевания и патологические процессы:

1. Все виды шока (травматический, постгеморрагический, ожоговый, анафилактический, кардиогенный и др.) – 100%.
2. Генерализованные инфекции (вирусемии, септицемии - после абортов, родов, длительной катетеризации).
3. Обширные хирургические вмешательства, особенно операции на паренхиматозных органах, при злокачественных новообразованиях (сосудистый эпителий теряет способность синтезировать простаглицлин), массивные трансфузии, сосудистые протезы.
4. Все терминальные состояния и постренимационные мероприятия – 100%.
5. Акушерская патология (эмболия околоплодными водами, кесарево сечение, гипотония матки, послеродовые и послеабортные септические заболевания, поздние токсикозы беременности, преждевременное отделение или предлежание плаценты, длительная задержка мертвого плода в матке и т.д.) – 15 –35%.
6. Острый внутрисосудистый гемолиз и цитоллиз, в том числе при несовместимых и массивных трансфузиях.
7. Злокачественные опухоли, лейкозы - 35- 45%.
8. Деструктивные процессы в печени, почках, поджелудочной железе и др. органах.
9. Ожоги, термические и химические - 40-50%.
10. Имунные и имуннокомплексные заболевания (системная красная волчанка, ревматизм, ревматоидный артрит - (хронический ДВС – 10 –15%).
11. Аллергические болезни (хронический ДВС – 10-15%).
12. Обильные кровотечения.
13. Отравления гемокоагулирующими змеиными ядами.
14. Затяжные гипоксии.
15. Неправильное применение антиагрегантов, антикоагулянтов и фибринолитических средств и др.

ПАТОГЕНЕЗ

Активация различных звеньев СГ под влиянием физиологических воздействий и экстремальных факторов является общей защитной реакцией организма, а повышение активности коагуляционного и фибринолитического звеньев СГ под влиянием чрезвычайных воздействий – частью ОАС. Воздействие экзогенных факторов формирует развитие защитных реакций со стороны функциональных блоков системы, которые в большинстве своем скоротечны, но в ряде случаев способны стать причиной и звеном патогенетического процесса, например, повышение внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и активация свертывающей системы крови при различных экстремальных воздействиях (травме, ожогах, обморожениях) и заболеваниях.

В здоровом организме при нормальном функционировании СГ отсутствуют условия для внутрисосудистого тромбообразования (ВТ), т.к. существует определенное взаимодействие между факторами, ведущими к свертыванию крови, координируемое нервной и эндокринной системами. В отличие от защитного гемостатического тромба ВТ при нарушении функционирования СГ и повышении тромбоцитарной реакции ведет к патологии – расстройству кровообращения в затромбированных сосудах. Одним из последствий неадекватной активации коагуляционного компонента является развитие ДВС – синдрома.

Клинические проявления синдрома в виде выраженной кровоточивости привлекали внимание с момента описания феномена, что дало основание М.С. Мачабели, Г. Селье и другим авторам называть данный феномен «тромбогеморрагическим синдромом».

Сегодня широко ведутся дискуссии о том, что следует называть ДВС-синдромом. Существуют такие определения понятия как компенсированный и декомпенсированный ДВС, острый и хронический ДВС, синдром внутрисосудистого свертывания и фибринолиза и т.д. Современный уровень науки позволил в достаточной степени изучить фактическую сторону биохимических превращений крови в ходе формирования как фибринового, так и тромбоцитарного тромбов и создать новые методы определения маркеров внутрисосудистого свертывания крови. В настоящее время ими считаются: *исследование продуктов деградации фибриногена – фибрина, растворимые комплексы фибрин-мономера, Д-димеры фибрина, β -тромбомодулин, 4-ый фактор тромбоцитов и др.* Уровень данных маркеров повышен у больных при многих заболеваниях в сравнении с показателями здоровых лиц. Было доказано наличие значительных колебаний показателей гемокоагуляции у разных больных и у одного и того же пациента в разное время суток, сезоны года и возрастные периоды жизни. Это дало основание А.Ш. Бышевскому предположить наличие постоянного внутрисосудистого свертывания крови и высказать положение о возможности вмешательства в патологический процесс способом направленной фармакологической коррекции свертывания крови. Согласно И.Н. Бокареву с соавт., постоянное обнаружение маркеров внутрисосудистого свертывания крови у больных и здоровых людей дает основание утверждать, что процесс интраваскулярного свертывания является постоянно существующим явлением, его следует выделить особо и обозначить, назвав термином **«Постоянное внутрисосудистое свертывание крови - ПВС»**. При этом интенсивность ПВС может быть различной. Показатели концентрации маркеров внутрисосудистого свертывания крови, обнаруживаемые при *популяционном* обследовании здоровых людей, следует считать нормальными. Повышение внутрисосудистого свертывания крови может отмечаться как при наличии кратковременных заболеваний, так и определенных физических нагрузок. При этих состояниях наблюдается самостоятельное возвращение показателей интраваскулярного свертывания к нормальным величинам. При наличии

хронических заболеваний обычно отмечается постоянное повышение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, которое не проявляется какими-то особыми изменениями клинической картины основного заболевания. При выраженном повышении интенсивности внутрисосудистого свертывания крови, которое оказывает влияние на клиническую картину, сопровождается нарушением функции органов и тканей, следует диагностировать высшую стадию выраженности интраваскулярного свертывания крови, которая соответствует понятию ДВС-синдрома.

ДВС-синдром следует рассматривать как вариант ПВС, при котором повышение интенсивности внутрисосудистого свертывания является самостоятельной причиной нарушения функций органов и тканей и может выражаться в виде избыточной кровоточивости, одновременным поражением многих органов, микро- или макротромбозированием и их различными сочетаниями.

Таким образом, классическая формулировка D.G. McKay в модификации И.Н. Бокарева звучит следующим образом – *ДВС-синдром – феномен, который характеризуется быстрым интенсивным формированием внутрисосудистых кровяных сгустков, образующихся преимущественно в микроциркуляторном русле, которые могут иметь различную морфологическую структуру, различные формы клинических проявлений и приводить к острому нарушению функции органов и тканей, угрожающих жизни больного.*

Бокарев И.Н. различает 4 степени выраженности интенсивности постоянного внутрисосудистого свертывания крови, причем классический ДВС – синдром является наиболее выраженной четвертой степенью ПВС и развивается при воздействии экстремальных факторов окружающей среды (табл.5).

Таблица 5

ВЫРАЖЕННОСТЬ ИНТЕНСИВНОСТИ ПВС КРОВИ

(Бокарев И.Н., 2000).

1-ая степень	Уровень маркеров свертывания крови в пределах нормы.
2-ая степень	Уровень маркеров свертывания крови повышен. Это состояние преходяще и его влияние на функции органов и систем организма практически незаметно.
3-ая степень	Уровень маркеров свертывания крови повышен. Это состояние постоянно, но на обычную клиническую картину заболевания его влияние не всегда четко определяется. Предполагается, что целенаправленная регуляция интенсивности внутрисосудистого свертывания крови может улучшить прогноз заболевания.
4-ая степень	Повышение интенсивности внутрисосудистого свертывания крови происходит быстро и существенно влияет на функции органов, угрожая жизни больного. <i>Синдром ДВС.</i>

Комплекс динамических биологических реакций при ДВС - синдроме начинается с момента проникновения или генерации в кровотоке прокоагулянтных активаторов с последующим развитием гиперактивации СГ с массивным внутрисосудистым тромбообразованием. Усиленное расщепление (потребление) плазменных и клеточных компонентов и декомпенсация защитно-компенсаторных механизмов способствуют развитию коагулопатии потребления, что усиливает возможность возникновения кровотечения. Одновременно компенсаторно усиливается фибринолиз, при прогрессировании процесса

приобретающий характер повреждающего генерализованного фибринолиза. В результате этого разрушаются образующийся фибрин и фибриноген, усиливая кровотечение. При ДВС-синдроме отмечается активация системы свертывания крови и тромбоцитарного гемостаза эндо- и экзогенными факторами, способствующими истощению механизмов, препятствующих свертыванию крови и агрегации тромбоцитов, активации плазменных протеолитических систем, приводящих к «гуморальному протеазному взрыву» со значительным увеличением в крови продуктов протеазного распада. ДВС-синдром оказывает отрицательное влияние на течение различных по этиологии заболеваний. Активация внутрисосудистого свертывания освобождает в общую циркуляцию вазоактивные вещества: кинины, простагландины, серотонин, гистамин, аденилнуклеотиды, компоненты системы комплемента, выделяющиеся из тромбоцитов, эритроцитов, лейкоцитов, эндотелия. *Под их влиянием происходит спазм сосудов, стаз, депонирование крови, открытие артериоло - веноулярных шунтов, нарушение проницаемости сосудистой стенки, гипоксия тканей, микротромбозы капилляров и нарушения функции органов. Одновременно активируется фибринолитическая система.* Фибринолиз, по мнению гемостазиологов, является важнейшим защитно-компенсаторным процессом, направленным на восстановление нарушенной регионарной перфузии, степень которого прямо пропорциональна площади контактов микротромбов и поврежденного эпителия сосудов. В итоге возможно полное или частичное восстановление микроциркуляции, либо необратимые изменения жизненно важных органов и исход в виде распространенных микротромбов и кровотечения.

Пусковым фактором ДВС-синдрома является поступление в кровоток субстанций с **тромбопластической и тромбинной активностью**, в том числе бактериальных эндотоксинов, ядов, комплексов антиген - антитело. Полиморфизм клинических проявлений зависит как от пускового звена, так и от функционального состояния системы гемостаза.

ДВС - синдром начинается с серии реакций, приводящих в итоге к образованию тромбина, способствующего образованию фибрина-мономера. Если концентрация фибрина - мономера меньше критического уровня, необходимого для полимеризации, то фибрин-мономер связывается с фибриногеном, образуя димеры фибриногена. Фибриноген при генерации плазминогена распадается с образованием продуктов деградации фибриногена (ПДФ). Некоторые из них образуют комплексы с фибрином, затрудняющие кровоток в микрососудах, что способствует развитию тканевой гипоксии и анемии, некрозов в тканях. Образование тромбов способствует освобождению активаторов плазминогена или локально, или в общий кровоток, что способствует лизису тромба. При ДВС-синдроме первично активируется плазменная коагуляционная система или тромбоциты, или же одновременно оба механизма, и активируется фибринолитическая система, что носит защитный характер, направленный против образования диссеминированных тромбов.

Хрономедицинский подход к патогенезу ДВС-синдрома выявляет существенные изменения временной организации параметров гемостаза при экспериментальной ожоговой травме (ЭОТ) и в клинике (Хетагурова Л.Г., Датиева Ф.С., 1996-2002). Например, анализ структуры биологических ритмов показал, что в динамике ожоговой болезни мы сталкиваемся с грубым нарушением ВОСГ в виде острого посттравматического ожогового десинхроноза, который развивается уже в первые сутки после ЭОТ и характеризуется снижением доли достоверных циркадианных ритмов, увеличением доли ультрадианных ритмов в спектре частотных характеристик, расширением зон блуждания акрофаз и их несоответствием хронотипу животных. При этом нарушение временной организации в виде острого

посттравматического десинхроноза несет в себе не только патологические, но и приспособительные механизмы, обеспечивающие поиск оптимального режима хроноадаптации систем в новых условиях жизнедеятельности. В дальнейшем, на фоне нарастающей интоксикации организма и присоединения бактериальных эндотоксинов, которые усиливают отрицательные последствия ожоговой травмы, идет истощение адаптационных ресурсов организма и острый посттравматический ожоговый десинхроноз переходит в хронический процесс, усугубляя течение основного типового патологического процесса – *хронический посттравматический десинхроноз*. Он характеризуется преобладанием во ВОСГ крыс на 20 – 30 сутки после ЭОТ черт, присущих острому десинхронозу, что, по нашему мнению, инициирует развитие второй фазы гиперкоагуляции.

Если представлять более общий взгляд на проблему возникновения и течения синдрома внутрисосудистого свёртывания, то, опираясь на основополагающие принципы общей патологии, можно понимать весь комплекс изменений функций организма от момента воздействия повреждающего фактора и до конца исхода (полного или неполного выздоровления, гибели) как «травматическую болезнь» (табл. 6).

Таблица 6

Периоды травматической болезни и наиболее типичные для них патологические процессы (Селезнев С.А., Шапот Ю.Б., 1999).

Периоды травматической болезни	Патологические процессы, возникающие на разных стадиях ее развития.
Острая реакция на травму	Травматический шок, острая кровопотеря, непосредственное повреждение органов (первичное) – непосредственное воздействие травмы.
Ранние проявления	Выраженные нарушения функций важнейших органов и систем: изменения в нервной и эндокринной регуляции; не ликвидировавшиеся расстройства системного и регионарного кровообращения; нарушения функций печени и почек; изменения водного и электролитного баланса; угнетение иммунологической резистентности, асептическое воспаление. Формирование адаптивных и компенсаторных реакций, начало репаративных процессов.
Поздние проявления	Репаративные и восстановительные процессы, а при их недостаточности (неполноценности) – развитие явлений дистрофии и склероза органов, замедление консолидации переломов и т.д. Восстановление функций важнейших систем организма, их адаптация к новым условиям жизнедеятельности, возникшим в результате травмы.
Реабилитация	Полное или частичное восстановление функций и структур организма.

Таким образом, травматическая болезнь – нарушение жизнедеятельности организма, возникающее при его повреждениях чрезмерным по силе или качеству экзогенным агентом, проявляющееся сложным комплексом расстройств его функций, неодинаковым в разных периодах, и совокупностью адаптивных реакций, направленных на сохранение жизни индивида и восстановление нарушенных функций и структур.

Анализ развития травматической болезни с позиций общей теории систем позволяет рассматривать ее как сложную систему взаимосвязанных и преемственно развивающихся патологических процессов, имеющих много общих патологических звеньев. В свою очередь, каждый из патологических процессов, характерных для разных стадий болезни, можно рассматривать как систему патологических и адаптивных реакций, последние направлены на восстановление функций и структур организма.

С позиций хрономедицины, как это уже было указано выше, изменение временной организации физиологических функций при травмах различной этиологии выражается в развитии острого посттравматического десинхроноза, который является относительно целесообразным адаптивным процессом перестройки физиологических функций организма, развивающийся в ответ на повреждение с целью повышения резистентности к экстремальным факторам окружающей среды и мобилизации всех жизненно важных структур организма, направленных на восстановление не только поврежденной функции, но и всего организма в целом. Соответственно в рамках рассмотрения травматической болезни и острого посттравматического десинхроноза, развитие посттравматической гиперкоагуляции при любом патологическом состоянии, вызванном травмами различной этиологии, можно рассматривать как защитно-приспособительную реакцию со стороны системы гемостаза, а развивающийся в дальнейшем ДВС-синдром - как срыв адаптационно-приспособительных механизмов в структуре звеньев, поддерживающих гомеостаз. С хрономедицинской точки зрения – *ДВС-синдром – внутрисистемный острый патологический десинхроноз СГ, бесспорно адаптивный, инициируемый патологическими информационными сигналами со стороны других, в том числе регулирующих систем, и осложняющий патологический посттравматический межсистемный десинхроноз, который, в свою очередь, является обязательным компонентом развития травматической болезни. Таким образом, можно полагать, что различные варианты течения диссеминированного внутрисосудистого свертывания являются облигатным компонентом, который сопровождает межсистемный посттравматический десинхроноз любой этиологии, в том числе и при ЭОТ.*

В клинической практике в настоящее время различают три формы ДВС-синдрома: *острый, подострый и хронический ДВС-синдром.* Если учитывать существование постоянного внутрисосудистого свертывания, то острый и подострый ДВС-синдром можно рассматривать как варианты течения 4 степени постоянного внутрисосудистого свертывания.

Острый ДВС-синдром наиболее часто встречается в акушерской, гинекологической практике (отслойка плаценты, эклампсия, септический аборт, шок); острой лекарственной аллергии, сепсисе, обширных оперативных вмешательствах; остром внутрисосудистом гемолизе, массивной гемотрансфузии, ожогах, укусах ядовитых змей и т.д. При остром ДВС-синдроме наблюдается быстрое чередование начальных стадий, быстро развивается гиперактивность СГ, коагулопатия потребления, резкое снижение активности естественных антитромбинов в крови, проявляющееся полным несвертыванием крови или кровотечением при наличии обширной раневой поверхности. В процессе развития острого внутрисосудистого свертывания крови различают несколько стадий развития.

Необходимо заметить, что и тканевая жидкость, и лимфа содержат все без исключения факторы свёртывания крови. По мнению многих авторов (Витковский Ю.А. с соавт., 2006; Левин Ю.М., 2000-2003) при ДВС-синдроме наблюдается не только свёртывание крови, но и лимфы. Более того, нарушение циркуляции лимфы при развитии ДВС при многих заболеваниях должно предшествовать внутрисосудистому свёртыванию крови.

Лабораторно, начиная со 2 стадии выявляется прогрессирующее увеличение времени параметров свертывания, отсутствие или значительное уменьшение количества фибриногена, тромбоцитов, снижение активности АТ III, значительное увеличение ПДФ, мономеров фибрина.

Подострый ДВС-синдром встречается при острой почечной недостаточности; злокачественных опухолях; лейкозах; экстракорпоральном кровообращении, отторжении трансплантата. Отмечается сочетание признаков патологической гиперактивности СГ, тромбинемии с начальными проявлениями коагулопатии потребления, что способствует тенденции к кровоточивости и реализуется кровотечением, например, при осложненных абортах и родах, оперативных вмешательствах.

Лабораторно выявляется уменьшение количества тромбоцитов, снижение суммарной активности факторов свертывания крови и их ингибиторов.

Хронический ДВС-синдром встречается при раке, миэлозе, аутоиммунных и коллагеновых заболеваниях. Отмечается гиперкоагуляция, гиперактивность тромбоцитов со снижением антитромбинового и фибринолитического потенциала крови в условиях тромбинемии или без признаков тромбинемии, т.е. патологическая активация гемостаза. Течение волнообразное, бесшоковое.

Лабораторно выявляется периодическое увеличение количества фибриногена и тромбоцитов, сменяющееся признаками гипокоагуляции, вплоть до кровотечений (желудочных, кишечных, маточных и др.).

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ ДВС-СИНДРОМА

Лечение острого ДВС-синдрома

*Немедленная госпитализация больного в отделение
интенсивной терапии!!!*

Сложность этиологии и патогенеза ДВС-синдрома, диагностические трудности не представляют возможности дать исчерпывающие рекомендации по его терапии для каждого конкретного случая. Лечение больных с ДВС зависит от остроты процесса, стадии, тяжести клинической картины и преследует следующие **ЦЕЛИ**:

- 1) устранение причины, вызвавшей ДВС-синдром – коррекция триггерных механизмов этиопатогенеза;
- 2) устранение реальной (потенциальной) гиперкоагуляции и блокады микроциркуляторного русла;
- 3) замещение потребленных факторов свёртывания, естественных АК и плазминогена;
- 4) подавление избыточного фибринолиза, протеолиза;
- 5) поддержание на адекватном уровне кислородно-транспортной функции крови;
- 6) профилактика и коррекция синдрома полиорганной недостаточности.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ лечения ДВС-синдрома сводятся к следующим:

- ✓ этиотропная терапия (лечение сепсиса, борьба с шоком, устранение гипоксии, анемии, ацидоза и др.);
- ✓ заместительная терапия убыли физиологических АК, плазминогена, факторов свертывания с помощью свежезамороженной плазмы (СЗП);
- ✓ антикоагулянтная терапия;
- ✓ применение антиферментов по показаниям;
- ✓ трансфузии концентратов тромбоцитов.

Лечение **I стадии** острого ДВС-синдрома, характеризующейся гиперкоагуляцией, проводят на фоне **патогенетической терапии** основного заболевания.

Экстренная коррекция острых нарушений гемостаза

Для предупреждения и быстрого купирования ДВС-синдрома гепарин был и остается основным антикоагулянтом. Это послужило основанием для разработки **методики коррекционно-заместительной терапии** с помощью возмещения дефицита АТ III, сочетающегося с одновременным введением гепарина.

Доза гепарина варьирует в зависимости от формы и фазы ДВС:

для устранения гиперкоагуляции – в дозе 50-70 ЕД/кг массы тела в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида (в/в капельно со скоростью 60-80 кап/мин). Если же начало ДВС-синдрома сопровождается профузным кровотечением, либо имеется высокий риск его возникновения – суточная доза гепарина должна быть снижена в 2-3 раза, либо вообще его следует отменить. В таких ситуациях введение гепарина используется в основном для прикрытия трансфузий **свежезамороженной плазмы (СЗП)** (до 800-1600 мл/сут в 2-4 приёма) - **криоплазменная терапия**, что обеспечивает высокий эффект лечения, т.к. она является источником всех компонентов свёртывающей и фибринолитической систем, в том числе АТ III и белков С и S, восстанавливается антипротеолитическая и антиагрегационная активность крови, тромборезистантность эндотелия, ОЦК и центральное венозное давление.

Криоплазму рекомендуется вводить в первоначальной дозе 600-800 мл, затем – по 300–400 мл через каждые 6-8 часов. В начале каждого введения вводят внутривенно по 2.500 –5.000 ЕД гепарина (при выраженной гиперкоагуляции – по 5.000 – 7.500 ЕД) для активации вводимого с плазмой АТ III. Лечение криоплазмой необходимо продолжать до купирования ДВС-синдрома.

При инфекционно-токсических формах ДВС-синдрома трансфузии СЗП проводят после сеансов **плазмафереза**, который способствует элиминации избытков циркулирующих антигенов, антител, иммунных комплексов, продуктов тканевого и клеточного распада, медиаторов воспаления, продуктов паракоагуляции. При синдроме длительного раздавливания, ожоговом, септическом шоке плазмаферез стабилизирует гемодинамику и предотвращает почечную недостаточность. Его проводят ежедневно, а в тяжелых случаях – 2 раза/сутки.

При субкомпенсированных формах острого (подострого) ДВС-синдрома инфекционно-септического, опухолевого или травматического генеза с сохранением в крови нормальных или субнормальных величин коагуляционного потенциала крови и снижением основных физиологических АК и компонентов фибринолиза вместо СЗП целесообразно использовать супернатантную фракцию плазмы (СФП), получаемую путём удаления из СЗП криопреципитата, что снижает при её применении риск усиления блокады МЦ в органах.

При развитии легочного дистресс-синдрома показан **плазмацитаферез**.

В фазу гиперкоагуляции применяют **антиагреганты**: дипиридамол (курантил) – в/в 4-5 мл 0,5% раствора, трентал (пентоксифиллин) - в/в 100 мг 2-3 раза в сутки на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Для улучшения реологических свойств крови вводят 300-500 мл реополиглюкина (из расчёта 10-15 мл/кг массы тела); 10% раствор альбумина – 200 мл; солевые растворы.

В целях **оптимизации саногенетических реакций** организма рекомендуется кортикостероидная терапия: гидрокортизон – до 1000 мг в сутки, метилпреднизолон – до 1500 мг, дексаметазон – 1,5-2 мг/кг.

Довольно часто больным с гиперкоагуляционной стадией острого ДВС-синдрома требуется проведение ИВЛ (с индивидуальным подбором режимов и параметров), т.к. гипоксемия способствует усугублению гемокоагуляционных расстройств.

В патогенезе ДВС-синдрома огромное значение придается **активации протеолитических систем крови** («гуморальный протеазный взрыв»), поэтому оправдано применение **ингибиторов протеолиза**, которые подавляют активность трипсина, плазмина и др. протеаз, что приводит к снижению активности фактора Хагемана и блокированию перехода *калликреиногена в калликреин*. В результате подавляется образование кининов (брадикинина в плазме крови и калликреина в тканях), которые вызывают нарушение микроциркуляции, вазодилатацию, повышают проницаемость сосудов. Особенно оправдано применение **контрикала (трасилола)** в/в капельно (60.000-80.000 ЕД в сутки) или **гордокс** в дозе до 1.000.000 ЕД в сутки при септических вариантах ДВС.

С целью **компенсации нарушений в сердечно-сосудистой системе** вводят **допамин** в/в капельно со скоростью 4-10 мкг/кг/мин, но в дозе более 15 мкг/кг/мин он вызывает выраженные нарушения периферического кровообращения, поэтому необходимо подключать титрование норадреналина в дозе 0,05-0,2 мкг/кг/мин.

Лечение ДВС-синдрома во II (промежуточной) стадии.

Во II стадию продолжают введение гепарина, но в зависимости от показателей коагулограммы дозу его снижают (30-50 ЕД/кг массы тела), после чего вводят 500 мл антигемофильной плазмы или продолжают введение криоплазмы.

Показана трансфузия 2 биодоз тромбоцитарной взвеси при снижении уровня тромбоцитов ниже 40-50 тысяч, при невозможности – 400 мл цельной суточной крови.

Чрезмерно обильные гемотрансфузии (особенно консервированной крови более 3-х суток хранения) усугубляют ДВС. Кроме того, острый ДВС легко осложняется отёком лёгких, поэтому перегрузки системы кровообращения опасны. Реополиглюкин не рекомендован, т.к. он снижает функциональную активность тромбоцитов и может явиться причиной усиления кровоточивости. Для поддержания волемии можно назначить коллоид нового поколения – **инфукол** (Германия): улучшает реологию крови, снижает отёк и повреждение мозга, не вызывает гипокоагуляционного эффекта, может использоваться у больных и ОРДС. Доза препарата – 15-20 мл/кг. Кроме того, необходимо добиваться стабилизации сердечной деятельности, осуществлять коррекцию кислотно-основного равновесия и проводить необходимую симптоматическую терапию.

Лечение ДВС-синдрома в III (гипокоагуляционной) стадии.

III стадия проявляется кровотечениями различной локализации в связи с развитием коагулопатии потребления и чрезмерной активации фибринолиза, поэтому показана заместительная и антифибринолитическая терапия. Назначают **гордокс** – 300.000-500.000 ЕД или **контрикал** – 60.000-80.000 ЕД.

Для восстановления МЦ в органах продолжают введение альбумина 10% - 200 мл.

Из препаратов, воздействующих на сосудистую стенку и тромбоциты, рекомендуют **этамзилат (дицинон)**, который вводят в/м или в/в в дозе 2-10 мг/кг. Этамзилат повышает резистентность капилляров, уменьшает их проницаемость, стимулирует ферментные реакции

тромбоцитов, образование новых тромбоцитов и выход их из депо, умеренно ускоряет образование тканевого тромбопластина, способствует увеличению скорости образования первичного тромба в пораженном сосуде и усилению его ретракции. Причем, чем меньше время свертывания до начала лечения, тем больше выражено влияние препарата. При гастродуоденальных кровотечениях проводят локальный гемостаз (через фиброгастроскоп) путем применения кровоостанавливающего клея, **орошения аминокaproновой кислотой**.

Для остановки коагулопатических кровотечений в доступных участках следует применять местные гемостатические средства: гемостатическую, желатиновую губку, тампоны, пропитанные раствором тромбина, накладывают на кровоточащую раневую поверхность.

При полном несвёртывании крови вводят ингибиторы фибринолиза - трасилол, контрикал, пантрипин и др. по 80.000-100.000 ЕД на одно в/в введение; антигемофильную плазму (1200-1400 мл), цельную кровь (1500 мл), тромбоцитарную массу (не менее 8 биодоз). Необходимо проведение симптоматической терапии для купирования проявлений полиорганной недостаточности.

В терминальную стадию ДВС-синдрома с отсутствием потенциальной гиперкоагуляции и прообладании общей антитромбиновой и антиагрегационной активности крови с истощением фибринолиза нельзя применять препараты, усугубляющие геморрагический синдром: гепарин, ε-аминокaproновую кислоту, дезагреганты. Желательно избегать применения спазмолитиков, осмодиуретиков, салуретиков.

Большие дозы криоплазмы опасны, т.к. больные погибают от прогрессирования острого респираторного дистресс-синдрома. В этих ситуациях оправдана комбинированная терапия (криоплазма+криопреципитат), адекватная доза криопреципитата 25-40 ЕД/кг массы тела. При отсутствии свежезамороженной плазмы рекомендуются трансфузии антигемофильной плазмы – 800-1000 мл, 4-6 биодоз тромбоцитарной взвеси.

При обильных потерях крови назначают эритроцитарную массу (не более 300 мл в сутки), переливание свежей крови.

Постоянно проводят симптоматическую терапию.

При массивных тромбозах и/или тромбоземболиях требуется назначение фибринолитических препаратов в сочетании с трансфузиями СЗП, осуществляемыми в прерывистом режиме. Последние позволяют достигнуть терапевтического эффекта даже при относительно небольших дозировках стрептокиназы и ее аналогов. При I варианте ДВС-синдрома — одном из наиболее частых в клинической практике — ведущее значение имеет базисная комбинация препаратов СЗП + гепарин + антиагреганты. Естественно, что одновременно проводятся все необходимые мероприятия по устранению причин, вызвавших ДВС, а также профилактика (или лечение) шока, борьба с нарушениями МЦ, ацидозом и другими жизнеопасными видами патологии.

Лечение подострой формы ДВС-синдрома

При подостром течении наблюдается более длительный начальный период гиперкоагуляции, который протекает либо бессимптомно, либо проявляется тромбозами и нарушениями МЦ в органах.

К терапии основного заболевания следует присоединить введение гепарина (в/в и п/к), антиагрегантов. Быстрое купирование или ослабление процесса часто достигается лишь при проведении плазмафереза (удаление 600-1200 мл плазмы ежедневно) с заменой частично свежей нативной или СЗП, частично – кровезамещающими растворами и альбумином. Процедуру проводят под прикрытием малых доз гепарина.

Лечение хронических и рецидивирующих форм ДВС-синдрома

При хроническом течении ДВС-синдрома чаще регистрируют **гиперкоагуляцию и повышение агрегации тромбоцитов**. В этом случае рекомендуют: **антиагрегантную терапию** (прием курантила, тиклопидина, ацетилсалициловой кислоты – 300–500 мг в сутки); в периоды выраженных обострений необходимо **переливание СЗП, плазмаферез**.

Фаза **гипокоагуляции** при хроническом течении ДВС-синдрома встречается редко. При развитии геморрагического синдрома необходимо вводить в/в капельно **ингибиторы протеолиза, свежезамороженную плазму (струйно), дицинон**.

При хроническом течении ДВС-синдрома показано применение **растительных адаптогенов** (элеутерококка и солодки):

- ✓ **Элеутерококк** назначают в гиперкоагуляционной и переходной стадиях ДВС-синдрома в форме жидкого экстракта по 40 капель 2 раза в день.
- ✓ **Солодку** назначают в гипокоагуляционную и восстановительные стадии хронического ДВС-синдрома в форме настоя из корня по 1-2 столовой ложки 2 раза в день.

Профилактика ДВС – синдрома

(сочетает эффективное лечение основного заболевания и динамический контроль за показателями СГ со своевременной коррекцией выявленных нарушений)

Неспецифическая – минимальная травматизация тканей при проведении оперативных вмешательств, снижение количества абортотом, отказ от больших по объему гемотрансфузий, использование кровезаменителей; правильное лечение основного заболевания и его осложнений; ограничение инвазивных исследований; правильное назначение активаторов свертывания (контрацептивы, ингибиторы фибринолиза).

Специфическая – мини дозы гепарина 2-3 раза в сутки через равные промежутки времени (8-12 часов) по 2500-5000 ЕД п/к (до 15000 ЕД/сут).

При проведении крупных хирургических операций на фоне острого или подострого ДВС-синдрома комплекс предоперационной подготовки должен включать мероприятия по коррекции нарушений СГ и лечению ДВС – синдрома. Лишь после этого (за исключением операций по жизненным показаниям) за 2 часа до, каждые 6 часов после операции показано назначение профилактических доз гепарина по 2.500-5.000 ЕД п/к в течение 7-8 дней в сочетании с в/в струйным введением СЗП (сразу после операции - 400 мл, на 3-7 сутки – по 200 мл).

ТРОМБОФИЛИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ОСНОВНЫХ ФОРМ АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ*

В конце XX века были открыты антифосфолипидный синдром (АФС) и целый ряд ранее неизвестных генетических дефектов СГ (мутация факторов V Лейден, протромбина; полиморфизм гена активатора плазминогена и тромбоцитарных рецепторов), предрасполагающих к разнообразным тромботическим осложнениям в общеклинической и в акушерско-гинекологической практике.

Сегодня под АФС понимают симптомокомплекс, сочетающий определенные клинические признаки и лабораторные данные: наличие антифосфолипидных антител в сочетании с артериальными и венозными тромбозами, синдромом потери плода, иммунной тромбоцитопенией и/или неврологическими расстройствами. Самым тяжелым вариантом синдрома является катастрофическая форма АФС, напоминающая ДВС-синдром. Тромбофилия

обуславливает осложнения гормональной контрацепции и заместительной гормональной терапии, бесплодие и неудачи экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), ранние преембрионические потери, синдромы потери плода (71,3%), гестозы (80%), тромбозы в анамнезе (100%).

Беременность является состоянием, которое можно назвать своеобразным «экзаменом» на наличие скрытой приобретенной (АФС) или генетической тромбофилии, т.к. она сама сопровождается физиологической гиперкоагуляцией и способствует реализации скрытой тромбофилии не только в форме тромбозов и тромбофилии, но и типичных акушерских осложнений. Даже при нормальном наследственном фоне наибольшей тромбоопасностью во время беременности сопровождаются послеродовой, послеоперационный периоды, состояние после массивной кровопотери и гемотрансфузии, послеабортные гнойно-септические осложнения. Традиционная терапия во время беременности и в послеродовом периоде часто предполагает назначения антиагрегантов, средств, улучшающих МЦ и влияющих на реологию крови (спазмолитики, трентал, гипотензивные средства, инфузионные растворы и др.). Комплексное применение противотромботических препаратов, в основе которых лежит назначение антикоагулянтов прямого действия в сочетании с антиагрегантами, инфузионными средствами, позволяет избежать неэффективности проводимой терапии. Последние 5-7 лет в клинической медицине активно внедряются НМГ (фраксипарин, эноксипарин, фрагмин, сандопарин, логипарин, ревипарин, ардепарин, меркле, флюксум, боксол), которые не обладают антитромбиновым свойством, не вызывают гипокоагуляции. Кроме того, считают очень важным тот факт, что при их применении нет необходимости в лабораторном контроле, тогда как при п/к введении гепарина состояние СГ следует оценивать ч/з 4-5 часов после очередной инъекции. Наиболее изучен фраксипарин, раствор которого выпускается в одноразовых шприцах по 0,3, 0,4, 0,6, 1 мл. Это удобно в применении, инъекции безболезненны и не оставляют гематом. Вводят препарат под кожу брюшной стенки, что делает возможным его применение в амбулаторных условиях.

АНД - варфарин (мареван, кумфарин), диндерал (неодикумарин), синкумар (аценокумарол) используют при длительной профилактике тромботических осложнений вне беременности у родильниц, перенёсших тромботические осложнения или имеющих пороки сердца.

Лабораторная диагностика АФС складывается из выявления волчаночного антикоагулянта, определения антикардиолипидных антител, антител к подгруппе фосфолипидов и антител к аннексину V, протромбину и протеину С.

Физиологическое течение беременности сопровождается изменениями гемостаза в области маточно-плацентарного кровотока для интеграции увеличивающегося материнского и плодового кровотоков в области их «границы раздела» - плаценты и эффективностью контроля кровотока со стороны плаценты при её отделении во время родов. Изменения представлены слабой локальной активацией свертывания в маточном сосудистом русле, повышенным синтезом фибриногена и других факторов в сочетании со слабым снижением уровня естественных ингибиторов свертывания крови. Процесс регуляции фибринолиза зависит от активности активаторов плазминогена (t-РА, u-РА) и от уровня синтеза и секреции ингибитора активации плазминогена и их взаимодействия. Дисбаланс маточно-плацентарного фибринолитического контроля ответственен за повышение депозиции фибрина в маточных сосудах и снижение маточно-плацентарного кровотока при синдроме в/утробной задержки развития плода и гестозе. Наличие антифосфолипидных антител (АФА) при АФС приводит к

нарушениям имплантации на всех её фазах за счёт усиления протромботических механизмов и изменения поверхностных предимплантационных характеристик плодного яйца (заряд и конфигурация). В настоящее время уже не вызывает сомнений ведущая роль повреждения эндотелия и СДЭ в патогенезе гестозов. Кроме того, наличие сопутствующих нарушений со стороны других физиологических систем только усугубляет наследственный фон. Так, ожирение и метаболический синдром на фоне генетически обусловленных тромбофилий входят в ряд основных факторов риска развития тромбоэмболических осложнений при беременности.

Для патогенетически обоснованной профилактики осложнений беременности у пациентов с диагностированной тромбофилией (АФС и различные мутации) показаны:

- **ацетилсалициловая кислота** – 75-80 мг/сут, начиная с фертильного цикла;
- **НМГ** в профилактической дозе: 1 раз/сут п/к каждый 25 час сразу после наступления беременности (например **фрагмин** (далтепарин натрия) в профилактической дозе 2500-5000 МЕ 1р/сут) дополнительно к ацетилсалициловой кислоте или
- **клексан** 40 мг/сут п/к (максимальная доза 80-100мг/сут).

В *гинекологии* развитие нарушений в СГ чаще всего связано с применением оральных контрацептивов и заместительной гормональной терапией (при лечении климактерического синдрома) у пациентов с наследственными дефектами системы гемостаза, так как гормональная терапия повышает риск развития венозного тромбоза в 3-4 раза. Приобретенный АФС и генетические формы тромбофилий являются **абсолютным противопоказанием** при использовании этих вариантов терапии.

ТРОМБОФИЛИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ И ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ*.

С тех пор как великий французский клиницист Арман Труссо в XIX веке подметил, что висцеральные формы рака могут дебютировать тромбоэмболическим синдромом (венозными тромбозами – ВТЭ), развитие которого часто задолго предшествует манифестации самой опухоли, проблема раковых тромбозов и ДВС-синдрома продолжает волновать современных онкологов, а тромбозы при новообразованиях стали определять как синдром Труссо.

Было выяснено, что активация СГ при патологии тканевого роста реализуется чаще по внешнему механизму, т.е. путем воздействия тканевого тромбопластина и т.н. раковых ПК на факторы VII и X. Тканевый фактор (ТФ), представляющий собой комплекс апопротеина III с фосфолипидом является пусковым в этом процессе, образуя комплекс с фактором VII, в котором последний подвергается активации (комплекс ТФ/VIIa), после чего в соответствии с каскадной схемой свертывания происходит активация фактора X в комплексе ТФ/VIIa/Xa/Va и Ca^{2+} .

Оказалось, что многие виды опухолевых клеток продуцируют и выделяют в кровь большое количество ТФ, а также особых "раковых ПК", обладающих способностью активировать факторы VII и X. Это не исключает и других механизмов продукции ТФ и образования комплекса ТФ/VIIa, в частности, вследствие воздействия фактора некроза опухоли и других цитокинов на макрофаги и эндотелиальные клетки. К другим сдвигам в СГ относятся повреждение эндотелия и снижение его тромборезистентности из-за воздействия цитокинов и лейкоцитарных протеаз, гиперфибриногенемия и повышение вязкости плазмы; активация тромбоцитов, повышение их спонтанной агрегации и способности связываться с фибриногеном

и фибрином, повышенная инкорпорация тромбоцитов в фибриновые сгустки и тромбы, что делает последние более резистентными к фибринолизу и т. д.

В настоящее время можно сформулировать следующие основные положения*:

1. Раковая ткань по своим тромбогенным свойствам превосходит аналогичные нормальные ткани. Помимо тканевого тромбопластина, раковые клетки содержат раковый коагулирующий фактор (раковый ПК А), который обладает способностью активировать СГ, непосредственно активируя фактор X. Раковые ПК повышают тромбогенный потенциал крови, индуцируют локальное внутрисосудистое свёртывание (ЛВС) в сосудах опухоли и ДВС. Активация свертывающей системы крови раковыми ПК играет патогенетическую роль в прогрессировании опухолевого процесса и метастазировании.
2. У онкологических больных функциональное состояние СГ нарушено в сторону повышенной склонности к ДВС и тромбообразованию. Тромбофлебиты и тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) - частые осложнения у онкологических больных. Тромбоз - вторая причина смерти онкологического больного.
3. При онкологических заболеваниях антитромбогенная (антиагрегационная, антикоагуляционная, фибринолитическая) активность стенок сосудов снижена.
4. Операция, химио- и гормонотерапия повышают риск возникновения внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза.
5. Раковые клетки, свободно циркулирующие в сосудистом русле, способны взаимодействовать с тромбоцитами, факторами свертывания и эндотелием сосудов, продуцируя тромбоонкогенные эмболы, которые, задерживаясь в сосудах МЦ и взаимодействуя с эндотелием сосудов, могут стать очагом метастаза.

Высокая частота тромбозов у онкологических больных обязывает, с одной стороны, систематически контролировать состояние СГ, а с другой - проводить тщательный поиск опухоли при появлении или учащении тромбозов, особенно при одновременном наличии других паранеопластических признаков (артралгии, миозита, немотивированного субфебрилитета, увеличения СОЭ и т. д.). Существенную помощь здесь может оказать обследование больных на наличие маркеров внутрисосудистого свертывания крови: ТФ и фактора Vila (определяются с помощью ИФА и хромогенных субстратов), фибрин-мономера и фибрин-мономерных комплексов (РФМК), ПДФ, а также спонтанной агрегации тромбоцитов. Часто достаточно выявления значительного повышения 2-4 из этих показателей, и лишь после такой селекции следует проводить более углубленное обследование больных.

Таблица 7

Факторы системы гемостаза, влияющие на рост и метастазирование рака

Факторы	Пути влияния на опухолевый рост
Тромбоциты	Принимают участие в образовании тромбоонкогенного эмбола, способствуют адгезии опухолевых клеток к стенке сосудов, повышает скорость имплантации клеток в стенку сосудов. Тромбоонкогенные эмболы в сосудах МЦ ведут к ишемии, некрозу стенки сосудов. Эти реакции являются звеном патогенеза метастазирования. Вместе с фибрином образуют вокруг опухолевых клеток защитный барьер, который предохраняет клетки от разрушения и гибели при воздействии иммунной системы и при химиотерапии. Тромбоцитарные факторы роста стимулируют рост опухоли.

Тромбин	Превращает фибриноген в фибрин в опухолевой ткани, вызывает ДВС. Принимает участие во внутрисосудистой агрегации Тг и в образовании тромбоонкогенного эмбола. Является фактором роста: под влиянием тромбина возрастает митотическая активность опухолевых клеток; потенцирует действие тромбоцитарного фактора роста. Активизирует контракильные белки опухолевой ткани - один из факторов инвазии опухолевых клеток.
Фибрин	Служит матрицей для развития опухолевой стромы и ангиогенеза. Принимает участие в образовании тромбоонкогенного эмбола. Служит защитным барьером для циркулирующих в сосудистом русле опухолевых клеток, препятствующим действию на них защитных сил организма.
Фактор XIII	Стимулирует пролиферацию опухолевых клеток.
↓ антитромбогенной активности стенки сосудов	Способствует адгезии опухолевых клеток, тромбоонкогенного эмбола к стенке сосудов, образованию метастатического очага.
Простаглицлин	Антиметастатический фактор.

Гепарин и особенно низкомолекулярные гепарины (НМГ) надежно предупреждают тромбообразование и эмболические осложнения при синдроме Труссо и других формах ДВС крови. Оказалось, что гепарины в комплексе с АТ III блокируют тромбин, НМГ - в еще большей степени фактор Ха (что при раковых тромбозах имеет особое значение), и, кроме того, обладают способностью стимулировать выход из эндотелия TFPI. При этом было установлено, что после однократного введения НМГ в дозе около 40 мг активность TFPI в плазме уже через 45 мин возрастает в 5 раз и более. Независимо от антикоагулянтного действия гепарины ингибируют прокоагулянтную активность поврежденного эндотелия и ряд протеаз, выделяемых активированными макрофагами и гранулоцитами. Вместе с тем НМГ почти не стимулируют агрегации тромбоцитов и не нейтрализуются активированными кровяными пластинками, в связи с чем сохраняют свои ингибиторные свойства и при большом содержании тромбоцитов в плазме. Особенно же важно, что НМГ уменьшают ретенцию тромбоцитов в фибриновых сгустках и тромбах, что делает последние более чувствительными к действию тромболитических агентов и препаратов.

Дополнительно при профилактике и терапии тромбозов могут применяться дезагреганты - растворимый аспирин в малых дозах (по 100—250 мг/сут ч/з день) или тиклопидин по 250 мг 1-2 раза в день. Такое лечение должно проводиться при наличии высокой спонтанной и стимулированной агрегации Тг и обязательно контролироваться с помощью агрегатограмм.

Уже при развившихся массивных тромбозах следует подключать терапию тромболитиками (стрептокиназа, урокиназа, тканевый плазминогеновый активатор), а при развитии ДВС-синдрома - трансфузиями свежезамороженной плазмы, введениями концентратов АТ III и протеина С, в терминальной стадии - трансфузиями концентратов Тг и большими дозами контрикала и других антипротеаз.

При некоторых видах онкологических заболеваний у 20-25% пациентов развивается симптоматическая форма тромботической тромбоцитопенической пурпуры, которая трактуется как ДВС-синдром, хотя терапия его имеет некоторые существенные особенности.

**ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ЭКСТРЕМАЛЬНЫХ
СОСТОЯНИЙ.**

КОЛЛАПС, ШОК, КОМА.

**ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ПУТИ
КОРРЕКЦИИ НАРУШЕНИЙ В
ОРГАНИЗМЕ.**

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ

(для самостоятельной подготовки)

Экстремальные состояния (лат. *extremum* - чрезмерный, предельный, крайний) - тяжелейшие состояния, крайне опасные для жизни, требующие немедленных активных лечебных действий.

К экстремальным состояниям (ЭС) относят коллапс, шок, кому, пре- и терминальные состояния. Экстремальные состояния являются системными типовыми патологическими процессами, представляют собой комплекс взаимосвязанных патологических и защитно-компенсаторных реакций организма на системном, органном и клеточном уровнях.

В основу классификаций заложены несколько критериев: этиологические факторы, особенности патогенеза, основные клинические симптомы. В течении ЭС возможны комбинации: в динамике комы или шока в качестве временного компонента может присутствовать коллапс. При неблагоприятном течении шока развивается кома.

Этиология ЭС.

Причины ЭС могут быть экзогенные и эндогенные:

Экзогенными причинами могут быть практически любые высокопатогенные факторы внешней среды, воздействующие на организм:

- ✓ травмы, особенно с кровопотерей;
- ✓ резкие колебания температуры, атмосферного давления;
- ✓ недостаток O₂ во вдыхаемом воздухе;
- ✓ электротравмы;
- ✓ ионизирующая радиация;
- ✓ ускорения и физические нагрузки;
- ✓ экзогенные интоксикации (отравления);
- ✓ психотравмы;
- ✓ недостаток воды и пищи и проч.

Эндогенные причины:

- ✓ тяжелые инфекции;
- ✓ иммунопатологические процессы;
- ✓ внутренние полостные кровотечения;
- ✓ кровоизлияния во внутренние органы;

- ✓ сердечно-сосудистая недостаточность;
- ✓ дыхательная, почечная, печеночная недостаточность;
- ✓ грубые эндокринные и метаболические расстройства и т.д.

Патогенез ЭС.

Компенсаторные механизмы при ЭС имеют свои типовые особенности:

1. "экстремальное регулирование" функций: прогрессирующее отключение центральных нервных структур от афферентации. В ЦНС поступает лишь минимум интероцептивных афферентных сигналов, необходимых для обеспечения жизненно важных функций, сохраняющих элементарное дыхание и кровообращение;
2. переход на древние, предельно упрощенные механизмы регулирования метаболизма для обеспечения повышенной устойчивости "неработающих" структур ЦНС к дефициту энергии, обязательному при ЭС и повышающих вероятность выхода организма из критических ситуаций с минимальными потерями.

Нарушения жизнедеятельности можно разделить на 2 группы:

Метаболические расстройства:

- а) гипоксии;
- б) дефицит макроэргов;
- в) повреждение биомембран клеток и клеточных органелл;
- г) нарушения водно-электролитного обмена;
- д) токсемия.

Нарушения физиологических функций (наиболее значимые):

- а) расстройства кровообращения (общие и микроциркуляторные);
- б) поражение внешнего дыхания;
- в) поражение нервной системы.

ЭС имеют много общего с терминальными состояниями, являются пограничными состояниями между жизнью и смертью. К терминальным состояниям относят все стадии умирания и начальные стадии постреанимационного периода (В.А.Неговский). При неблагоприятном развитии ЭС переходят в терминальные состояния.

Отличия ЭС от терминальных состояний (ТС):

1. Из некоторых экстремальных состояний больной может выйти самостоятельно. ТС без специальной экстренной помощи ведут к гибели больного.
2. При ЭС могут быть периоды активации адаптивных сил организма, что приводит к волнообразности течения с периодами улучшения состояния больного. Без лечебных мер ТС приводят к прогрессирующему ухудшению, угасанию физиологических функций и жизни.
3. При ЭС специфика течения определяется этиологическим фактором, что позволяет проводить этиологическую терапию, способную остановить развитие ЭС. Этиологический фактор при ТС почти не играет роли. Для спасения жизни больного необходимы срочные мероприятия, восстанавливающие дыхание или кровообращение (в зависимости от механизма клинической смерти).

КОЛЛАПС

Коллапс (лат. *collapsus* - ослабевший, упавший) - первичное падение общего периферического сопротивления за счет падения нейрогенного и миогенного тонуса сосудов (и

резистивных и емкостных) и снижение чувствительности рецепторов сосудов к веществам прессорного характера.

Коллапс - первично *моносистемный* процесс, связанный с острой сосудистой недостаточностью.

По *этиологическому фактору* различают коллапсы:

- 1.геморрагический;
- 2.кардиогенный;
- 3.инфекционный;
- 4.токсический;
- 5.радиационный;
- 6.дегидратационный;
- 7.гипертермический;
- 8.панкреатический;
- 9.ортостатический;
- 10.эндокринный;
- 11.гипокапнический и др.

По *патогенезу* различают следующие виды коллапса (Н.А.Белоконь, М.Б.Кубергер, 1987):

1. *Симпатикотонический* (кровопотеря, нейротоксический синдром, пневмония, дегидратационный синдром при заболеваниях желудочно-кишечного тракта): развивается спазм артериол, скопление крови в полостях сердца, \downarrow САД, \uparrow ЧСС, \downarrow ПД
2. *Ваготонический* (обморок, испуг, анафилактический шок, гипогликемическая кома, недостаточность коры надпочечников): способствуют расширению артериол и артериоло-венулярных анастомозов, ишемии мозга, \downarrow АД, \downarrow ЧСС, \uparrow ПД
3. *Паралитический* (истощение механизмов регуляции кровообращения: дегидратация, нейротоксикоз, диабетическая кома): пассивное расширение капилляров, нитевидный пульс, \uparrow ЧСС, \downarrow АД.

Особенности коллапса у детей (Н.А.Белоконь, М.Б.Кубергер, 1987):

- ✓ дегидратационный коллапс протекает тяжелее, т.к., на единицу поверхности тела приходится в 3 раза меньше жидкости.
- ✓ дегидратационный коллапс сопровождается \downarrow АД \rightarrow нарушение кровотока, в т.ч., в мозге, гипоксией мозга, судорогами и потерей сознания.
снижение общего периферического сопротивления резистивных и емкостных сосудов
 - снижение миогенного и нейрогенного тонуса сосудов
 - снижение чувствительности рецепторов клеток к прессорным веществам

Вторичные нарушения микроциркуляции

- ✓ Циркуляторная гипоксия
- ✓ Метаболический ацидоз
- ✓ ДВС- синдром
- ✓ Надпочечниковая недостаточность
- ✓ Уремия

Клинические симптомы: Развитие острое, с резких нарушений центральной гемодинамики. САД снижается до 70-60 мм рт. ст., пульс слабый, частый. Сознание заторможено, слабость, звон в ушах, падает острота зрения, снижается температура тела и

больной зябнет, бледность, акроцианоз, жажда, на лбу холодный пот, тремор пальцев, зрачки расширяются, иногда тошнота, рвота и судороги.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ КОЛЛАПСА

I. *Этиологическое лечение*: устранение причины (при геморрагическом - остановка кровотечения; при токсическом - антидоты и дезинтоксикационная терапия; антимикробные препараты при инфекционно-токсическом; антигистаминные средства при аллергическом; горизонтальное положение при ортостатическом и т.д.);

II. *Патогенетическое лечение*:

1. Нормализация нарушений всех видов кровообращения: восстановление ОЦК (гемотрансфузия, переливание плазмы и кровезаменителей - устранить дегидратацию), вазопрессорные препараты и фармакологические стимуляторы СДЦ, сердечные;
2. Улучшение реологических свойств крови (реополиглюкин, гемодез, гепарин);
3. Деагреганты;
4. Антигипоксанты: цитохром-С и др.;
5. Искусственная вентиляция легких, гипербарическая оксигенация по показаниям;
6. При острой надпочечниковой недостаточности - глюкокортикоиды и др.

ШОК

Шок (фр. choc - удар, толчок) - системный типовой патологический процесс, возникающий при воздействии сверхсильного шокогенного раздражителя, представляющий комплекс защитных и патологических реакций, проявляющийся на системном, органном и клеточном уровнях в виде перевозбуждения и торможения ЦНС, гипотензии, гипоперфузии, гипоксии органов и тканей и расстройств метаболизма.

Инициальный механизм - массивный поток биологически избыточной отрицательной афферентации из области повреждения в ЦНС (Н.И.Пирогов, В.А.Вишневский, И.А.Петров и др.).

Шок – первично *полисистемный* процесс.

Классификации шока:

A. по этиологическому фактору:

1. Травматический шок и его разновидности (болевой, геморрагический, операционный, синдром длительного раздавливания и др.);
2. Ожоговый;
3. Гемотрансфузионный;
4. Анафилактический;
5. Кардиогенный;
6. Психогенный;
7. Смешанные типы и др.

B. по патогенезу:

I. БОЛЕВОЙ ШОК (экзогенный или травматический при механических повреждениях, ожогах, хирургических вмешательствах и др.)

➤ **ЭНДОГЕННЫЙ** (кардиогенный, нефрогенный)

➤ **ГУМОРАЛЬНЫЙ ШОК** (гетеротрансфузионный, гемолитический, анафилактический,

гормональный, токсический).

➤ ПСИХОГЕННЫЙ ШОК

II. РЕЦЕПТОРНЫЙ:

а) психический, б) болевой, в) электрический

➤ II. ТРАВМАТИЧЕСКИЙ:

а) при механической травме, б) операционный,
в) раневой, г) геморрагический, д) компрессионный, е) ожоговый

➤ III. ТОКСИЧЕСКИЙ:

а) эндотоксический, б) экзотоксический, в) анафилактический,
г) септический

➤ IV. ИШЕМИЧЕСКИЙ:

а) «турникетный», б) при тромбозе или эмболии крупных сосудов

➤ V. НЕВРОГЕННЫЙ (ЦЕНТРОГЕННЫЙ):

а) при параличе СДЦ, б) «спинальный» шок

➤ VI. СМЕШАННЫЙ

V. По состоянию показателей гемодинамики:

I стадия - легкий (АД - 90-100/60, ЧСС - 90-100 в мин., легкая бледность, заторможенность).

II стадия - средней тяжести (САД - 80-75 мм. рт. ст., ЧСС - 110-120 в мин., бледность с цианозом, адинамия, заторможенность).

III стадия - тяжелый (САД - 60 мм. рт. ст. и ниже, ЧСС - 130-140 в мин., глубокая заторможенность, резкая бледность с цианозом).

IV стадия - терминальное состояние

В патогенезе шока различают 2 большие группы расстройств:

1. Расстройства физиологических систем.
2. Метаболические расстройства, приводящие к токсемии.

Раздражитель чрезвычайной силы вызывает изменения в ЦНС и нейроэндокринной регуляции, отклонения в системе кровообращения, дыхания, метаболические нарушения: тяжелейшая гипоксия, нарушения микроциркуляции, нарушения КОС, формирование "порочных кругов" по органному типу: "шоковое легкое", "шоковая почка", "шоковая печень" и др., тяжелейшая токсемия.

Важно: при шоке первичны изменения в ЦНС, расстройства кровообращения - вторичны.

Моделирование шока в эксперименте проводят:

1. Геморрагический и травматический - на собаках;
2. Токсико-септический и анафилактический - на морских свинках;
3. Ожоговый - на крысах.

Детальное изучение механизмов развития шока в эксперименте и клинике позволило установить, что процесс разворачивается двухстадийно: *эректильная и торпидная фазы.*

Фазовые состояния обусловлены чрезмерным потоком отрицательной афферентации с экстеро-, интеро- и проприорецепторов, нервных проводников и центральных нервных структур. Сознание больного обычно сохранено, но редуцировано и изменено в торпидной фазе. Рефлексы есть, но ослаблены или качественно изменены. При отрицательной динамике процесс переходит в третью стадию – терминальную с утратой сознания.

"*Эректильная*" фаза шока - резкое возбуждение большого количества нейронов ЦНС. В эректильной фазе шока усиливаются симпатико-адреналовые и гипофизарно-надпочечниковые влияния, перестройка обмена веществ, кратковременное повышение функциональной

активности органов и систем. В эректильной фазе отмечается тахикардия, повышение АД, перераспределение крови - «централизация кровообращения», тахипноэ, выброс крови из депо. "Торпидная" фаза шока - их последующее угнетение, прогрессирующее торможение ЦНС. Эффективность катехоламинов и кортикостероидов снижается с последующей недостаточностью симпатико-адреналовой и гипофизарно-надпочечниковой систем и вторичными нарушениями жизненно-важных органов и параметров гомеостаза. Отмечается нитевидный пульс или брадикардия, артериальная гипотензия, патологическое депонирование крови, нарушения дыхания, нарастает гипоксия, нарушения обмена веществ (метаболический ацидоз), токсемия.

В динамике развития шока различные нарушения в органах и системах усугубляются вследствие включения «порочных кругов»: нарушения в ЦНС приводят к сердечной и дыхательной недостаточности, способствующей усугублению гипоксии и нарастанию нарушений в ЦНС. Нарушения в жизненно-важных органах сопровождаются нарушениями микроциркуляции, усугубляющим течение патологического процесса и т.д. Следствием является формирование «шоковых органов», чаще других наблюдается «шоковое легкое» и «шоковая почка».

КРИТЕРИИ ШОКА

- Холодная, влажная, бледно-цианотичная или мраморная окраска кожи
- Резко замедленный кровоток ногтевого ложа
- Беспокойство, затемнений сознания
- Диспноэ
- Олигурия
- Тахикардия
- ↓ АД
- ↓ОЦК
- ↓ВД

МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ШОКА (Фролов В.А. и др., 1999)

- НЕВРОГЕННЫЙ (пусковой механизм – перевозбуждение или торможение ЦНС, нарушение нейрогуморальной регуляции в организме)
- МИКРОЦИРКУЛЯТОРНЫЙ МЕХАНИЗМ: посткапиллярная вазоконстрикция
- АКАПНИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ: падение венозного тонуса и угнетение соудодвигательного и дыхательного центров
- ТОКСЕМИЧЕСКИЙ МЕХАНИЗМ: гипоксия, выход лизосомных ферментов, падение АД

Инфекционно-септический шок (септический шок, эндотоксический шок)

Инфекционно-септический шок – одна из наиболее частых причин летальных исходов в хирургических стационарах и отделениях интенсивной терапии. Основными проявлениями сепсиса являются признаки воспаления и инфекции. При инфекционно-септическом шоке развивается артериальная гипотензия, летальность составляет 40-60%. Наиболее частой причиной шока является бактериальная инфекция с поражением легких, органов брюшной полости, мочевыводящих путей. Иницирующими факторами являются бактерии, их токсины и цитокины. В условиях инфекционно - септического шока основным фактором, способствующим вазодилатации, падению ОПСС и артериальной гипотензии является оксид

азота. Оксид азота кроме этого, обладает прямым цитотоксическим действием, оказывает отрицательное инотропное действие на сердце, вызывает усиление проницаемости сосудов. Наряду с ним, угнетению сердечной деятельности и развитию гипоксии способствует ФНО – α . Иммунодепрессию при инфекционно - септическом шоке вызывают катехоламины, кортизол, интерлейкины 10 и 4, простагландин E_2 .

Артериальная гипотензия при инфекционно - септическом шоке развивается вследствие снижения ОПСС, связанной с гиперцитокинемией. Гиповолемия развивается вследствие дилатации емкостных сосудов, потери жидкой части крови из-за повышения проницаемости сосудов, потери жидкости при рвоте и поносе. У больных развивается метаболический ацидоз.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ПРОТИВОШОКОВОЙ ТЕРАПИИ.

При выборе тактики и построении противошоковой терапии необходимо помнить, что при всех видах шока, независимо от этиологии и стартового механизма развития, общим всегда является развитие недостаточности перфузии тканей, что в свою очередь обуславливает развитие циркуляторной гипоксии и глубокие нарушения метаболизма. В нашей стране основоположником первой целостной нейрогенной теории шока считается Н.И.Пирогов, который еще в 70-х годах 19 века утверждал, что раненых и больных в состоянии шока, прежде всего, надо согреть (особенно области сердца и конечностей), внутрь дать горячий чай, ром, крепкое вино до улучшения пульса и появления болей в ране. Только после этого раненого можно далее медикаментозно лечить, транспортировать, оперировать. Поиск тактики противошоковой терапии проводился отечественными патофизиологами в предвоенные, военные 1941-45 и последующие годы: И.Р. Петров, А.А. Богомольц, П.Н. Веселкин, Н.А. Федоров, А.Д. Сперанский. Они разработали методы новокаиновой проводниковой блокады, белковые кровезаменители и коллоидные глюко-солевые растворы, противошоковую жидкость (водный раствор спирта, глюкозы, брома), метод восстановления жизненных функций умирающего организма (В.А. Неговский), дальнейшие разработки которого легли в основу нового направления в медицине -реаниматологии, разработали схемы комплексного лечения противогангренозными сыворотками раневой инфекции и сепсиса и т.д.

В последние годы при построении комплексной патогенетической терапии усиленно применяется принцип предложенный академиком - патофизиологом Г.Н. Крыжановским в 1980 г., основанный на эффекте избирательного воздействия каждого лекарственного вещества на соответствующее звено патогенеза, что позволяет получить потенцированный лечебный эффект, значительно превосходящий эффект каждого отдельного препарата.

Противошоковую терапию следует строить по двум направлениям:

1. *Системное вмешательство* - уровень физиологических систем (прежде всего сердечно-сосудистой) и органов (системная коррекция);
2. *Коррекция метаболических нарушений.*

1. Системная коррекция.

1.1. Восполнение ОЦК.

Начальное патогенетическое звено травматического шока - кровопотеря и увеличение депонированной крови по органному и сосудистому типу, что уменьшает ОЦК. Восстановления объема добиваются несколькими путями:

а) в идеале - переливание свежей абсолютно совместимой крови, однако, на практике мы имеем дело с цельной консервированной кровью, которая, как известно, повышает гемоконцентрацию, небезопасна с точки зрения гепатита и др. вирусных инфекций, ухудшает капиллярный кровоток, способствует ДВС-синдрому;

б) переливание плазмы оказывает лучший эффект на микроциркуляцию, чем цельная кровь, но тоже несет в себе многие из перечисленных недостатков, плюс множество чужеродных белков со всеми вытекающими последствиями;

в) введение коллоидных (КП) и кристаллоидных плазмозаменителей. (КрП), моделирующих одну или несколько функций крови.

КП: в.1. Полиглюкин - 6% раствор декстрана, хорошо связывает воду и длительно пребывает в сосудах, длительно сохраняется при комнатной температуре, не токсичен, лишен антигенных свойств, полностью выводится, незначительные остатки утилизируются клетками РЭС;

в.2. Реополиглюкин - низкомолекулярный раствор декстрана. Объемовосполняющий эффект более короткий, но обладает выраженным реологическим действием - обволакивает клетки крови, тем препятствует адгезии и агрегации тромбоцитов, агглютинации эритроцитов, улучшает микроциркуляцию, затрудняет внутрисосудистое свертывание крови;

в.3. Препараты желатины - обладают аналогичными эффектами.

КрП: в.4. Лактосол - содержит основные ионы плазмы и лактат натрия. Эффективен для срочного восполнения ОЦК и восстановления сердечной деятельности. Назначают в объеме в 1.5 раза превышающем кровопотерю. Хорошо восполняет внеклеточный резерв жидкости.

Однако препарат лишен газотранспортной функции, как и другие плазмозаменители.

в.5. Добавление в лактосол эритроцитов или искусственных переносчиков кислорода, например, эмульсии перфторированных органических соединений ("голубая кровь" и др.).

Неплохие результаты для борьбы с гипоксией дает использование гипербарической оксигенации.

г. Применение вазодилататоров на фоне крове- и плазмозаменителей, поддерживающих артериальное давление и сердечную деятельность. Основная цель подхода - быстро устранить критическое падение перфузии тканей, воспрепятствовать развитию тканевой гипоксии.

д. Анальгетики - при восстановлении чувствительности. В случае ожогового шока - тотчас.

2. Коррекция метаболических нарушений.

а) антигипоксанты (цитохром-С, Со-карбоксилаза и др.)

б) фосфокреатин (в крове- и плазмозаменитель);

в) антиоксиданты (1-токоферол, супероксидисмутаза, триоксипиридины и др.);

г) антагонисты кальция, особенно при массивном повреждении тканей;

д) антиагреганты (трентал, дицинон, и др. корректоры ДВС)

е) адаптогены всех уровней, особенно растительные.

ж) препараты, действующие на клеточную мембрану (фосфотидилхолиновые липосомы);

з) антагонисты опиоидных пептидов (наллоксон), когда шок протекает с выраженным угнетением дыхания и сердечной деятельности.

КОМАТОЗНЫЕ СОСТОЯНИЯ

Кома (с греч. – глубокий сон) - тяжелое патологическое состояние, характеризующееся угнетением высшей нервной деятельности, которая проявляется частичной или полной потерей сознания, расстройствами рефлекторной деятельности и глубокими нарушениями дыхания, кровообращения и метаболизма.

КЛАССИФИКАЦИЯ

ПО ЭТИОЛОГИИ

1. КОМЫ ПЕРВИЧНОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ГЕНЕЗА

- апоплексическая
- травматическая
- эпилептическая
- инфекционная
- опухолевая и др.

2. КОМЫ С ВТОРИЧНЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЦНС:

- печеночная
- почечная
- малярийная
- эклампсическая
- надпочечниковая
- тиреотоксическая, миксдематозная
- гипохлоремическая
- гипогликемическая
- диабетические (кетацидотическая, гиперосмолярная, неацидотическая, лактацидемическая, гипогликемическая)
- алкогольная
- барбитуровая
- тепловая
- холодовая
- лучевая
- панкреатическая
- астматическая, асфиктическая
- гипоксическая
- анемическая, гемолитическая и др.

ПО ПАТОГЕНЕЗУ:

- **ДЕСТРУКТИВНЫЕ КОМЫ:** (поражение головного мозга): острый инсульт, черепно-мозговая травма, энцефалит, менингит, хронические поражения мозга: опухоли, гематомы и др.
- **ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКИЕ КОМЫ** (эндотоксические): печеночные, уремические, диабетические, надпочечниковые, эклампсические, гипогликемические и др.
- **ТОКСИЧЕСКИЕ КОМЫ** (экзотоксические): алкогольные, медикаментозные, бытовые отравления (лакокрасочные и др.)
- **ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ**
- **ДР. ВИДЫ:** при перегревании, солнечном ударе, замерзании, лечевая и др.

ОСНОВНЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЙ:

- Гипоксия, энергетический дефицит нейронов головного мозга
- Интоксикация экзо- и эндогенными ядами
- Нарушения КОС, метаболический ацидоз
- Нарушения водно-электролитного обмена
- Нарушения микроциркуляции
- Нарушения физиологических систем и органов

МЕХАНИЗМЫ НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ ПРИ КОМАТОЗНЫХ СОСТОЯНИЯХ

- Накопление в нейронах возбуждающих аминокислот: глутамата и аспартата
- Истощение энергетического субстрата - АТФ
- ↑ внутриклеточной концентрации Ca^{++} , Na^+ , Cl^- , H_2O и выход K^+ - внутриклеточный отек
- Стойкая деполяризация клеток, деградация клеточных мембран
- Нарушение ПОЛ
- Гипоксия
- Интоксикация
- **ИТОГ** – альтерация клеточных мембран – **ОТЕК - НАБУХАНИЕ** головного мозга – **УНИВЕРСАЛЬНАЯ РЕАКЦИЯ МОЗГА НА ПОВРЕЖДЕНИЕ – ГИБЕЛЬ НЕРВНЫХ КЛЕТОК**

СТАДИИ НАРУШЕНИЯ СОЗНАНИЯ

- Оглушенность
- Глубокая оглушенность
- Сопор
- КОМА: 1 степени - умеренная
2 степени - глубокая
3 степени - запредельная

Сопор характеризуется спутанностью сознания с периодическим его прояснением, больного можно выводить из этого состояния сильными раздражителями. Кома характеризуется полной утратой сознания, постепенным выпадением всех рефлексов. Наблюдается патологическое дыхание (коматозное дыхание Куссмауля), тяжелые нарушения в ССС, повышение или снижение температуры тела. При неблагоприятном течении кома переходит в терминальное состояние.

**ИНФЕКЦИОННЫЙ ПРОЦЕСС.
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И
КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ**

ИНФОРМАЦИОННОЕ СООБЩЕНИЕ

(для самоподготовки)

ИП – эволюционно сложившийся сложный типовой патологический процесс, составляющий патогенетическую основу инфекционных заболеваний.

ЭТИОЛОГИЯ ИП

ИП - эволюционно сложившаяся форма взаимодействия микро- и макроорганизмов, имеющая однотипные черты (шаблон эволюции) и специфические особенности, обусловленные характером инфекта и реактивностью макроорганизма в соответствующих условиях среды. ИП – комплекс взаимных приспособительных реакций в ответ на внедрение и размножение патогенного микроорганизма в макроорганизме, направленный на восстановление нарушенного гомеостаза и биологического равновесия с окружающей средой.

ВОЗБУДИТЕЛИ ИНФЕКЦИОННЫХ БОЛЕЗНЕЙ (ИБ)

1. бактерии;
2. вирусы;
3. спирохеты и риккетсии;
4. грибы (низшие)
5. простейшие.

Возбудители ИБ придают специфичность ходу ИП в рамках нозологической единицы:

- ✓ холерный вибрион → холеру;
- ✓ вирус иммунодефицита → СПИД;
- ✓ вирус гепатита → гепатиты А, Б и пр.;
- ✓ бледная спирохета → сифилис;
- ✓ палочка Коха → туберкулез;
- ✓ борелла → боррелиоз и т.д.

Причины роста распространенности ИБ:

А. Связанные с возбудителями ИБ:

- ✓ ↑адаптации возбудителей к химиотерапии;
- ✓ ↑изменчивости патогенных микробов;
- ✓ появление новых видов возбудителей ИП, заполняющих экологические ниши;
- ✓ изменение условий передачи патогенных микробов.

Б. Связанные с человеком:

- ✓ изменение иммунологической реактивности;
- ✓ экологическое загрязнение среды обитания;
- ✓ бесконтрольное применение лекарств;
- ✓ тотальная активная иммунизация прошлых лет;
- ✓ особенности питания.
- ✓ в структуре здоровья населения рост доли лиц с доклиническими его нарушениями (патологическими десинхронозами);
- ✓ космо-теллурические воздействия на биосферу, человека и патогенные микроорганизмы.

ФАКТОРЫ ПАТОГЕННОСТИ

Обуславливающие внедрение возбудителя ИБ:

- ✓ ферменты
- ✓ жгутики
- ✓ ундулирующие мембраны спирохет и простейших

Защищающие микроб от макрохозяина:

- ✓ капсулы (возбудители тbc, сибирской язвы, гонореи - защита от фагоцитоза)
- ✓ факторы торможения фагоцитоза (фермент каталаза)

Токсины:

- ✓ экзотоксины (холерный - секрецию кишечника; столбнячный - мышечную возбудимость);
- ✓ эндотоксины (сальмонел, гонококка, риккетсий, шигел и др.)

Мера патогенности - **вирулентность**, определяющая **инфицирующую дозу**.

|

МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА

Общие ТПП

- ✓ Febris (гектическая, ремиттирующая)
- ✓ Inflammatio (альтеративное, экссудативное, пролиферативное воспаление)
- ✓ Нирохia (гипоксическая при патологии дыхательной системы, дифтерии, циркуляторная застойная при миокардитах, циркуляторная ишемическая при инфекционном коллапсе или шоке)
- ✓ Нарушения обмена веществ (ацидозы)

Органо-системные ТПП

Поражение ЦНС и периферической н.с.:

- ✓ Возбуждение (галлюцинации, бред, судороги)
- ✓ Торможение (кома)
- ✓ Нарушения трофических влияний (напр., при ботулизме)
- ✓ Невриты, полинейропатии

Нарушения эндокринной регуляция:

Стресс:

- ✓ ↑СТГ и МК → ↑В при ИП
- ✓ ↑АКТГ и ГК → ↓В при ИП

Изменения иммунитета:

- ✓ повышение активности
- ✓ аллергия
- ✓ аутоиммунные процессы
- ✓ иммунодефицитные состояния

Поражение ССС

- ✓ сердечная недостаточность (инфаркт миокарда, миокардиты)
- ✓ сосудистая недостаточность (коллапс, шок)

Нарушения реологии крови:

- ✓ гипер- и гиповолемии
- ✓ ДВС-синдром

Нарушения системы пищеварения:

- ✓ диспепсия
- ✓ кома (печеночная) - гепатаргия
- ✓ кишечная аутоинтоксикация

Поражение дыхательной системы:

- ✓ диспноэ
- ✓ гипоксии

Поражение мочевыделительной системы:

- ✓ уремия

Факторы естественной резистентности организма при инфекциях

А.:

- ✓ Защитные свойства поверхностей тканей, вступающих в контакт с инфектом (барьерная роль кожи, слизистых)
- ✓ Воспалительная реакция
- ✓ Фагоцитарная система
- ✓ Лизоцим
- ✓ Нормальные антитела
- ✓ Система комплемента
- ✓ Система естественных Т-киллеров
- ✓ Цитокины (интерлейкины, интерферон, факторы некроза опухолей)
- ✓ Различные вещества (чаще белковой природы), участвующие в воспалении, свертывании крови и фибринолизе, обладающие бактерицидным действием

Б.:

- ✓ Про- и противовоспалительные гормоны
- ✓ ЦНС
- ✓ нейрогуморальная регуляция резистентности

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИНЦИПЫ ФАРМАКОТЕРАПИИ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ.

1. Этиологический: воздействие на возбудителя инфекционного процесса и нейтрализация интоксикации.

Этиотропная терапия:

Химиотерапевтические средства:

- ✓ антибиотики широкого спектра действия
- ✓ сульфаниламиды
- ✓ противотуберкулезные
- ✓ противосифилитические
- ✓ синтетические антибактериальные препараты

Антимикробные сыворотки и Y-глобулины

- ✓ специфические антитоксические сыворотки (от столбняка, дифтерии, ботулизма и др.)
- ✓ интерферон, в том числе генно-инженерная форма

Антисептики и дезинтоксикационные растворы (для обработки входных ворот ИП: фурацилин, хлорамин, H_2O_2 , Mn, фитопрепараты: ромашка, календула и др.)

2. Коррекция иммунитета (патогенетическая терапия)

- ✓ стимуляторы Т и В - лимфоцитов (тимоптин и др.)
- ✓ заместительная иммунотерапия (Ig G, Ig A, Ig M и др.)
- ✓ вакциноterapia
- ✓ при гиперергии → иммунодепрессанты (кортикостероиды)
- ✓ стимуляторы неспецифического иммунитета (биостимуляторы растительного и животного происхождения, лиманные грязи, тереклитовые глины, рефлексотерапия и проч.)

3. Восстановление нарушенных параметров основных систем жизнеобеспечения:
неспецифическая симптоматическая терапия.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ У ДЕТЕЙ

Весьма существенное влияние на течение инфекционного процесса оказывает состояние микроорганизма, которое в большинстве случаев определяет тяжесть заболевания.

Отчетливо определяется роль макроорганизма при сравнении течения одного и того же заболевания у больных разного возраста. Во внутриутробном периоде вначале отмечаются лишь альтернативные и репаративные изменения и только позднее, кроме того, и экссудативная реакция, несовершенны в этот период и иммунные процессы. В течение первых месяцев и лет после рождения реактивные изменения лишь постепенно приближаются к тем, которые свойственны взрослым. Вследствие этого, так же как в связи со слабостью и ранимостью защитных барьеров, недоразвитием регуляторных механизмов, отмечается резко выраженная тенденция к распространению генерализации процесса.

Существенное значение в течении любой инфекционной болезни, кроме возраста, имеют конституция, эндокринный статус, состояние иммунитета и др. факторы, определяющие реактивность организма, в частности, большое значение имеет состояние сенсibilизации организма, поскольку при повышенной чувствительности поступление даже очень небольшого количества агента может вызвать тяжелый патологический процесс.

Дети вследствие несовершенства иммунных и других систем организма иногда погибают при сравнительно небольших поражениях органов, при которых летального исхода у взрослых не наступает. Изучение только патологоанатомических материалов без тщательного выявления

всей микрофлоры может стать причиной ошибочной оценки принципиальных отличий в морфогенезе некоторых инфекционных болезней у взрослых и детей. Так, например, для дизентерии взрослых считался характерным фибринозный и язвенный колит. У детей же описывалось в основном катаральное воспаление, причем не только в дистальных отделах толстых, но и тонких кишок.

Современные исследования, в том числе биоптатов кишечника взрослых показали, что такие отличия для самой дизентерии нехарактерны и что наиболее грубые морфологические изменения, в частности у взрослых вызваны смешанной микрофлорой, а не только шигеллами.

Помимо особенностей, обусловленных свойствами возбудителей инфекционных болезней и отличиями в состоянии макроорганизма, серьезное значение в проявлениях и последствиях этих заболеваний имеют и особенности строения того органа, в котором развивается воспалительный процесс.

Так, например, при локализации стафилококковой инфекции в легких, наиболее характерной ее чертой будет абсцедирование, которое иногда сопровождается развитием буллезной эмфиземы. В кишечнике при этой анорексии возникает фибринозно-гнойное или гнойно-некротическое воспаление с изъязвлением, а в мозговых оболочках - гнойное воспаление.

Правильная оценка отличий в проявлениях и частоте инфекционных заболеваний, развивающихся в разные периоды времени и в различных странах, невозможна без учета тех изменений, которые постоянно происходят как с макро-, так и с микроорганизмами. С одной стороны, эти изменения происходят в течение болезни, с другой - они обусловлены рядом воздействий внешней среды.

Немалое влияние на течение болезни оказывают социальные факторы, сопровождающиеся резким изменением условий жизни. В частности, большое значение имеют все возрастающие контакты между людьми, проживающими на разных континентах, и одновременно несравненно меньшие контакты не только с дикими, но и с домашними животными.

Весьма важно состояние иммунитета, которое все время изменяется прежде всего в результате проведения вакцинаций. В связи с этим, с одной стороны, большие контингента людей становятся иммунными - не чувствительными к ряду инфекций, с другой - наблюдается повышенная чувствительность - аллергия к чужеродным белкам.

Серьезное разностороннее влияние, как на организм, так и на возбудителей оказывают лекарственные препараты, приводящие к терапевтически обусловленному потаморфозу болезни.

Одни из этих препаратов оказывают влияние в основном непосредственно на макроорганизм. К ним относятся, например, кортикостероиды. Они с успехом применяются при лечении многих болезней, однако при некоторых инфекциях, например, при пневмоцистозе легких или туберкулезе, приводят к прогрессированию заболевания.

Другие препараты, особенно антибиотики, воздействуя преимущественно на микроорганизмы, способствуют выработке последними новых свойств, резко изменяют взаимоотношения патогенных и непатогенных микроорганизмов и та, оценивая результаты антибиотикотерапии, необходимо знать, что помимо постоянной нечувствительности некоторых микроорганизмов к каким-то определенным антибактериальным препаратам, возможно возникновение антибиотикоустойчивости в процессе лечения.

Весьма важно, что такая устойчивость представляет нередко временное явление, обусловленное тем, что популяции микробов, обладающие ею, по другим своим свойствам менее приспособлены к существованию в организме и поэтому после прекращения введения антибактериального препарата заменяются другими неустойчивыми к нему популяциями тех же микроорганизмов.