

PATOFIZJOLOGIA CHORÓB CHIRURGICZNYCH

PRACA ZBIOROWA POD REDAKCJĄ
PROF. DRA JANA OSZACKIEGO

AUTORZY:

DOC. LEON CHOLEWA, DOC. JAN KOBIELA,
PROF. HANNA KOŁODZIEJSKA, PROF. JAN NIELUBOWICZ,
DOC. JAN NOWICKI, DOC. WŁODZIMIERZ OSTROWSKI,
PROF. JAN OSZACKI, PROF. WITOLD RUDOWSKI,
DOC. ANNA URBAN, DR ANDRZEJ ZASOWSKI



WARSZAWA 1968

PAŃSTWOWY ZAKŁAD
WYDAWNICTW LEKARSKICH

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ХИРУРГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПОД ОБЩЕЙ РЕДАКЦИЕЙ
ПРОФ. ДР-А ЯНА ОШАЦКОГО

В СОСТАВЛЕНИИ РУКОВОДСТВА ПРИНЯЛИ УЧАСТИЕ:

ДОЦ. ЛЕОН ХОЛЕВА, ДОЦ. ЯН КОБЕЛЯ,
ПРОФ. ХАННА КОЛОДЗЕЙСКА, ПРОФ. ЯН НЕЛЮБОВИЧ,
ДОЦ. ЯН НОВИЦКИ, ДОЦ. ВЛОДЗИМЕЖ ОСТРОВСКИ,
ПРОФ. ЯН ОШАЦКИ, ПРОФ. ВИТОЛЬД РУДОВСКИ,
ДОЦ. АННА УРБАН, Д-Р АНДЖЕЙ ЗАСОВСКИ



ВАРШАВА 1968

ПОЛЬСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО

Оригинал:

PATOFIZIOLOGIA CHOROÓB CHIRURGICZNYCH

Изд. I, Варшава 1964

Научный редактор русского перевода:

ДОЦ. Д-Р С. Б. РАФАЛЬКЕС

Перевод с польского:

д-р *Р. М. Лозовская*

д-р *В. В. Полянская*

Редактор: *коллектив*

Суперобложка: *Х. Енджеевски*

Технический редактор: *Ч. Лисьяк*

Корректор: *Т. Штеинхаген*

Польское Государственное Медицинское Издательство
Варшава 1968

Второе издание. Формат бумаги 70 × 100/16. Издат. л. 56,6

Печ. лист. 41. Тираж 5000 + 205 экз.

Типография Торунь

Цена 5 р. 50 коп.

Предисловие к русскому переводу

Нелегко дать очерк патофизиологии хирургических заболеваний. Эти трудности связаны с громадным диапазоном хирургических болезней и применяемых при них вмешательствах. Дать каждому заболеванию патофизиологическую основу, объяснить патогенез той или другой нозологической единицы — эта задача требует не только современного обладания диагностики этих заболеваний и хирургических вмешательств но и знать превосходно физиологию, норму и патологическую физиологию больного организма.

С этими сложными и трудными задачами коллектив польских ученых под руководством известного польского ученого — хирурга проф. Я. Ошацкого справился великолепно.

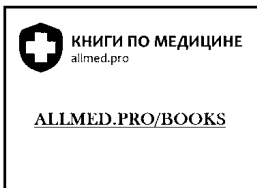
Новый вид изложения этих сложных проблем соответствует всем требованиям современной хирургии, ибо как уже отмечалось выше, только интеграция многих специальностей может дать полную картину того или другого заболевания.

Блестящий успех этой книги в Польше, прекрасные отзывы о ней, которые появились в Г.Д.Р., Г.Ф.Р., Франции, Англии и США — все это вместе повлияло на перевод этой блестящей книги на русский язык. Еще одно руководство польских ученых становится достоянием советских врачей.

На их отзыв и замечания, которые будут учтены в следующем издании ждет

*ПОЛЬСКОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ ИЗДАТЕЛЬСТВО*

Варшава 1968 г.



Предисловие

Прогресс, который в последнее десятилетие отмечается в хирургии, обязан очень широкому внедрению патофизиологии в эту клиническую дисциплину. Эпоха „технической“ хирургии клонится к закату. Новые идеи, новые решения вопросов стали возможны благодаря знакомству с патофизиологией ряда патологических процессов. Хирург нередко встречается с таким положением, когда дальнейшему успеху лечения не может уже способствовать только одна лишь хирургическая техника; единственным методом, дающим больному шансы на излечение, является соответствующий подход к больному. С такими проблемами мы встречаемся часто у больных с различными травмами в широком смысле слова, шоком, перитонитом, механической кишечной непроходимостью. В этих случаях, кроме соответствующего технического решения вопроса, для окончательного излечения больного необходимо правильное ведение его, которое в свою очередь нуждается в серьезном знакомстве с патофизиологией, особенно с вопросами обмена. Огромное внимание в последнее время сосредоточено на влиянии травмы на организм; большинство вопросов из области обмена, с которыми встречается хирург, рассматриваются в этом аспекте, так как лечение в хирургии является лечением посттравматических состояний или лечение при помощи травмы. Этим вопросам F. D. Моог посвятил свое замечательное руководство.

Клиническая эндокринология в последнее время совершила огромный шаг вперед. Все чаще и все успешнее применяется хирургическое лечение эндокринологических синдромов. Такое лечение нуждается в широком знакомстве с проблемами эндокринологии для правильного установления показаний, соответствующей хирургической тактики и послеоперационного лечения.

Более глубокое знакомство с вопросами физиологии или правильная интерпретация явлений часто влияет на выбор операционной техники. В качестве примера здесь можно привести хирургическое лечение язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, которое в течение последних 10 лет достигло больших успехов при одновременно меньшей травматизации больного.

Современная диагностика многих заболеваний основывается на новых достижениях физиологии, примером чего являются успехи в диагностике заболеваний печени и системы кровообращения.

Однако из вышесказанного не следует, что хорошая операционная техника становится менее необходимой — она всегда будет иметь существенное значение в хирургии. Даже самая высокая техника без соответствующей теоретической базы, без знакомства с вопросами патофизиологии и соответствующего лечения больного становится мало эффективной — хороших результатов хирургического лечения можно добиться лишь тогда, когда при соответствующих показаниях и правильном операционном решении вопроса больной

будет соответствующим образом подготовлен к операции и послеоперационный период будет рационально проведен.

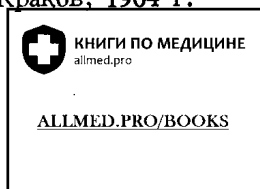
Целью данного руководства не является исчерпывающее представление всех вопросов патофизиологии, связанных с деятельностью хирурга. Мы останавливаемся лишь на избранных главах. Так, мы не останавливаемся на расстройствах функции почек, мышц, заживления костных ран, центральной нервной системы и некоторых других.

Мы отдаем себе отчет в том, что некоторые главы написаны слишком подробно, тогда как другие вопросы рассмотрены менее детально; возможно наличие и ряда других недостатков, которые при редактировании руководства трудно было избежать.

За всякие указания редактор и авторы будут благодарны и используют их при повторном издании, если таковое понадобится.

ПРОФ. ЯН ОШАЦКИ

Краков, 1964 г.





Очерк учения о строении организма, расстройствах обмена веществ и их значении при хирургических заболеваниях

СТРОЕНИЕ ОРГАНИЗМА

Основой современной клинической патологии является стремление к мышлению количественными категориями и взаимоотношениями отдельных составных частей организма. Информация, которую мы получали до настоящего времени о состоянии больного на основании анализов некоторых элементов крови или мочи, имела характер сравнительный, часто недостаточный и даже ошибочный. Исследования состава организма и их использование в хирургической клинике в последнее время дали толчок более современным методам оценки.

Весь организм можно разделить на две большие части:

- 1) ткани, содержащие воду (безжировая масса тела),
- 2) безводный жир.

Ткани, содержащие воду, не являются однородными, ни с морфологической, ни с функциональной точки зрения, а также по своему химическому составу. Они делятся на две, отличающиеся друг от друга части

- а) клеточная масса и
- б) внеклеточная масса.

Клеточная масса — сумма всех клеток организма — является наиболее активной частью его. В состав ее входят клетки паренхиматозных органов, скелетных мышц, костного мозга, эритроциты. Содержание воды в клеточной массе в среднем равно примерно 70%. Основным ее катионом является калий, анионом — фосфатный ион.

Внеклеточная масса является опорой для клеток, их средой, а также той частью организма, которая играет транспортную роль. В состав ее входят: межклеточная жидкость, плазма, лимфа, спинномозговая жидкость, пищеварительные соки, сухожилия, фасции, опорные элементы соединительной ткани, кости (но не костный мозг). Содержание воды в среднем равно 80%, причем здесь встречаются составные части, богатые водой, как например,

спинномозговая жидкость, плазма, в которых содержание воды примерно равно 92%, и элементы, как кости, сухожилия, содержащие небольшое количество воды. Основным катионом внеклеточной массы является натрий, а анионом — хлор.

Количество воды, содержащейся во всей безжировой массе тела, равно 73%. Это число является исходным для расчета содержания жира в организме.

Таким образом в состав организма входят:

- 1) безжировая масса тела (73% воды)
 - а) клеточная масса
 - б) внеклеточная масса
- 2) жир (безводный).

Согласно этим представлениям весь организм делится на три части:

- а) активную часть, истинный „мотор“ организма, т.е. клеточную массу
- б) опорную часть, являющуюся одновременно транспортным фактором, т.е. внеклеточную массу
- в) жир, являющийся калорийным резервом организма.

В этой классификации наиболее спорным является место костной системы в организме. При нормальном содержании воды в организме (не в условиях обезвоживания) кости составляют около 15% веса безжировой массы тела. В костях содержится около 30% общего количества натрия организма. Как с химической, так и с анатомической точки зрения, кости относятся к внеклеточной массе. Исследования, произведенные при помощи радиоактивного натрия, показали, однако, что только часть натрия, содержащегося в костях, примерно 50%, включается в обменные процессы. В сравнении с остальной частью безжировой массы тела, обмен в костной ткани происходит гораздо медленнее. Содержание воды в костях невелико и равно в среднем 10%. Эта особенность костной системы побудила многих авторов выделить, если не весь скелет, то по крайней мере его минеральные составные части. Количество их можно рассчитать по формуле, которую приводит Keys:

$$\text{минеральные вещества кости} = \text{клеточная вода} \times 0,134 \quad (1)$$

В среднем оно составляет 4% веса тела взрослого мужчины.

Для определения состава организма особенно важным является расчет содержания в нем воды. Общее количество воды можно определить при помощи антипирина, „тяжелой воды“ (D_2O) и радиоактивной воды (T_2O). Эти методы дают почти сходные результаты; количество воды, определенное при помощи D_2O и T_2O , на 2—3% превосходит количество, определенное при помощи антипирина. Эти способы, как и другие, применяемые при анализах состава организма, основаны на том принципе, что если известное количество вещества смешать с неизвестным количеством растворителя, то определение концентрации его дает возможность определить количество растворителя, при условии, что это вещество в процессе опыта не подвергается химическим изменениям. Это можно выразить следующей формулой:

$$C_1V_1 = C_2V_2$$

отсюда:

$$V_2 = \frac{C_1V_1}{C_2} \quad (2)$$

где: C_1 = концентрация вещества перед смешиванием
 V_1 = количество введенного раствора
 C_2 = концентрация вещества после смешивания
 V_2 = объем после смешивания

В биологических опытах эти вещества должны отвечать еще и другим условиям, а именно, подвергаться смешиванию только в определенных тканях организма (например, синий Эванса только в плазме, инулин только во внеклеточном пространстве).

У среднего мужчины общее количество воды составляет 55% веса тела, у женщины — 50% веса тела (колебания: у мужчины 50—60% веса тела, у женщины — 45—55% веса тела). Общее количество воды обратно пропорционально количеству жира, который практически является безводным. Отсюда, чем выше содержание жира в организме, тем меньше процентное содержание воды. Содержание воды в организме изменяется с возрастом. У новорожденного оно равно примерно 78% веса тела, у 9-месячного ребенка — 63%; этот процент продолжает и дальше падать, но уже значительно медленнее.

Зная, таким образом, содержание воды в организме и принимая, что количество воды в безжировой массе тела является постоянной величиной, равной 73% (число получено на основании клинических и экспериментальных данных), можно определить процент жира в организме по формуле, приведенной Раса и Rathbun:

$$\% \text{ жира} = 100 - \frac{\% \text{ общей воды}}{0,73} \quad (3)$$

Содержание жира в среднем составляет 25% веса тела мужчины и 33,6% веса тела женщины (колебания у мужчин 18,1—31,7% веса тела, у женщин — 24,87—38,53% веса тела). Таким образом, чем выше содержание воды в организме, тем ниже содержание нейтрального жира, и наоборот. У ожиревших людей содержание воды может быть очень низким (35% веса тела) и наоборот, у худощавых мужчин может доходить до 70% веса тела.

Зная процентное содержание воды, уже на основании простой формулы можно рассчитать величину безжировой массы тела:

$$\text{безжировая масса тела в кг} = \text{общая вода} \times \frac{100}{73,2} \quad (4)$$

В среднем у мужчин она составляет 75% веса тела. Колебания у мужчин равны 68,3—81,9%, у женщин — 61,5—75,1% веса тела.

Количество твердых веществ в безжировой массе тела можно рассчитать на основании формулы:

$$\text{сухая безжировая масса} = \text{вес тела} - (\text{общая вода} + \text{масса жира}) \quad (5)$$

Сухая безжировая масса тела у мужчин в среднем составляет 19,9%, у женщин — 17,8% веса тела. Соответственно сухую массу тела для всего организма можно рассчитать по формуле:

$$\text{сухая масса тела} = \text{вес тела} - \text{общая вода} \quad (6)$$

Для мужчин эта величина в среднем составляет 46,7%, для женщин — 51,4% веса тела.

В настоящее время в литературе довольно часто можно встретиться с понятием сухой массы тела, а также сухой безжировой массы тела; эти понятия имеют практическое значение при оценке строения организма, и потому мы ими также пользуемся.

Внеклеточная масса является суммой внеклеточной жидкости и сухой части, в состав которой кроме белка входят также минеральные вещества. Количество внеклеточной массы можно определить различными способами.

Лучшим является способ с применением радиоактивного брома (Br^{82}). В организме он смешивается с ионом хлора и таким образом получаем величину „хлорного пространства“ Практически „хлорное пространство“ равно внеклеточной массе, так как ион хлора, кроме небольшого количества его в эритроцитах, находится исключительно во внеклеточной массе. При расчете истинного количества внеклеточной жидкости, определяемого при помощи данной методики, можно ввести поправку на содержание хлора в эритроцитах.

Определенное таким образом количество внеклеточной жидкости в среднем равно примерно 25% веса тела.

Количество внеклеточной жидкости можно также определить при помощи инулина, тиосульфата, тиоцианата. Эти соединения смешиваются почти исключительно с внеклеточной водой, поэтому на основании их кон-

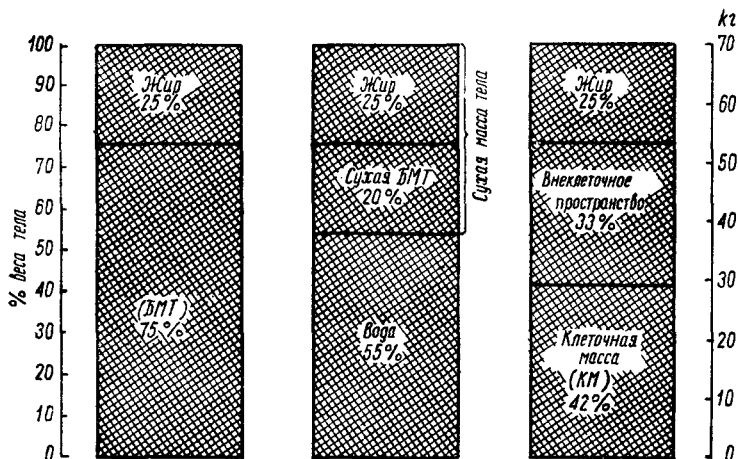


Рис. 1. Состав организма I БМТ — безжировая масса тела

центрации в сыворотке можно рассчитать количество внеклеточной жидкости. Наибольшее количество (до 27% веса тела) дает тиоцианат; эта методика, ввиду ее простоты, применяется довольно часто. Более низкие количества, 16—20%, дает определение внеклеточной жидкости при помощи инулина и тиосульфата. Количество внеклеточной жидкости равно 20—27% веса тела человека, в среднем примерно 25% (рассчитанное на основании бромного пространства с соответствующей поправкой).

Количество жидкости во внеклеточной массе изменяется в разные периоды жизни. Так, у новорожденного оно составляет 40% веса тела, что связано с усиленным обменом воды между внешним миром и организмом, у взрослого мужчины — 25% веса тела, часто увеличивается при некоторых патологических состояниях, особенно при алиментарной дистрофии и посттравматических состояниях. С уменьшением жидкости мы встречаемся при различных формах обезвоживания, хронических свищах, сужении привратника, болезни Аддисона.

Величину сухой части внеклеточной массы рассчитывают с учетом минеральных составных частей костной ткани. Количество твердых веществ внеклеточного пространства составляет 7% веса тела, минеральных составных частей костей — 4—5%. Остальные 2% приходятся на сухие вещества внеклеточного пространства, прежде всего белки, входящие в состав элементов

соединительной ткани. Таким образом внеклеточная масса в общем составляет 32% веса тела.

Ввиду того, что анатомические и химические представления о внеклеточной массе окончательно не установлены, а трудности точного определения ее велики, в ряде работ различных авторов можно найти различные данные как относительно количества внеклеточной жидкости, так и составных частей ее.

Внеклеточная жидкость разделяется на две части стенкой капиллярных сосудов: это прежде всего плазма, которая составляет 4% веса тела, и затем межклеточная жидкость, количество которой составляет 21% веса тела.

$$\text{Внеклеточная жидкость} = \text{плазма} + \text{межклеточная жидкость} \quad (7)$$

или

$$\text{межклеточная жидкость} = \text{внеклеточная жидкость} - \text{плазма} \quad (8)$$

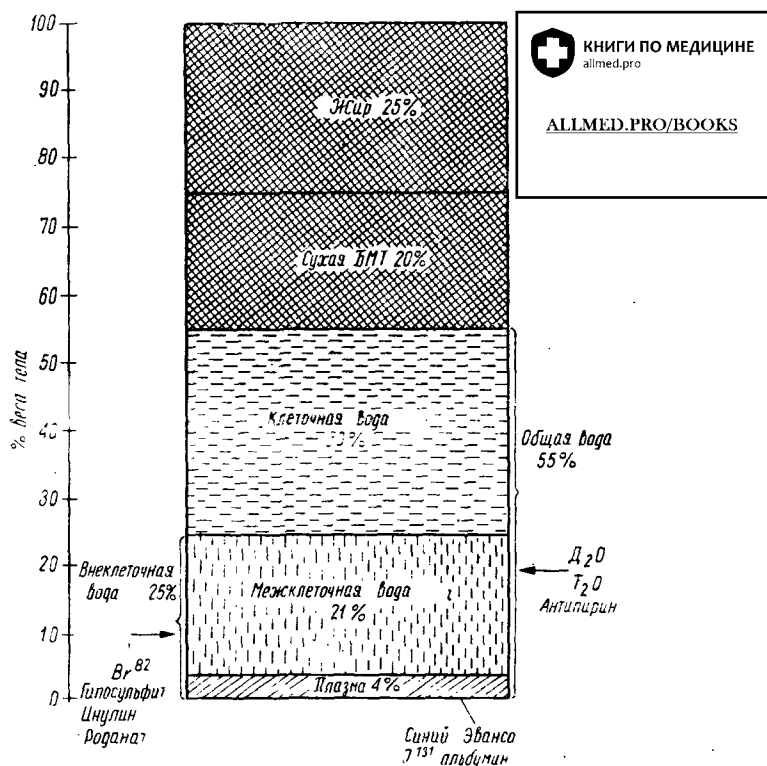


Рис. 2. Состав организма и методы определения общей воды, внеклеточной жидкости и плазмы

Количество циркулирующей плазмы определяют при помощи красителей, чаще всего синим Эванса (Т-1824), а также при помощи радиоактивных изотопов альбумин (J^{131} , R^{33}). Другие методы имеют меньшее практическое значение. Количество циркулирующей плазмы в среднем составляет 4,0% веса тела как у мужчины, так и у женщины (колебания от 3,5 до 5,5% веса тела).

Уровень электролитов в плазме означает их концентрацию во внеклеточной жидкости при учете поправки, вытекающей из закона Gibbs-Долпан. Весовые количества по отношению к единице объема (чаще всего

в мг%) ничего не говорят об их взаимоотношениях. Концентрацию электролитов лучше всего выражать в миллиэквивалентах*. В клинической патологии чаще всего пользуются понятием миллиэквивалента на 1 л раствора. В таблице I приведены миллиэквиваленты наиболее часто встречаемых ионов вместе с коэффициентами, при помощи которых можно перевести количества, приведенные в мг на 100 мл, в миллиэквиваленты на литр. Приведен также коэффициент конверсии белка плазмы, который при рН крови находится в растворе как анион.

Таблица I

Название	В расчете на	Атомный вес	Валентность	Миллиэквиваленты	Умножение	Деление	Концентрация	
							мг%	мEq/л
в плазме								
Натрий	Натрий	23	1	23	0,434	2,3	310—340	135—147
Калий	Калий	39	1	39	0,256	3,9	16—22	4,1—5,7
Кальций	Кальций общий	40	2	20	0,500	2,0	9,0—11,5	4,5—6,0
	Ион	40	2	20	0,500	2,0	4,25—5,25	2,1—2,6
Бикарбонаты	СО ₂	—	—	—	0,446	2,2	55—70 vol%	25—31
Хлор	Хлор	35,5	1	35,5	0,281	3,5	350—375	98—106
Магний	Магний	24	2	12	0,833	1,2		
Фосфаты	Фосфор	31	1,8	17,2	0,580	1,7	2,4—5,0	1,2—3
Сульфаты	Сера	32	26	16	0,625	1,6	4,7	2,5—4,5
Белок					2,43	0,412	6,8—7,2	17,4

Приводим формулу расчета концентрации электролитов в миллиэквивалентах на литр:

$$\text{mEq/л} = \frac{\text{мг/100 мл} \times 10 \times \text{валентность}}{\text{атомный вес}} \quad (9)$$

Осмотическое давление равно сумме всех растворенных молекул, независимо от того, являются ли они или не являются ионами. Принято определять его в миллимолях на литр (миллиграммы в литре, разделенные на атомный вес). Для одновалентных ионов миллимоли и миллиэквиваленты выражаются одним и тем же числом, для двухвалентных — количество миллиэквивалентов в 2 раза превышает количество миллимолей, для ионов с большей валентностью разница соответственно увеличивается. Отсюда следует, что основную роль в удержании осмотического давления в организме на определенном уровне играют катионы, так как они преимущественно являются одновалентными, тогда как анионы, особенно во внутриклеточной жидкости, являются многовалентными.

Зная количество воды в организме и количество внеклеточной жидкости, можно при помощи простой формулы рассчитать количество жидкости, содержащейся в клетках, которое в свою очередь может послужить основанием для расчета величины клеточной массы.

$$\text{Внутриклеточная жидкость} = \text{общая вода} - \text{внеклеточная жидкость} \quad (10)$$

Однако, чтобы ближе изучить состав организма, недостаточно знать количество общей воды, внеклеточной и внутриклеточной жидкости. Полезными

* Миллиэквивалентом называется атомный вес иона в миллиграммах, разделенный на его валентность; напр., для натрия, атомный вес которого равен 23,1 один миллиэквивалент = 23,1 мг, для кальция — 20,0 мг.

в этом отношении являются сведения о содержании в организме натрия — основного катиона внеклеточного пространства, и калия — основного катиона клеточного пространства. С этой целью можно пользоваться радиоактивными изотопами натрия — $\text{Na}^{22,24}$ и калия — K^{42} , которые смешиваются с активной частью этих элементов в организме. Через 24 часа после внутривенного введения или приема внутрь эти изотопы различным образом „перемешиваются“ с нерадиоактивными элементами: калий смешивается с 98% калия организма, причем замене не подвергается примерно 2% калия, который находится в эритроцитах. Несколько иначе обстоит дело с натрием, который заменяется примерно лишь в 80%. Натрий, содержащийся в кортикальной и губчатой части кости (то есть около 50% общего количества натрия, содержащегося в костях), не подвергается замене. Отсюда понятие „заменных элементов“ — причем „заменного калия“ (K_3) лишь на 2% меньше общего количества калия, а „заменного натрия“ (Na_3) примерно на 20% меньше общего натрия. Понятие „заменного калия и натрия“ с точки зрения динамики процессов в организме обозначает метаболически активное количество данного элемента.

Ион натрия является основным катионом внеклеточной массы, 85% его находится вне клеток, 15% — внутри клеток.

Существует довольно постоянная зависимость между количеством заменного натрия и величиной внеклеточной массы. Эта зависимость видна из формулы (Mooge).

$$\text{Na}_3 = 183,2 (\text{в.ж.}) - 203 (\text{где } \text{Na}_3 - \text{заменный натрий}) \quad (11)$$

Определение клеточной массы является более трудным, так как эта наиболее важная часть организма непосредственно недоступна нашему исследованию. Величину ее можно рассчитать на основании:

- а) внутриклеточной воды,
- б) количества заменного калия
- в) количества выделяемого в течение суток креатинина.

Содержание воды в клеточной массе в среднем составляет 70%. Процент внутриклеточной воды в среднем составляет 30% веса тела. Таким образом, если известно количество внутриклеточной воды, можно рассчитать величину клеточной массы по следующей формуле:

$$\text{клеточная масса в кг} = \frac{\text{внутриклеточная вода в литрах}}{0,70} \quad (12)$$

Это наиболее простая методика, хотя и не лишенная ошибок, так как исходным пунктом ее служит количество внеклеточной жидкости, определение которой не является легким и точным. Разработаны и другие методы определения клеточной массы. Установлена зависимость между количеством заменного калия и величиной клеточной массы, которую можно представить в виде формулы:

$$\text{клеточная масса в г} = \text{K}_3 \times 8,33 (\text{где } \text{K}_3 - \text{заменный калий}) \quad (13)$$

Руан в своих исследованиях связи между клеточной массой и количеством креатинина, выделяемого с мочой в течение суток, установил следующую зависимость:

$$\text{клеточная масса} = 14,5 + (9,5 \times \text{количество креатинина в г, выделенного в течение 24 часов}) \quad (14)$$

Величина клеточной массы имеет решающее значение в интенсивности процессов обмена в организме, так как является наиболее активной частью его.

Поэтому большое значение имеет определение расхода кислорода по отношению к клеточной массе. У людей со сниженной клеточной массой (ожирение, истощение) может иметь место нормальный основной обмен веществ (в расчете на вес тела или поверхность его) при повышенном обмене в клеточной массе. Принято считать, что в нормальных условиях организм расходует примерно $\frac{1}{2}$ л кислорода на 1 кг клеточной массы в час.

Классическим примером сочетания клеточной и внеклеточной масс является кровь. Количество циркулирующей крови чаще всего определяют путем определения количества циркулирующей плазмы (чаще всего при помощи красителей), а затем, зная объемное отношение плазмы к эритроцитам (гематокрит), рассчитывают общее количество циркулирующей крови. Как оказалось на основании клинических данных, для определения объемного отношения эритроцитов к плазме в организме нельзя пользоваться данными определения гематокрита в венозной крови. „Средний гематокрит“ ниже гематокрита венозной крови примерно на 10% и поэтому наиболее правильной методикой определения циркулирующей крови является одновременное определение эритроцитарной массы (при помощи радиоактивного изотопа хрома Cr⁵¹ или железа Fe⁵⁹) и циркулирующей плазмы. Суммируя клеточную и внеклеточную части крови, получаем наиболее близкое к истине количество циркулирующей крови.

Количество циркулирующей крови = плазма + масса кровяных телец (15)

Количество циркулирующей крови в среднем у мужчин равно 7,5%, у женщин 7% веса тела. Это различие объясняется тем, что масса кровяных телец у женщин меньше, чем у мужчин: у женщин она равна 2,5% веса тела, тогда как у мужчин — 3% веса тела (колебания у мужчин 2,0—3,0%, у женщин 2,5—3,5% веса тела).

Зная общее число эритроцитов и количество плазмы, можно определить „средний гематокрит“ для организма по формуле:

$$\text{средний гематокрит} = \frac{\text{эритроцитарная масса}}{\text{эритроцитарная масса} + \text{объем плазмы}} \times 100 \quad (16)$$

Величина „среднего гематокрита“ для мужчин равна 39,0, для женщин 33,8; при венозном гематокрите соответственно 44 и 40.

Приведенные выше формулы и методы вычисления можно практически представить на примере мужчины весом 70 кг.

Исходные данные:

	Вес в кг	%
вес	70	
вода (антипирин)	38,5	55
внеклеточная жидкость (тиоцианат)	17,5	25

Базируясь на этих исходных данных, можно произвести следующий расчет:

	Вес в кг	%
содержание жира (формула № 3)	17,5	25

откуда:

	Вес в кг	%
безжировая масса тела (формула № 4)	52,5	75
сухая безжировая масса тела (формула № 5)	14,0	20,2
сухая масса тела (формула № 6)	31,5	45

На основании формулы № 10 можно рассчитать количество внутриклеточной жидкости, которое на нашем примере равно 21 кг, то есть 30% веса тела. Из этой величины на основании формулы № 12 можно вывести величину клеточной массы, которая в данном случае равна 30 кг, т.е. 42,8% веса. Ввиду того, что количество воды в клетках является постоянной величиной и равно 70%, количество твердых веществ в клеточной массе равно 9 кг, т.е. 12,8% веса тела. Большую часть этой величины составляет белок. Если от сухой безжировой массы тела отнять сухую клеточную массу, то получим сухую массу внеклеточной массы — 5 кг. В состав ее входят минеральные вещества костной ткани, количество которых можно рассчитать по формуле № 1 и которое равно 2,8 кг. Остается 2,2 кг, которые приходятся на белки соединительной ткани и белки плазмы. Содержание воды во внеклеточной массе равно 25%, что дает 17,5 кг. На внеклеточную массу приходится 22,5 кг (клеточная масса — 30 кг).

Все данные, приведенные выше, являются приблизительными, однако они дают возможность ближе познакомиться со строением организма и позволяют на более „пространственный“ способ клинического мышления. Расширив объем наших исследований, получим более точные данные. Можно определить также количество циркулирующей плазмы, что позволит разделить внеклеточную жидкость на плазму и межклеточную жидкость. Определение замкнутого калия позволит проверить величину клеточной массы. Можно также подсчитать количество эндогенного креатинина. Если есть возможность определить величину клеточной массы 3 способами, то средняя величина из этих трех определений будет наиболее близкой к истине.

Замкнутый натрий определяет содержание метаболически активной части этого иона в организме, его количество может помочь при ознакомлении с электролитным содержанием организма, может также явиться основанием при определении величины внеклеточной массы (формула № 11).

Анализ составных элементов организма следует сочетать с более динамическими исследованиями, отображающими обмен их, т.е. исследованием баланса материи и энергии больного. При анализе можно принять во внимание отдельные элементы организма или их сочетания. Такие исследования чаще всего касаются азота и некоторых электролитов.

Анализ энергетического баланса больного еще больше углубляют наши сведения относительно состояния организма. Процессы сгорания доставляют энергию, необходимую для следующих трех целей:

1) энергию для основных жизненных функций организма, которая обуславливает жизнь организма,

2) энергию, необходимую для переработки принятой пищи,

3) энергию, связанную с физической активностью человека.

Количество энергии, жизненно необходимой взрослому мужчине весом около 70 кг в течение 24 часов, приблизительно равно 1500 калориям. Оно зависит от величины клеточной массы и таким образом в значительной степени обусловлено генетически. Получение энергии, необходимой для основных жизненных функций, всегда связано с распадом клеточного белка, выражением чего является постоянный уровень свободных аминокислот в клетках. Лишь часть их используется для синтеза нового белка, остальная часть подвергается дезаминированию и в результате чего имеет место выделение с мочой определенного (постоянного) количества мочевины. Это количество равно 5 г азота в течение 24 часов, что соответствует 35 г распада белка. Каждое усиление основных жизненных функций, как это имеет место при повышении температуры тела, при травмах, при септических состояниях, связано с увеличенным распадом белка. Иначе дело обстоит при гипотермии, голо-

дании и гипофункции щитовидной железы; при этих состояниях отмечается уменьшение распада белка, независимо от количества калорий, которые организм получает.

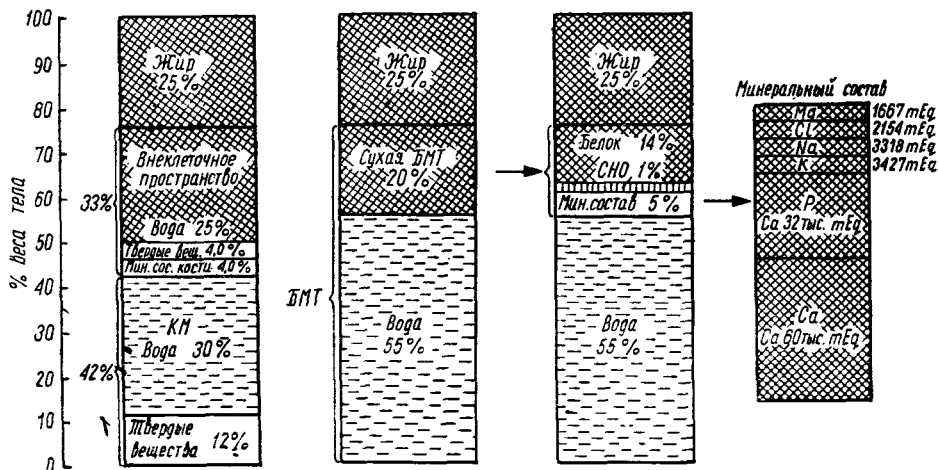


Рис. 3. Состав организма II. БМТ — безжировая масса тела

Количество энергии, необходимое для переработки в организме принятой пищи, относительно невелико, примерно равно 250 калориям в сутки.

Количество энергии, необходимое для выполнения физической работы, зависит от активности человека. Можно принять, что средняя потребность для этих целей равна 1000 калориям в сутки. В этом случае характерным является то, что в качестве энергии, необходимой для физической работы, организм может использовать лишь энергию, полученную из принятой пищи, если, конечно, человек получает соответствующее количество ее.

В общем можно сказать, что в течение 24 часов потребность в энергии мужчины весом 70 кг и средней физической активности равна:

жизненные функции организма	= 1500 кал.
переработка пищи	= 250 кал.
физическая активность	= 1000 кал.
всего:	<u>2750 кал.</u>

Баланс энергии зависит не только от величины клеточной массы, но также и от ее состава. Средний „химический“ состав организма мужчины среднего возраста весом 70 кг представляется следующим образом: вода 55%, откуда содержание жира равно 25%, на остальные 20% веса тела, т.е. 14 кг, приходится прежде всего белки, углеводы и минеральные вещества. На белок приходится 14%, т.е. около 10 кг, из них 80% находится в клетках. Углеводов в организме имеется примерно лишь 1%, главным образом в виде гликогена. Остается 5%, т.е. 3,5 кг. На минеральные составные части костной ткани приходится 2,8 кг, а остальное — примерно 1 кг — минеральные вещества организма.

Суточный обмен воды равен примерно 2600 мл, из которых 2300 приходится на воду, полученную с пищей, 300 мл на воду, возникшую в процессах окисления. Около 2 л воды выделяется почками и кожей, около 300 мл легкими. Человек получает около 500 г сухой пищи, в состав которой входят белки, углеводы и жиры. В результате их сгорания выделяется примерно 14 г азота с мочой, главным образом в виде мочевины (в том числе 5 г азота, образовав-

шегося в процессе жизнедеятельности организма), 500 л двуокиси углерода и 300 мл воды (1, 2, 6, 8, 10, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 29, 30, 31, 33, 35, 37).*

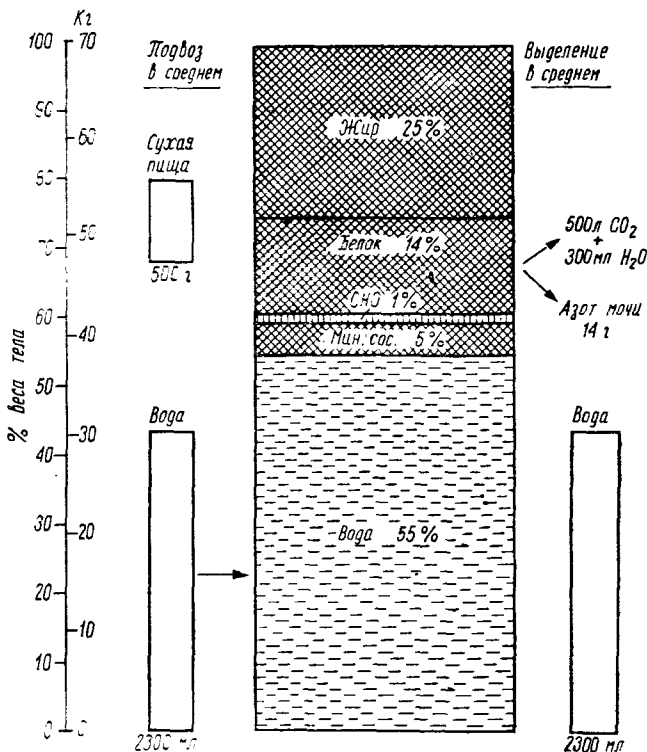


Рис. 4. Баланс обмена веществ у человека в течение 24 часов

ЭЛЕКТРОЛИТЫ ОРГАНИЗМА И РАССТРОЙСТВА ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

Чтобы изучить состав организма, необходимо также познакомиться с системой электролитов как во внеклеточной, так и в клеточной массе. Посттравматические расстройства обмена веществ протекают с перемещением иона калия во внеклеточную массу, а его место занимает ион натрия. Обезвоживание, которое так часто сопутствует хирургическим заболеваниям, почти всегда связано не только с изменением количества основных электролитов, но влияет также на их взаимоотношения и на кислотно-щелочное равновесие.

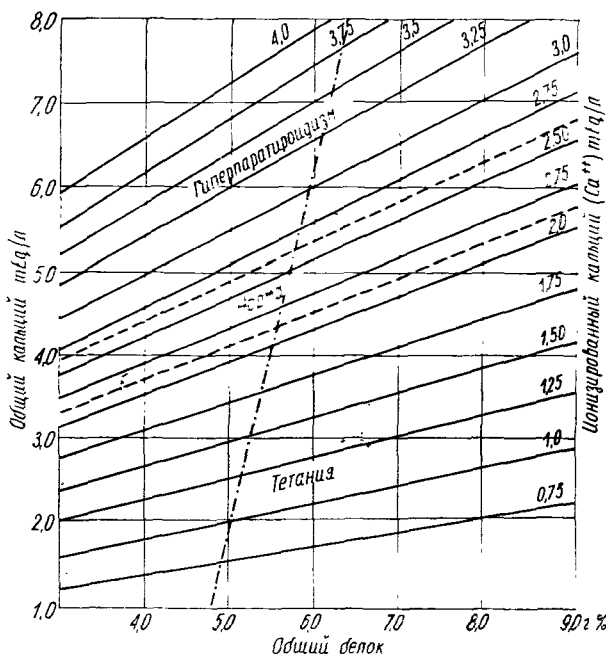
Основными катионами являются натрий и калий, анионами — хлор, фосфор, а также белок, который в условиях pH организма ведет себя как анион. В организме взрослого человека весом 70 кг содержится 134 г калия (3427 mEq) и 76 г натрия (3318 mEq). Таким образом, в организме содержится почти в два раза больше калия (по весу), чем натрия. Калий является основным клеточным катионом. Такое значительное количество калия в организме зависит от

* Цифры здесь и дальше означают ссылки на литературные источники, приведенные в конце глав.

того, что клеточная масса составляет больше $\frac{2}{3}$ безжировой массы тела. Натрий является основным катионом внеклеточной массы, некоторое количество его имеется также в клетках и костях. Примерно 70% натрия содержится во внеклеточной массе, тогда как 98% калия в клеточной массе. Количество хлора в организме равно 76 г (2154 мEq). Хлор содержится почти исключительно во внеклеточной массе; определенное незначительное количество его содержится в эритроцитах, клетках почечных канальцев, слизистой оболочке желудка и кишечника.

Как видно из приведенных данных, внеклеточная и внутриклеточная массы содержат различные ионы.

Итак, хлор практически является исключительно ионом внеклеточной массы (на этом факте основано определение внеклеточной массы путем заме-



щения иона хлора радиоактивным изотопом Cl^{36}), ион калия является внутриклеточным ионом. Несмотря на то, что во внеклеточной массе содержится всего 2% общего калия, он играет огромную роль в ряде процессов, происходящих в организме, ион же натрия играет второстепенную роль. Преобладающее количество его (примерно 70%) находится во внеклеточной массе, 30% — внутри клеток, больше всего в костях. Как мы уже указывали, лишь часть натрия, находящегося в костях, является „заменной“, т.е. метаболически активной, и эта часть играет значительную роль в выравнивании нарушений кислотно-щелочного равновесия в организме (декальцинация костей при ацидозе).

Кальций. В организме взрослого человека содержится около 1200 г кальция (60000 мEq), 99% его — в скелете и в зубах. Небольшие колебания концентрации кальция во внеклеточной жидкости оказывают огромное влияние как на функцию нервов, так и мышц, а особенно на сократительную силу сердечной мышцы. Наличие кальция является обязательным для процесса свертывания крови. С точки зрения физиологических процессов, т.е. нервной проводимости и работы мышц, существенным является не столько концентрация



КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ

allmed.pro

ALLMED.PRO/BOOKS

кальция во внеклеточной массе, сколько количество его в ионизированной форме. При нормальном уровне и составе белков плазмы примерно лишь половина кальция находится в ионизированной форме, а остальное количество его связано с белками. Концентрация ионизированного кальция в плазме, а тем самым биологически активного кальция, оценивается при сравнении общей концентрации его с содержанием его в белках плазмы. При пониженном уровне белков плазмы, а особенно при гипоальбуминемии, количество ионизированного кальция будет более высоким, и наоборот, при повышенном количестве белков плазмы количество ионизированного кальция будет более низким. Например, у человека со значительно сниженным уровнем альбуминов уровень кальция, равный 3 мEq/л, будет с точки зрения физиологических процессов нормальным, так как в этом случае количество ионизированного кальция будет нормальным. У больного уровень кальция в 4,5 мEq/л уже может свидетельствовать о гиперфункции паращитовидных желез.

Приводим формулу для расчета ионизированного кальция в сыворотке крови и белков в плазме:

$$\text{ионизированный кальций} = \text{общий кальций в мг\%} - (0,87 \times \text{общий белок в г/100 мл}) \quad (17)$$

Суточная потребность в кальции примерно равна 1 г. Кальций выделяется с калом (⅓) и с мочой (⅔). Кальциевый баланс тесно связан с фосфорным балансом в организме.

Фосфор. В организме содержится примерно 580 г фосфора (32000 мEq). 83% его — в костях скелета и в зубах. Уровень неорганического фосфора в плазме в среднем равен 3 мEq/л, у детей уровень этот более высок, иногда даже в 2 раза. В костях фосфор связан с кальцием в виде $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ или $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{CaCO}_3$. Фосфаты входят в состав буфера $\text{HPO}_4/\text{H}_2\text{PO}_4$, 80% как HPO_4 и 20% как H_2PO_4 .

Фосфатные соединения играют огромную роль в выделении водородного иона с мочой. Водородный ион возникает в организме при целом ряде процессов; вопрос выделения его является очень важным с точки зрения кислотно-щелочного равновесия. Состав фосфатов в моче почти противоположен тому, который содержится в крови. Большая часть водородных ионов выделяется с мочой в форме H_2PO_4^- , после того, как ион водорода войдет в состав иона HPO_4^{--} . Фосфатные соединения содержатся в системах, которые играют огромную роль в энергетических процессах в организме.

Магний. В организме содержится около 20 г магния, т.е. 2154 мEq. Из этого количества лишь 50 мEq содержится во внеклеточной жидкости, а остальное количество в клетках, где средняя концентрация этого иона равна примерно 40 мEq/л. Концентрация магния в плазме равна 3 мEq/л. Магний играет очень важную роль в обмене веществ, он является также катализатором некоторых ферментных реакций (например, системы пропердина). Нормальная концентрация магния необходима для нормальной работы мышц и нервной проводимости.

Плазма. Состав плазмы в мEq/л представляется следующим образом:

Катионы		Анионы	
Na ⁺	142	Cl ⁻	103
K ⁺	5	HCO ₃ ⁻	27
Ca ⁺⁺	5	белок	17
Mg ⁺⁺	3	органические кислоты	5
	<hr/>	HPO ₄ ⁻⁻ и H ₂ PO ₄ ⁻	2
	155	SO ₄ ⁻⁻	1
			<hr/>
			155

Сведения о концентрации электролитов во внеклеточной жидкости можно получить путем определения их содержания в плазме. Здесь следует принять во внимание, что плазма содержит примерно 7% белка, тогда как межклеточная жидкость — около 1,5%. В связи с этим имеется разная концентрация ионов в плазме и межклеточной жидкости, что является результатом эффекта Gibbs-Donnan.

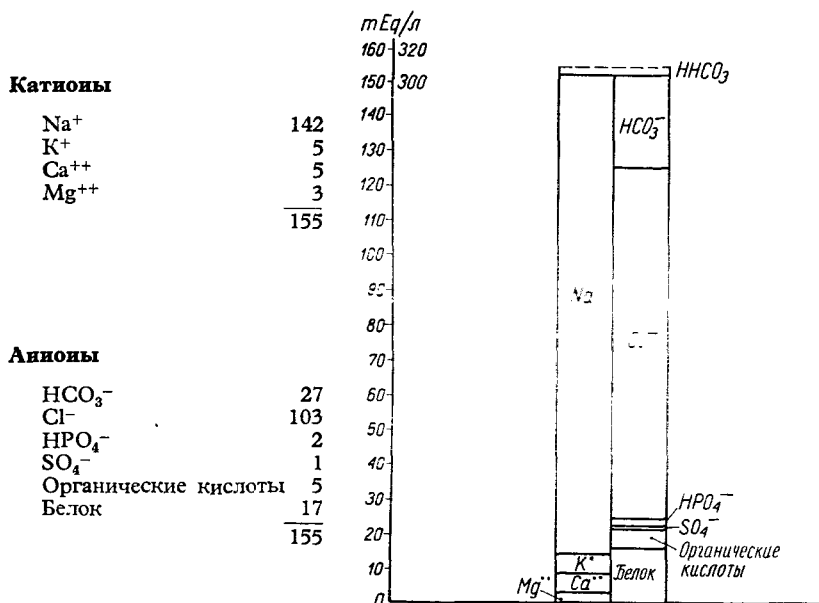


Рис. 5. Состав плазмы крови (Gamble)

Поправка, которая вытекает из закона Gibbs-Donnan:

$$\text{поправка} = \frac{\text{объем плазмы} + \frac{0,95}{0,93} (\text{внеклеточная жидкость} - \text{плазма})}{\text{внеклеточная жидкость}} \quad (18)$$

где:

0,95 = эффект Gibbs-Donnan для катионов
 0,93 = концентрация воды в плазме.

Зная концентрацию натрия или калия в плазме, можно рассчитать количество внеклеточного натрия или калия по формуле:

$$\text{внеклеточный Na(K)} = \frac{\text{внеклеточная жидкость} \times \text{концентрация Na(K)} \text{ в сыворотке}}{\text{поправка}} \quad (19)$$

Концентрация электролитов во внеклеточной массе прежде всего зависит от натрия, хлора и бикарбонатов. Высокое или очень низкое количество натрия, выше 150 мEq/л и ниже 140 мEq/л, указывает на повышенное или пониженное осмотическое давление. Низкое содержание бикарбонатов свидетельствует о метаболическом ацидозе, высокое — об алкалозе. В нормальных условиях отношение натрия к хлору равно 1,4, уменьшение этого отношения может указывать на метаболический ацидоз, повышение — на алкалоз.

Внутриклеточная жидкость. Состав ее различен. Принято считать, что в среднем он таков:

Катионы (мEq/л)	
K ⁺	150
Na ⁺	21
Mg ⁺⁺	40
всего	211

Анионы (мEq/л)	
HCO ₃ ⁻	25
HPO ₄ ⁻	121
белок	55
SO ₄ ⁻	10
всего	211

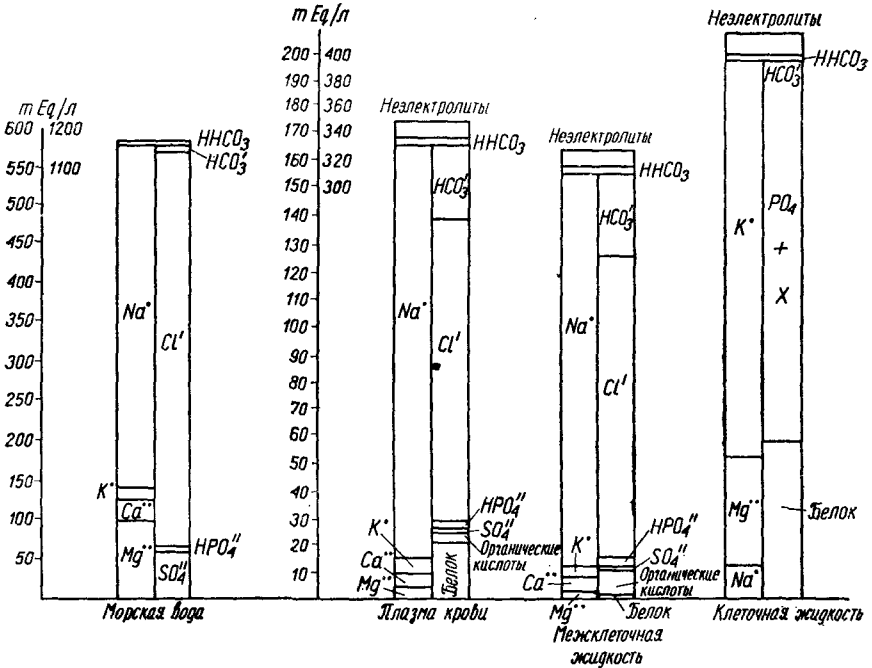


Рис. 6. Состав внеклеточной и клеточной жидкости (Gamble)

Зная количество „заменного калия“ в организме, можно без труда рассчитать содержание его в клетках на основании формулы:

$$\text{заменный внутриклеточный калий} = \text{заменный калий всего организма} - \text{внеклеточный калий} \quad (20)$$

Количество внутриклеточного калия у мужчин в среднем равно 46 мEq/kg веса тела, у женщин — 39 мEq/kg веса тела.

Концентрацию калия во внутриклеточной жидкости можно рассчитать следующим образом:

$$\text{средняя концентрация калия во внутриклеточной жидкости} = \frac{\text{количество внутриклеточного K}}{\text{количество внутриклеточной воды}} \quad (21)$$

Средняя концентрация калия во внутриклеточной жидкости колеблется в пределах 138—155 мEq/л внутриклеточной жидкости.

Повседневному анализу доступно лишь определение содержания электролитов во внеклеточной жидкости. Уровень электролитов в плазме не всегда идет параллельно с содержанием его в организме. Например, может иметь место повышение уровня калия в плазме при одновременном снижении уровня его в клетках. Независимо, однако, от общего количества электролитов в организме, уровень некоторых ионов во внеклеточной массе влияет на процессы, происходящие в организме, а также на функцию ряда систем. Клиницист должен уметь правильно интерпретировать результаты, полученные при клиническом анализе плазмы, с тем чтобы применить соответствующую терапевтическую тактику.

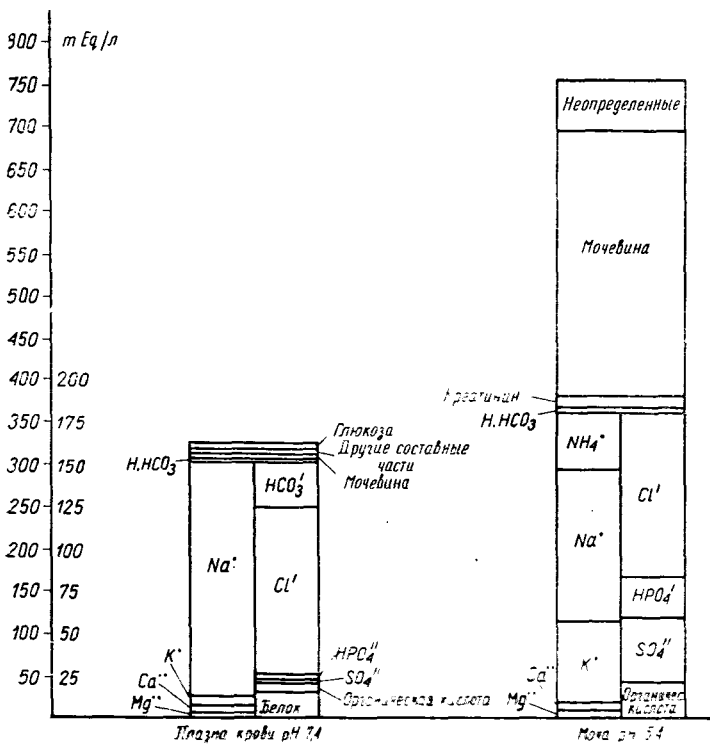


Рис. 7. Состав плазмы в сравнении с составом мочи (Gamble)

Калий и магний содержатся в небольшом количестве и во внеклеточной массе. Хлор содержится почти исключительно во внеклеточной массе; натрий занимает некоторое специфическое положение. Преобладающее количество его содержится во внеклеточной массе, однако значительное количество его содержится и в клетках.

Ион натрия является очень „подвижным“ в организме на отрезке между клетками и межклеточным пространством. Он находится главным образом внутри клеток, и для выведения его наружу необходимо затратить значительное количество энергии („натриевый насос“). При снижении интенсивности энергетических процессов натрий задерживается внутри клеток, а калий переходит во внеклеточное пространство. Во внеклеточном пространстве наступает падение уровня натрия с одновременным повышением уровня калия.

Выведение натрия наружу происходит вследствие разницы потенциалов на границе клетки-внеклеточное пространство и нуждается в приложении боль-

шого количества энергии. Электрический потенциал в мышечной ткани можно вычислить, принимая во внимание разницу концентрации калия, на основании формулы:

$$E = \frac{RT}{F} \ln \frac{(K)_к}{(K)_в} = 58 \log \frac{(K)_к}{(K)_в} \quad (22)$$

E — разность потенциалов,
R — газовая постоянная,
T — абсолютная температура

F — фарад,
K_к — клеточный калий
K_в — внеклеточный калий.

Величина его равна примерно 10 милливольтам. При дефиците энергии в организме (гипоксия, истощение, голодание, посттравматические состояния) наступает увеличение содержания в клетках натрия с одновременным снижением содержания в них калия. Это явление имеет место почти во всех клетках организма, но сильнее всего выражено в клетках, непосредственно потерпевших от травмы. Эти факты свидетельствуют о том, что должна существовать какая-то количественная зависимость между этими двумя катионами в организме. Лучше всего ее отображает формула, которую приводит Edelman

$$Na_c = 1,11 \frac{Na_k + K_k^2}{\text{общая вода (в л)}} - 25,6 \quad (23)$$

(где Na_c = уровень натрия в воде сыворотки).

Из этой формулы отчетливо вытекает, что уровень натрия в сыворотке крови зависит не только от общего количества этого иона в организме, но также от содержания в нем иона калия. Колебания уровня натрия в плазме не обязательно протекают параллельно изменениям содержания этого иона в организме.

Следует остановиться более подробно на изменениях уровня калия, кальция, натрия и магния в сыворотке крови. Колебания концентрации их существенным путем влияют на жизненные процессы в организме. Изучение причин, которые влияют на эти расстройства, дает возможность производить соответствующее лечение. Это имеет огромное значение в хирургии, где расстройства водно-электролитного баланса встречаются довольно часто.

Если говорить о колебаниях количества натрия в плазме, то гораздо чаще встречается снижение уровня его, чем повышение.

Снижение уровня натрия в сыворотке крови (гипонатремия) может иметь место при:

- а) обезвоживании, когда потеря воды идет параллельно потере электролитов;
- б) при увеличении количества жидкости во внеклеточном пространстве;
- в) при патологической потере натрия с мочой;
- г) при так называемом „натриевом парадоксе“.

Состав пищеварительных соков напоминает состав внеклеточной жидкости. В желудочном соке ион натрия в значительной степени замещен ионом водорода, панкреатический сок в свою очередь содержит очень большое количество бикарбоната. Желчь и кишечный сок имеют промежуточный ионный состав между внеклеточной жидкостью и панкреатическим соком, причем кишечный сок по своему составу ближе всего к составу внеклеточной жидкости.

В течение суток человек в среднем выделяет 1500 мл слюны, 2500 мл желудочного сока, 500 мл желчи, 700 мл панкреатического сока. Таким образом, количество пищеварительных соков, выделяемых у взрослого человека в желудочно-кишечный тракт, равно 8 л, что составляет примерно 60% объе-

ма внеклеточной жидкости. Это является свидетельством того, как велико перемещение воды и электролитов во внеклеточном пространстве, причем обмен этот у детей происходит еще быстрее. Всякие расстройства реабсорбции этих жидкостей при кишечной непроходимости, перитоните, рвоте, поносах, кишечных свищах (особенно высоких) быстро приводят к расстройству водно-солевого равновесия в организме, прежде всего к уменьшению внеклеточной массы с одновременным падением в ней уровня натрия. При уменьшении внеклеточной массы на $\frac{1}{3}$ появляются клинические симптомы, выражающиеся прежде всего чувством общей слабости. Это зависит от того, что параллельно уменьшению внеклеточной массы уменьшается количество плазмы, а вслед за этим — количество циркулирующей крови (олиговолемиа) со сгущением ее. Таким образом, обезвоживание, связанное с уменьшением объема внеклеточной массы, приводит к олиговолемии и потенциальной возможности появления симптомов шока.

Количество воды во внеклеточном пространстве может увеличиться по следующим причинам. При введении больным чрезмерного количества 5% раствора глюкозы, особенно если у них образуется большое количество АДН, дело может дойти до увеличения внеклеточной массы с одновременным падением в ней концентрации натрия. В этом случае имеет место „отравление водой“. При воздействии травмы на организм увеличивается продукция эндогенной воды, практически лишенной натрия. Накопление ее во внеклеточном пространстве приводит к снижению уровня натрия. Таким же образом дело обстоит при истощении, гипоксии. Фактором, усугубляющим падение концентрации натрия в плазме, является проникновение его внутрь клеток в результате снижения количества энергии в организме.

Патологическое выделение натрия почками наблюдается при недостаточности надпочечников или при поражении почечных канальцев. В проксимальной части последних происходит реабсорбция профильтрованных неорганических ионов вместе с частью натрия, а вместе с ними и большого количества воды. В дистальной части почечных канальцев оставшиеся ионы натрия реабсорбируются клетками и замещаются ионами калия или водорода. На этом участке происходит основное выделение иона калия (альдостерон, задерживая ион натрия в организме, содействует увеличенному выделению иона калия). Поэтому при поражении почечных канальцев может иметь место усиленная потеря натрия с мочой, что сопровождается ацидозом.

„Натриевый парадокс“. Значительная часть натрия связана в некоторых частях организма. Он накапливается вместе с водой в поврежденных тканях или, например, в брюшной полости при перитоните, в просвете кишечника при кишечной непроходимости. В этом случае мы говорим о „секвестрации воды“ и „секвестрации натрия“. Эти органы, правда, функционально связаны с внеклеточным пространством, однако секвестрация натрия приводит к переходящему снижению уровня его в сыворотке крови, несмотря на то, что общее количество натрия в организме изменяется лишь незначительно. Отсюда и понятие натриевого парадокса, которое обозначает, что снижение уровня натрия в плазме еще не ведет к уменьшению количества этого элемента в организме.

Повышенный уровень натрия в сыворотке крови (гипернатремия) встречается очень редко. Так,

а) у людей с расстройствами центральной нервной системы, у которых нарушено нормальное чувство жажды и которые употребляют слишком мало воды, что приводит к увеличению количества натрия во внеклеточном пространстве, или

б) у людей, находящихся под воздействием альдостерона и АДН, или

у больных с поражением почек, которым внутривенно вводится большое количество хлористого натрия, что наблюдается при неправильном ведении некоторых послеоперационных или посттравматических больных.

Гипернатриемия протекает с расширением внеклеточного пространства, с симптомами гипертонии, головными болями на первом плане.

Снижение уровня калия в крови (гипокалиемия — уровень калия ниже 3,5 мEq/л) приводит к следующему симптомокомплексу: сонливость, отсутствие аппетита, общая слабость, мышечная атония, снижение мышечных рефлексов, бред. По мере увеличения гипокалиемии наступают вялые мышечные параличи, одышка, в терминальной стадии — смерть, вызванная параличом межреберных мышц и диафрагмы. Со стороны органов кровообращения появляется аритмия, сердечный блок. На ЭКГ отмечается снижение амплитуды зубца Т (в результате замедленной реполяризации), снижение отрезка ST, удлинение отрезка QT. Систolicеское кровяное давление увеличивается,

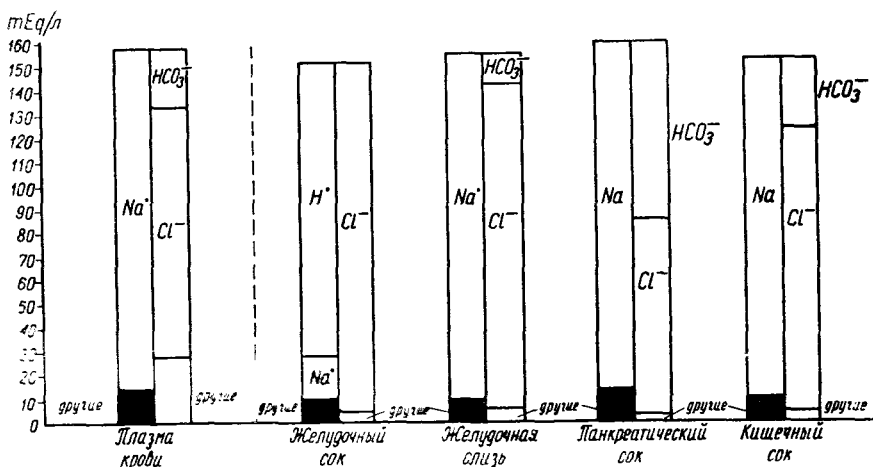


Рис. 8. Электролитный состав пищеварительных соков (Gamble)

диастолическое уменьшается. Со стороны желудочно-кишечного тракта может наступить паралитическая кишечная непроходимость. Наблюдается также тетания, возникновение которой объясняется алкалозом, который часто сопутствует дефициту калия.

Имеются две основные причины гипокалиемии:

а) увеличенное выделение этого иона почками или желудочно-кишечным трактом,

б) состояния, при которых общее содержание калия в организме преимущественно остается нормальным, но наступает внезапный переход калия из внеклеточного пространства в клетки.

Причиной увеличенной потери калия с мочой чаще всего является гиперфункция коры надпочечников. Определенную роль может играть первичный гиперальдостеронизм (Conn), синдром Кушинга, посттравматические состояния, при которых организм находится под воздействием гормонов коры надпочечников. Потеря калия, при избыточном выделении его почками, может иметь место в полиурической фазе, наступающей после преходящей почечной недостаточности. Увеличенное выделение калия почками встречается также при тенденции к алкалозу. Это связано с функцией дистальной части почечных канальцев, которая по отношению к иону калия и водорода представляется следующим образом.

Резорбируемый ион натрия замещается ионом калия и водородом. При дефиците калия выделяется больше водорода и наоборот. Факторами, влияющими на этот процесс, являются: нормальное действие карбоангидразы, нормальная концентрация калия в клетках почечных канальцев, а также влияние гормонов, а особенно альдостерона, который, задерживая в организме натрий, способствует увеличенному выделению калия.

Отсюда следуют 4 правила:

- 1) применение K^+ вызывает задержку иона H^+ в организме, увеличивает выделение HCO_3^- и приводит к ацидозу,
- 2) дефицит K^+ увеличивает выделение H^+ , уменьшает выделение HCO_3^- и приводит к алкалозу,
- 3) при дыхательном алкалозе уменьшается выделение H^+ , увеличивается выделение HCO_3^- и K^+ ,
- 4) дыхательный ацидоз увеличивает выделение H^+ , уменьшает выделение HCO_3^- и K^+ .

Отдельно следует остановиться на так называемом гипокалиемическом алкалозе, который часто встречается у больных со стенозом привратника, особенно язвенного происхождения. Вместе с потерей желудочного сока дело доходит до алкалоза внеклеточной массы, связанной с компенсаторной задержкой водородного иона дистальной частью почечных канальцев, вместо которого увеличивается выделение калия с мочой. Одновременно с желудочным соком большой теряет калий. Место калия в клетке занимает не только ион натрия, но и водородный ион. Таким образом развивается ацидоз клеточной массы с одновременной алкализацией внеклеточной. В этом состоянии почки уже не могут компенсировать алкалоза внеклеточной массы, так как они не могут задержать водородный ион вследствие недостатка калия. Гипокалиемический алкалоз можно компенсировать только путем введения большого калия. Этот ион проникает в клетки, что дает почкам возможность сэкономить водородные ионы. Длительный гипокалиемический алкалоз может привести к изменениям в почках и сердечной мышце.

Потеря калия внепочечным путем чаще всего имеет место при рвоте, поносе, или желчных, панкреатических и кишечных свищах. Несмотря на невысокое содержание калия в пищеварительных соках, при потере большого количества их может легко развиться гипокалиемия. При расстройствах функций желудочно-кишечного тракта наступают трудности в приеме пищи, что является причиной увеличения дефицита калия. Значительная потеря калия может также иметь место при поносе, особенно у детей. В жидкости, накапливающейся в толстом кишечнике, ион натрия заменяется ионом калия, что происходит более интенсивно при повреждении слизистой оболочки толстого кишечника. Этим путем может происходить значительная потеря калия.

Внезапный переход калия из внеклеточного пространства в клетки как причина гипокалиемии наблюдается при лечении диабетического ацидоза большими дозами инсулина и глюкозы. При ресинтезе гликогена, который сам непосредственно не связан с калием, последний переходит в клетки в таком количестве, что это может угрожать функции сердечной мышцы. Как при лечении тестостероном, так и при „периодическом семейном параличе“ может иметь место внезапный переход калия в клетки. Это последнее заболевание характеризуется чрезмерным накоплением калия, как и натрия, в мышечных клетках, что приводит к вакуолизации этих клеток. Эти периодические изменения связаны с гиперальдостеронизмом; первичной причиной здесь, как нам кажется, является задержка в организме натрия.

Повышение уровня калия в крови (гиперкалиемия — уровень выше 7,0 мEq/л) протекает при явлениях общей слабости, сонливости, при сохра-

ненном сознании. Если уровень калия достигает 7,5 мEq/л появляются парестезии, при дальнейшем увеличении его могут появиться вялые параличи. Со стороны органов кровообращения имеют место тахикардия и аритмия. На ЭКГ отмечается увеличение амплитуды зубца Т, может иметь место расширение комплекса QRS. При уровне калия в сыворотке крови 9—11 мEq/л исчезает зубец Р. При концентрации 16 мEq/л наступает нарушение сердечной деятельности в результате мерцания желудочков.

Таким образом, симптомы гиперкалиемии сходны с таковыми при снижении уровня этого иона во внеклеточном пространстве.

Причины гиперкалиемии:

- а) падение количества вырабатываемой энергии в организме с последующим замещением в клетках калия натрием,
- б) недостаточность почек с олигурией или анурией,
- в) недостаточность надпочечников,
- г) отравление калием.

Влияние снижения вырабатываемой энергии в организме на переход калия из клеток во внеклеточное пространство было рассмотрено выше. С этим явлением встречаются при истощении, посттравматических состояниях, хронической гипоксии. При этом общее количество калия в организме обычно уменьшается.

Почечная недостаточность, протекающая с олигурией или анурией, приводит к постоянному увеличению уровня калия в плазме. Причиной этого является как пониженная клубочковая фильтрация так и нарастающий ацидоз, вызванный накоплением кислых продуктов распада в организме (задержка калия, замещение иона водорода ионом натрия в клетках почечных канальцев). Если почечная недостаточность протекает одновременно с обширным повреждением тканей, с кровоизлияниями (как это имеет место при синдроме разможнения), возникают благоприятные условия для быстрого развития гиперкалиемии. Так же обстоит дело при шоковых состояниях, что является результатом освобождения из поврежденных клеток большого количества калия, который не может быть удален почками ввиду уменьшения клубочковой фильтрации, повреждения почечных клеток и блокады просвета канальчиков гемо- и миоглобином.

Хроническая недостаточность надпочечников приводит к повышению уровня калия в плазме, причем он не достигает токсических величин. Зато при острой недостаточности надпочечников могут появиться симптомы отравления калием.

При лечении больных внутривенным вливанием солей калия может наступить отравление этим элементом особенно у больных с недостаточностью почек или надпочечников.

Изменения концентрации кальция в плазме связаны с изменениями концентрации в ней неорганического фосфора. Существенное клиническое значение имеет определение уровня ионизированного кальция. Для этого необходимо знать уровень общего кальция и концентрацию белка в плазме. На основании этих данных можно высчитать искомую величину.

Повышенный уровень кальция (гиперкальцемия) в сыворотке крови почти всегда связан с гиперфункцией паращитовидных желез. Их гормон, вероятно, состоит из двух факторов. Один из них должен вызывать освобождение кальция из костей и тем самым влиять на увеличение уровня этого иона в сыворотке крови, другой — тормозит реабсорбцию фосфатов в почечных канальцах. Этот последний фактор приводит к усиленной потере фосфатов с мочой; возможно, что кроме того он также снижает клиренс кальция. В результате действия паратормона доходит до усиленной потери

фосфора с мочой с последующим падением уровня неорганического фосфора в крови. Однако в организме существует тенденция к сохранению концентрации кальция и фосфора,

$$(\text{Ca}) \times (\text{P}) = \text{константа} \quad (24)$$

в результате чего увеличивается уровень кальция в плазме. Мобилизация его в костях приводит к очаговой декальцинации с образованием кист. Одновременно в результате вторичного усиленного выделения кальция почками в этом органе образуются камни.

Снижение уровня кальция (гипокальцемия) в плазме протекает с повышением уровня неорганического фосфора. Встречается при недостаточности паращитовидных желез чаще всего после хирургических операций на щитовидной железе. Гипокальцемия может также сопутствовать алкалозу крови, чаще всего при язвенном стенозе привратника. В этом случае появляются симптомы тетании.

Симптомы снижения уровня магния во внеклеточной жидкости проявляются уже при концентрации этого элемента, равной 1,5 мEq/л. Причиной этого состояния может являться усиленный диурез, длительное парентеральное введение жидкостей, не содержащих магния, диабетический ацидоз. Гипомагниемия наблюдается также при хроническом алкоголизме, при недостаточности кровообращения. Симптомы этого состояния: мышечные судороги, особенно мышц лица, делириозные состояния и даже кома. Могут появиться конвульсивные движения конечностями, чем гипомагниемия может отличаться от тетании, вызванной снижением уровня кальция. При сниженном уровне магния наблюдаются расстройства сердечного ритма и мерцание предсердий.

Повышение уровня магния (гипермагниемия) имеет место при уровне этого иона большем, чем 3,5 мEq/л. Наиболее частой причиной является почечная недостаточность, тем более, если больной при этом принимает соли магния внутрь.

Симптомом гипермагниемии является кома, которая кончается расстройствами дыхания. Симптомы нехарактерны, диагнозу помогает определение уровня магния в плазме.

Что же касается нервно-мышечной возбудимости, то, как нам кажется, решающую роль играют не только колебания концентрации кальция, магния, калия или сдвиг реакции крови в сторону алкалоза или ацидоза. Решающее значение для нервно-мышечной возбудимости как поперечно-полосатых мышц, так и сердечной мышцы, имеет вся система этих ионов, их взаимоотношения. Нервно-мышечная возбудимость поперечно-полосатых мышц зависит от следующей системы ионов:

$$\frac{\text{Na}^+ \times \text{K}^+ \times \text{OH}^-}{\text{Ca}^{++} \times \text{Mg}^{++} \times \text{H}^+} \quad (25)$$

Увеличение числителя или уменьшение знаменателя (тенденция к алкалозу, снижение уровня кальция или магния) ведут к увеличению возбудимости. Увеличение знаменателя (повышение уровня магния или кальция) приводит к снижению нервно-мышечной возбудимости.

Несколько иначе обстоит дело с сердечной мышцей, на работу которой влияет следующая система ионов:

$$\frac{\text{Na}^+ \times \text{Ca}^{++} \times \text{OH}^-}{\text{K}^+ \times \text{Mg}^{++} \times \text{H}^+} \quad (26)$$

Здесь алкалоз и повышенный уровень кальция усиливают сокращения сердечной мышцы, а ацидоз, высокий уровень калия и магния, оказывают

влияние на форму зуба S—T, вызывая появление добавочных сокращений, что может привести к мерцанию желудочков.

Суточный обмен воды, т.е. потребление и выделение ее, у взрослого человека равно примерно 6% общего количества воды в организме (у мужчины весом 70 кг, в организме которого имеется 38,5 л воды (55% веса тела), он будет равняться 2600 мл 24 часа. У детей этот обмен происходит гораздо быстрее и в первые месяцы жизни равен примерно 15% содержания воды в организме. Таким образом у ребенка весом 5 кг и содержанием воды 3,8 л (70% веса тела) обмен равен 578 мл в сутки.

Человек в физиологических условиях теряет воду:

- 1) с мочой.
- 2) через кожу и легкие.
- 3) с калом.

Суточная потеря воды с мочой у взрослого мужчины весом 70 кг колеблется от 1200 до 1700 мл, в среднем 1500 мл. В течение 24 часов почечные клубочки пропускают примерно 180 л фильтрата, $\frac{2}{3}$ которого подвергается реабсорбции с электролитами и некоторыми другими соединениями, в клетках проксимального отдела почечных канальцев. Это явление носит скорее пассивный характер, т.е. вода проникает вслед за электролитами и на этом участке реабсорбируется примерно 157 л фильтрата (изоосмотической абсорбция). Остальное количество воды (примерно 22 л) в значительной своей части подвергается активной реабсорбции в клетках дистальной части канальцев. Этот процесс происходит под влиянием антидиуретического гормона. В результате этих процессов в физиологических условиях выводится лишь 1500 мл мочи. Потерю воды через кожу и легкие у взрослого здорового человека можно рассчитать по формуле:

$$\text{Потеря воды через кожу и легкие в мл/24 часа} = \text{вес в кг} \times 15 \quad (27)$$

У человека весом 70 кг это дает потерю воды около 1000 мл/24 часа (при колебаниях 800—1200 мл). Потеря воды через легкие и кожу является гораздо более высокой у детей, у которых формула выглядит следующим образом:

$$\text{Потеря воды через кожу и легкие в мл/24 часа} = \text{вес в кг} \times 30 \quad (28)$$

Для ребенка весом 5 кг потеря эта будет равняться 150 мл в сутки.

Потеря воды со стулом у взрослого человека равна в среднем 100 мл, с колебаниями 50—200 мл.

Средняя потеря воды у взрослого мужчины весом 70 кг:

почками	1500 мл
легкими и кожей	1000 мл
с калом	100 мл
всего	<u>2600 мл</u>

Человек получает воду вместе с жидкой и твердой пищей, всего в среднем 2300 мл воды в сутки. Кроме того, в организме имеется вода, образовавшаяся в процессе обмена белков, углеводов и жиров. В этом случае говорят об „эндогенной“ воде. Количество эндогенной воды колеблется в пределах 200—400 мл/24 часа, в среднем 300 мл, и зависит также от состава принимаемой пищи.

Суточное количество воды, которое в среднем получает мужчина весом 70 кг:

а) вода, принятая с жидкой и твердой пищей	2300 мл;
б) эндогенная вода	300 мл;
всего	<u>2600 мл</u>

При различных заболеваниях может иметь место патологическая потеря воды из организма:

а) при повышенной температуре тела, усиленной вентиляции легких суточная потеря воды через легкие и кожу может увеличиться до 3 л;

б) при гормональных расстройствах, или, что реже, при заболеваниях почек может иметь место усиленное выделение воды почками (недостаточность задней доли гипофиза, недостаточность надпочечников, полиурическая фаза почечной недостаточности);

в) усиленное выделение воды желудочно-кишечным трактом, вызванное:

1) поносами и рвотой,

2) свищами,

г) с больших раневых поверхностей, через свищи плевральной или брюшной полости и т.д.

При расчете, даже приблизительном, водного баланса все эти добавочные пути потери воды следует принять во внимание, хотя точный учет в этих случаях встречается с большими трудностями.

Суточную потребность больного в воде лучше всего определять в соответствии с весом его. Однако и здесь следует принимать во внимание, что у детей эта потребность значительно выше, чем у взрослых: у детей до 4 лет она равна 100 мл/кг веса тела, затем постепенно уменьшается, у взрослого она равна 35 мл/кг веса тела. Взрослый человек весом 70 кг нуждается в 2500 мл воды в сутки. Это количество может быть гораздо большим, если выделение воды увеличится через кожу и легкие (потливость, высокая температура) или желудочно-кишечный тракт (поносы, свищи, рвоты).

У детей в 2—3 раза более высокий обмен веществ и продукция тепла, чем у взрослых. В результате этого у них увеличивается накопление продуктов обмена веществ, удаление которых из организма влечет за собой увеличение количества мочи.

Взрослый человек весом 70 кг нуждается в следующем количестве электролитов: примерно 100 мEq натрия, 120 мEq хлора, 50—60 мEq калия. Эту потребность удовлетворяет 58 г хлористого натрия и 4,5 г хлористого калия (5, 8, 9, 11, 15, 19, 20, 22, 23, 24, 36).

РАССТРОЙСТВА КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОГО РАВНОВЕСИЯ

В процессе обмена веществ организма образуются продукты, которые имеют тенденцию к созданию ацидоза. Отсюда наличие в организме ряда механизмов, целью которых является борьба с ацидозом, а также выведение кислых продуктов.

Речь идет о буферных системах (бикарбонаты, фосфаты, гемоглобин) и системах выведения кислых продуктов из организма (легкие и почки).

Реакция крови (рН) отображает систему каждого из содержащихся в крови буферов:

$$pH = pK + \log \frac{(A)}{(HA)} \quad (29)$$

(где А — анион,
НА — кислота).

Это уравнение является ничем иным, как законом действия масс в логарифмической форме. Это уравнение известно под названием уравнения Ген-

derson-Hasselbach, чаще всего в виде буферной системы бикарбонаты/угольная кислота, наиболее характерной для организма. Другую важную буферную систему крови представляют белки плазмы и гемоглобин. Для бикарбонатов и угольной кислоты уравнение Henderson-Hasselbach выглядит так:

$$pH = pK + \log \frac{(\text{NaHCO}_3)}{(\text{H}_2\text{CO}_3)} \quad (30)$$

В физиологических условиях отношение концентрации бикарбонатов к угольной кислоте равно 20 : 1, что в результате дает $pH = 7,4$. Ион водорода связывает анион HCO_3^- . В результате образуется угольная кислота, которая затем разлагается в легких на двуокись углерода и воду. Система бикарбонатов не является единственной буферной системой в организме, но изменения ее являются показателем состояния кислотно-щелочного равновесия. Изменение отношения концентрации бикарбонатов к угольной кислоте приводит к сдвигу в области водородных ионов.

В организме имеются две основные причины расстройств кислотно-щелочного равновесия:

1. Изменения в легких (газовый ацидоз и алкалоз), когда в результате расстройства вентиляции дело может дойти: а) до накопления двуокиси углерода в организме (экссудаты в плевральной полости, инфильтраты, эмфизема, неправильная вентиляция легких во время наркоза) или б) до чрезмерного удаления двуокиси углерода легкими в результате ускоренного и углубленного дыхания.

2. Изменения вне легких, зависящие от расстройства обмена веществ, поражения почек, расстройства функции желудочно-кишечного тракта (метаболический ацидоз и алкалоз).

Расстройства кислотно-щелочного равновесия в организме, первичные причины которых лежат в легких, встречаются реже, чем те, причины которых лежат вне легких. Если в организме происходит накопление двуокиси углерода в результате расстройства вентиляции легких, то знаменатель в уравнении Henderson увеличивается. Двукратное увеличение концентрации CO_2 в крови приводит к падению отношения бикарбонатов к угольной кислоте до 10. При этом pH равно 7,1. Так дело обстоит непосредственно после того, как наступили расстройства вентиляции легких. Если сохранена нормальная проходимость дыхательных путей и поверхность газообмена в легких достаточна, то накопившаяся двуокись углерода приводит к ускорению и углублению дыхания, а тем самым к выведению двуокиси углерода наружу. Если же причиной первичного накопления двуокиси углерода являются хронические изменения в органах дыхания, то дело доходит до компенсаторного накопления бикарбонатов; через некоторое время отношение бикарбонатов к угольной кислоте приближается к нормальному, но никогда не достигает нормы. Так например, в результате накопления двойного количества двуокиси углерода в организме имеет место накопление почти двойного количества бикарбонатов. При увеличении содержания бикарбонатов почки вынуждены вывести определенное количество иона хлора для сохранения равновесия электролитов. В этих условиях, однако, отношение никогда не возвращается к норме, оно всегда является более низким, и поэтому ацидоз не исчезает. Поскольку первичной причиной этого ацидоза явилось накопление двуокиси углерода, мы говорим о газовом ацидозе.

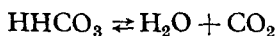
Редко можно встретиться с обратным положением вещей, когда первичной причиной алкалоза является усиленное выведение двуокиси углерода. Это иногда может иметь место при общем обезболивании, при чрезмерной венти-

ляции у больных, у которых длительное время отмечалось тахипноэ (температурирующие больные, больные с болями). В этих случаях в крови падает концентрация угольной кислоты, т.е. уменьшается отношение бикарбонатов к угольной кислоте, падает концентрация водородных ионов, развивается алкалоз. Для компенсации расстроенного равновесия дыхание становится замедленным и более поверхностным, повышается парциальное давление двуокиси углерода в легочных альвеолах и кислотно-щелочное равновесие может вернуться к норме. Если же такое состояние держится дольше, то почки должны удалять бикарбонаты для удержания нормального их взаимоотношения с угольной кислотой. В этих случаях мы говорим о газовом алкалозе, так как первичной причиной его явилось чрезмерное выведение легкими двуокиси углерода.

Все состояния, которые приводят к ацидозу и причина которых не лежит в легких носят название метаболического алкалоза. Наиболее частой причиной метаболического ацидоза является накопление в организме кислот, более сильных, чем угольная кислота. В этих случаях водородный ион соединяется с бикарбонатами и избыток кислот удаляется легкими в виде двуокиси углерода и воды. В периоды накопления большого количества двуокиси углерода дыхание становится глубоким и ускоренным, что облегчает удаление двуокиси углерода из организма (дыхание при ацидозе). Основное значение буферной системы заключается в том, что ее недиссоциированная часть не накапливается в организме, а выделяется легкими. Этим отодвигается непосредственная опасность ацидоза, тем не менее наступают серьезные изменения состава внеклеточной массы, на чем следует остановиться более подробно.

Жидкости организма содержат два вида анионов: а) буферные анионы и б) небуферные анионы. Если к раствору прибавить сильную кислоту, то ион водорода вступит в реакцию с буферным анионом. Если в результате этой реакции образуется угольная кислота, то она немедленно удаляется, увеличивается количество небуферных анионов по отношению к катионам. В этом случае жидкость организма определяется как кислая, отношение небуферных анионов к катионам будет более высоким, чем в норме. Если нет функциональной недостаточности почек, то концентрация небуферных анионов постепенно снижается, так как они частично будут удалены с мочой. Таким образом, в случае повышения кислотности плазмы в моче появляется увеличенное количество небуферных ионов. Если же в биологическом растворе отношение небуферных анионов к катионам снижено, то такую жидкость считают щелочной. Компенсация происходит за счет увеличения выделения катионов с мочой.

Из вышесказанного следует, что на основании отношения небуферных анионов к катионам можно определить реакцию биологических жидкостей, а тем самым и плазмы. Для компенсации ацидоза недостаточно выделение почками небуферных анионов. Кроме того, необходимо, чтобы наступила регенерация некоторого количества буферных анионов. В случае бикарбонатного аниона это происходит при помощи карбоангидразы, главным образом в клетках почечных канальцев.



Образуется, правда, бикарбонатный анион, но одновременно „скрытый“ ранее водородный ион появляется вновь и теперь уже должен быть удален почками. Одновременно почки должны удалить избыток небуферных анионов, прежде всего избыток ионов хлора. Для компенсации ацидоза почки должны удалить как избыток водородных, так и хлорных ионов.

Каким образом почки удаляют водородный ион? В их распоряжении имеются две основные системы:

- а) путем увеличения кислотности мочи и при помощи системы одно- и дву-основных фосфатов,
- б) путем синтеза аммиака.

Если говорить об увеличении кислотности мочи, то одно лишь изменение pH приводит к удалению почками лишь незначительного количества водородных

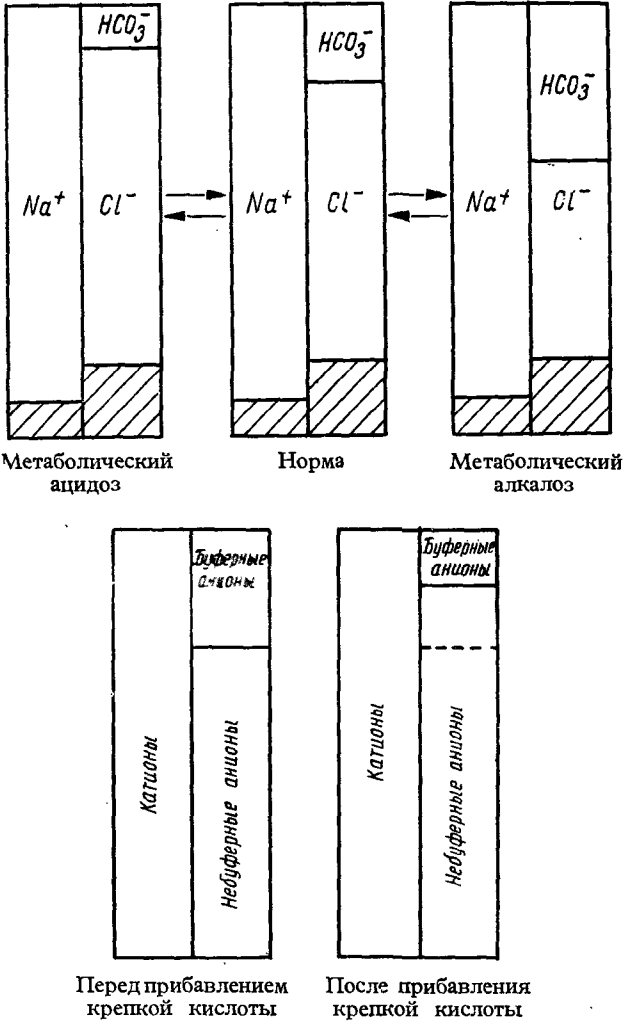
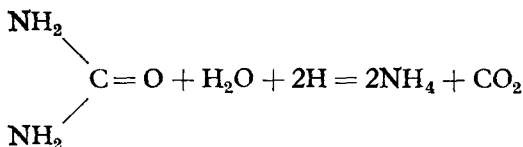


Рис. 9. Метаболический алкалоз и ацидоз (Christensen)

ионов. Зато значительное количество их может быть выделено при изменении двуосновного фосфата (HPO_4^-) в одно-основной (H_2PO_4^-). При этом не только удаляется водородный ион, а одновременно сохраняется один катион, так как анион H_2PO_4^- является одновалентным. Система фосфатов является, пожалуй, одним из наиболее эффективных методов удаления избытка водородных ионов из организма. При очень низком pH мочи водородный ион может удаляться непосредственно в виде лимонной, молочной и ацетоуксусной кислот.

Система бикарбонатов в моче играет важную роль при удалении избыточного количества щелочей из организма, причем, освобождающаяся двуокись углерода реабсорбируется клетками почечных канальцев.

Другим способом удаления водородных ионов является появление аммиака в клетках почечных канальцев из глутамина. Этим путем удаляется довольно большое количество водородных ионов, и у людей, у которых имеют место расстройства синтеза аммиака в почках, отмечается хронический ацидоз. При выделении азота в виде ионов аммиака организм тратит больше водорода, чем при выделении его в виде мочевины. Это вытекает из приведенной ниже реакции, которая вероятно никогда не происходит в организме:



Буферные системы, таким образом, „экстренно“ компенсируют метаболический ацидоз, удаляя избыток CO_2 легкими. Однако вся тяжесть стойкой компенсации метаболического ацидоза ложится на почки.

Метаболический алкалоз развивается гораздо реже, чем ацидоз. Причиной его может являться прием с пищей соединений, действующих на организм алкализующим образом, например, соды, бикарбонатов, солей органических кислот, или потеря большого количества кислого желудочного сока, что имеет место, например, при сужении привратника при язвенной болезни, или в раннем периоде механической кишечной непроходимости. При метаболическом алкалозе дело доходит до вторичной задержки двуокиси углерода в организме из-за уменьшения вентиляции. Несмотря на это, отношение бикарбонатов к угольной кислоте полностью не нормализуется. В крови мы имеем дело с избытком буферных анионов при падении количества небуферных анионов. Стойкая компенсация алкалоза этого типа может быть осуществлена почками путем удаления части катионов и задержки небуферных анионов.

Буферная система — бикарбонаты/угольная кислота — является лишь одной из многих систем. В организме в этом смысле играют роль такие вещества, как гемоглобин, тканевые белки и фосфаты. Тем не менее концентрация бикарбонатного иона имеет решающее значение в способности организма противостоять кислотам более сильным, чем угольная кислота, и является хорошим показателем состояния всей буферной системы, то есть „щелочного резерва“ организма.

Следует задать себе также вопрос, может ли содержание двуокиси углерода в крови являться показателем кислотно-щелочного равновесия. Уже из вышесказанного следует, что количество двуокиси углерода будет сниженным как при метаболическом ацидозе, так и при газовом алкалозе и увеличенным при дыхательном ацидозе и метаболическом алкалозе. Наиболее точные данные относительно кислотно-щелочного равновесия можно получить, определяя, по крайней мере, три фактора крови, одним из которых является рН. Ценные сведения можно получить, исследуя отношение катионов к небуферным анионам в плазме, определяя затем отношение концентрации натрия к хлору, которое в нормальных условиях равно 1,39.

Почки играют существенную роль в компенсации расстройств кислотно-щелочного равновесия и поэтому даже незначительные поражения этого органа, как например, при посттравматической гипоксии, приводят к метаболическому ацидозу (8, 9, 15, 31, 24, 28, 36).

ЛЕЧЕНИЕ РАССТРОЙСТВ ВОДНО-ЭЛЕКТРОЛИТНОГО ОБМЕНА

При лечении расстройств водно-электролитного обмена следует иметь в виду три основных элемента:

1) компенсацию количества циркулирующей крови и коллоидно-осмотического давления;

2) компенсацию дефицита воды и электролитов;

3) компенсацию расстройств кислотно-щелочного равновесия.

Расстройствам водно-электролитного обмена часто сопутствуют расстройства кровообращения, причиной которых является первичное уменьшение количества циркулирующей крови (абсолютная олиговолемия). Лечебные мероприятия в этих случаях описаны в разделе о влиянии травмы на организм, и поэтому мы здесь не останавливаемся подробно на этом вопросе.

Чтобы компенсировать количество потерянной воды и электролитов, необходимо прежде всего знать дефицит этих двух факторов. Для определения дефицита воды можно пользоваться данными Мюер:

1. Только у людей больных и пожилых дефицит воды в 1—2% веса тела приводит к более серьезным и заметным расстройствам.

2. При дефиците, равном 2—4% веса тела, появляются симптомы со стороны центральной нервной системы; апатия, сонливость, потеря аппетита, отмечается падение систолического давления, больные жалуются на общую слабость.

3. При дефиците воды, равном 4—6% веса тела, появляются уже серьезные расстройства кровообращения: отмечается значительное падение систолического давления, тахикардия. Симптомы со стороны центральной нервной системы более отчетливы (апатия, отсутствие ориентировки, сонливость). Сухой язык, запавшие глаза, потеря тургора кожи.

4. При дефиците воды, равном 10% веса тела, появляются симптомы шока и комы.

К установленному приблизительно дефициту воды следует прибавить суточную потребность большого и приступить к лечению.

Определение потери электролитов организмом является нелегким делом. В периоде обезвоживания в первую очередь уменьшается внеклеточная масса, затем наступает обезвоживание клеток. При обезвоживании всегда имеет место потеря как ионов натрия, так и калия, причем значительно преобладает дефицит первого.

Если дефицит воды и электролитов в организме нельзя компенсировать через желудочно-кишечный тракт, то воду и электролиты следует вводить парентерально (подкожно или внутривенно). В большинстве случаев следует пользоваться внутривенным путем, так как таким образом можно добиться более быстрой компенсации дефицита.

Можно применять гипертонические растворы, однако в основном применяются изотонические растворы, так как они не изменяют величины эритроцитов и не повреждают эндотелия вен. При некоторых состояниях необходимо пользоваться гипертоническими растворами, например, если мы хотим ввести в организм большое количество калорий в виде глюкозы (10% раствора), не нагружая излишне организм водой, или при желании быстро довести до нормы сниженный уровень натрия внеклеточной массы. При внутривенном введении жидкостей лучше всего вводить их следующим образом: после 6 часов вливания делать 6-часовые перерывы, если, конечно, это воз-

Таблица II

Жидкости, чаще всего применяемые в хирургии (в мEq/л раствора)

Название жидкости	Состав	Катионы					Анионы				Миллиосмо- ли	Кал.
		Na	K	Mg	Ca	NH ₄	Cl	Лакт.	HCO ₃	P		
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Глюкоза 5%	глюкоза дистил. вода	0	0	0	0	0	0	0	0	0	252 (гипо)	200
Глюкоза 10%	глюкоза дистил. вода	0	0	0	0	0	0	0	0	0	504 (гипер)	400
Глюкоза 20%	глюкоза дистил. вода	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1008 (гипер)	800
Физиологический раствор соли (0,85%)	NaCl дистил. вода	154	0	0	0	0	154	0	0	0	308 (изо)	0
Гипертонический раствор соли (3,0%)	NaCl дистил. вода	513	0	0	0	0	513	0	0	0	1026 (гипер)	0
5% глюкоза в физиологическом растворе соли	глюкоза NaCl дистил. вода	154	0	0	0	0	154	0	0	0	560 (гипер)	200
10% глюкоза в физиологическом растворе соли	глюкоза NaCl дистил. вода	154	0	0	0	0	154	0	0	0	812 (гипер)	400
Раствор Рингера	NaCl KCl CaCl ₂ дистил. вода	147	4	0	4	0	155	0	0	0	308 (изо)	0
Раствор Рингера в 5% глюкозе	NaCl KCl CaCl ₂ глюкоза дистил. вода	147	4	0	4	0	155	0	0	0	558 (гипер)	200

Раствор Элькинтона II	NaCl KCl дистил. вода	73	81	0	0	0	154	0	0	0	308 (изо)	0
Раствор Элькинтона I	NaCl KCl дистил. вода	102,6	36,2	0	0	0	138,8	0	0	0	277,6 (гипо)	0
Раствор Darrow	NaCl KCl K ₂ H ₅ O ₃ дистил. вода	122	34	0	0	0	104	52	0	0	304 (изо)	0
Раствор Butler C в глюкозе	NaCl NaC ₃ H ₅ O ₃ KCl K ₂ H ₂ PO ₄ Na ₂ H ₂ PO ₄ MgCl ₂ глюкоза дистил. вода	57	26	5	0	0	55	36	0	7	428 (гипер)	200
Раствор Elman-Weichselbaum в 5% глюкозе	NaCl K ₂ HPO ₄ KH ₂ PO ₄ глюкоза дистил. вода	17,1	15,8	0	0	0	17,1	0	0	14,8	316,7 (изо)	200
Тканевая жидкость в 5% глюкозе	NaCl KCl KH ₂ PO ₄ NaC ₃ H ₅ O ₃ глюкоза	30	14	0	0	0	22	20	0	2	340 (изо)	200
Раствор бикарбонатов в 5% глюкозе и соли	NaCl NaHCO ₃ глюкоза дистил. вода	155	0	0	0	0	100	0	55	0	562 (гипер)	200
Раствор хлористого аммония 2%	NH ₄ Cl дистил. вода	0	0	0	0	375	375	0	0	0	750 (гипер)	200
Раствор лактата натрия $\frac{1}{6}$ M	NaC ₃ H ₅ O ₃ дистил. вода	167	0	0	0	0	0	167	0	0	334 (изо)	0

можно. Растворов, содержащих ион калия, не следует вводить быстрее, чем 20—30 мEq калия в час.

При введении жидкостей и электролитов необходимо руководствоваться следующими положениями:

- 1) покрыть текущую потребность в воде и электролитах;
- 2) восстановить существующий дефицит в воде и электролитах;
- 3) доставить организму соответствующее количество калорий путем введения глюкозы, этилового спирта или иногда жировых эмульсий.

При определении степени расстройств водно-электролитного обмена большую пользу может принести определение уровня натрия в плазме.

Если уровень натрия в плазме повышен, что в хирургической клинике встречается относительно редко, то существуют две возможности: имеет место потеря воды из организма (через легкие и кожу) с последующим „сгущением“ внеклеточной жидкости; в этих случаях следует вводить 5% раствор глюкозы. Если такое состояние является результатом введения избыточного количества солей натрия в периоды, когда организм находится под влиянием действия альдостерона и АДГ (посттравматические и послеоперационные состояния), то следует прекратить введение натрия и оставить организму возможность компенсировать расстройство (эндогенная вода).

Снижение уровня натрия может являться следствием четырех причин.

Наиболее частой причиной снижения уровня натрия у хирургических больных является внепочечная потеря жидкостей. Это имеет место при острых заболеваниях органов брюшной полости (непроходимость), при кишечных, желчных или панкреатических свищах. В этих случаях мы в основном имеем дело с потерей воды и натрия, поэтому при лечении следует вводить как воду, так и соли натрия, лучше всего в виде хлористого натрия. У этих больных наступает одновременное обезвоживание клеточной массы с потерей калия, поэтому при проведении терапевтических мероприятий следует учесть также соли калия при достаточном диурезе у больных (уравнение Edelman). В нашем распоряжении имеется ряд жидкостей с разным составом электролитов, которые можно применять в зависимости от потребностей больного. Если уровень натрия значительно снижен, можно дополнительно применять дву- или трехпроцентные растворы хлористого натрия (таблица II).

При дистрофии снижение уровня натрия прежде всего зависит от накопления эндогенной воды. У этих больных условием компенсации уровня натрия является введение определенного количества калорий. Если причиной гипонатриемии является „отравление водой“, следует воспользоваться 3% раствором хлористого натрия.

Причиной снижения уровня натрия в плазме может являться усиленное выведение его почками в результате недостаточности коры надпочечников. В этих случаях следует больным вводить АСТН и гормоны коры надпочечников.

Наконец, если причиной снижения уровня натрия является блокада определенного количества его в некоторых областях организма („натриевый парадокс“), то следует ввести небольшое количество концентрированного раствора хлористого натрия, считаясь с тем, что при компенсации кровообращения и гормональных расстройств масса натрия вместе с водой перейдет в просвет капиллярных сосудов.

Лечение гипокалиемии заключается в введении в организм солей калия в форме, количестве и продолжительности в зависимости от вида заболевания и степени гипокалиемии.

Соли калия можно безопасно вводить в организм при нормальной функции почек. Поэтому, как правило, перед введением больному солей калия, ему

следует ввести внутривенно 500 мл 5% раствора глюкозы и измерить количество и удельный вес выделенной мочи. При гипокалиемии суточная доза вводимого калия должна равняться в среднем 70—80 мEq, а в исключительных случаях может доходить до 190 мEq. После травмы средней тяжести в первые три дня после операции больному следует вводить примерно 60 мEq калия.

При гипокалиемических состояниях следует применять соответствующую диету. Если нет противопоказаний, дают больному фруктовые соки, молоко, овощи. Можно назначить хлористый калий внутрь в количестве 5—10 г в сутки. Его следует вводить в несколько приемов, так как внезапная большая концентрация его в желудке может вызвать спазм привратника. При применении жидкостей, содержащих калий, мы руководствуемся не только степенью гипокалиемии, но также уровнем других ионов, а прежде всего иона натрия (уравнение Edelman). Состав чаще всего применяемых жидкостей приведен в таблице II.

Лечение гиперкалиемии при острой почечной недостаточности заключается прежде всего в попытке улучшения функции почек и в основном сводится к проведению больного через критический период (примерно 14 дней), необходимый для регенерации эпителиальных клеток почечных канальцев.

Большое значение имеет бескальцевая и безбелковая диета. Энергетические потребности больного покрывают путем дачи углеводов и жиров. Необходимо точно контролировать водный баланс больного. Вводят внутривенно нейтральный физиологический раствор хлористого натрия вместе с 5 и 20% раствором глюкозы в количествах, зависящих от потребности больного. При ацидозе дополнительно, кроме нейтрального физиологического раствора, применяют $\frac{1}{8}$ молярный раствор бикарбоната натрия. Хорошие результаты в борьбе с гиперкалиемией получены при внутривенном введении глюконата кальция (до 30 мл в сутки), а также при введении больному, кроме глюкозы, инсулина (30 ед. в сутки). Тестостерон, как анаболический гормон, и гормон, стимулирующий регенерацию клеток почечных канальцев, может оказывать очень полезным. Женщинам вводят примерно 40 мг тестостерона в сутки.

Целью применения диализа является механическое удаление из организма калия, а также токсических конечных продуктов обмена веществ. Применяется диализ брюшинный, кишечный, промывание желудка, ионообменные смолы. При уровне калия в сыворотке выше 7,5 мEq/л показано применение диализа в виде так называемой „искусственной почки“

При лечении гиперкалиемии, появившейся в процессе истощающего заболевания, следует учесть то обстоятельство, что уже само введение в организм определенного количества калорий (20% раствор глюкозы, жиры), приводит к значительному обратному развитию расстройств электролитного баланса.

У больных с гипофункцией коры надпочечников лечение заключается в введении соответствующего количества гормонов коры надпочечников (ДОСА, гидрокортизон, кортизон). Доза препарата и длительность лечения зависят от характера страдания (острое, хроническое). Кроме того, необходимо компенсировать расстройства водно-электролитного обмена (см. лечение гиперкалиемии при острой почечной недостаточности).

При отравлении калием (при внутривенном введении избыточного количества жидкостей, содержащих калий) больному следует вводить глюкозу с инсулином и глюконатом кальция.

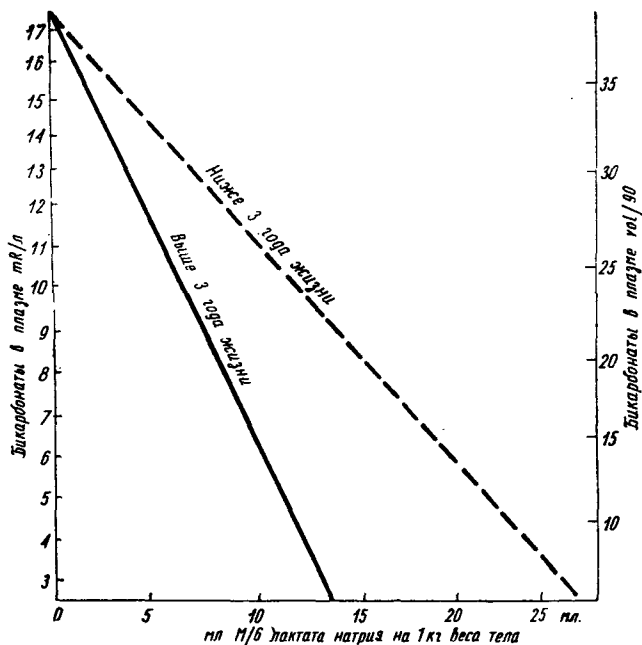
В случае сниженного уровня магния больному следует вводить раствор Бу-тлера, в 1 л которого содержится 5 мEq магния.

Со снижением уровня кальция можно встретиться при острой недостаточности паращитовидных желез, которая иногда имеет место после хирургических операций на щитовидной железе. Гипокальциемия может появиться

также при остром диффузном панкреатите. В этих случаях однократно вводят 10—20 мл 10% раствора глюконата кальция. При первичном гиперпаратиреозидизме с гиперкальциемией лечение заключается в удалении измененных паращитовидных желез.

Параллельно с возмещением дефицита воды и электролитов следует также компенсировать расстройства кислотно-щелочного равновесия.

С ацидозом приходится считаться у больных с поражением почек, протекающим с олигурией или анурией. Он появляется во всех состояниях. Если возмещение потери воды и электролитов, а также улучшение функции почек



полностью не компенсируют существующего положения вещей, то для борьбы с ацидозом можно воспользоваться $\frac{1}{6}$ М раствором лактата натрия, который чаще всего вводят вместе с 5% раствором глюкозы. Раствор лактата не следует применять при печеночной недостаточности; в этих случаях эффективным может оказаться 0,15 М раствор бикарбоната натрия. Зависимость между количеством лактата натрия, которое следует применить в случае метаболического ацидоза, и уровнем бикарбонатов плазмы отображает рисунок.

С алкалозом в хирургии можно встретиться прежде всего при стенозе привратника, сопровождающемся длительными рвотами. Встречается также в раннем периоде кишечной непроходимости. Эти расстройства чаще всего исчезают после возмещения потери натрия и калия; при тяжелом и упорном алкалозе больному можно ввести 1% раствор хлористого аммония. Этот препарат следует применять осторожно ввиду его высокой токсичности, особенно у больных с поражением печени (3, 4, 5, 8, 12, 15, 20, 21, 23, 28, 32, 34, 36).

Литература

1. Aikawa J. A., Felts J. H., Malcolm P. jr, Tyor P., Harrel G. T.: The Exchangeable Potassium Content in Disease States. J. Clin. Invest. 31, 743, 1952. — 2. Aikawa J. K., Harrel G. T., Eisenberg B.: The Exchangeable Potassium Content of Normal Women. J. Clin. Invest. 31, 367, 1952. —

3. *Bernard H. R.*: Hazards and safeguards in use of parenteral replacement fluids. *S. Clin. North Amer.* 37, 21447, 1957. — 4. *Berry R. E. L.*: The Pathophysiology and management of complex problems of body fluid homeostasis attending surgical disease states. *S. Clin. N. Amer.* 41, 1143, 1961. — 5. *Bland J. H.*: The clinical use of fluid and electrolyte, 1952. — 6. *Brodie B. B.*: Measurement of Total Body Water. *Methods in Medical Research*. T. IV. The Year Book Publ. Inc. Chicago. — 7. *Brodie B. B., Axelrod J., Soberman R., Levy B. B.*: The Estimation of Antipyrine in biological materials. *J. Biol. Chem.* 25, 179, 1949. — 8. *Christensen, Halvor N.*: *Diagnostic Biochemistry*. Oxford Un. Press., 1959. — 9. *Davenport Horace W.*: The ABC of acidbase chemistry. The Univ. of Chicago Press., 1958. — 10. *Edelman I. S., James A. H., Baden H., Moore F. D.*: Electrolyte composition of bone and the penetration of radiosodium and deuterium oxide into dog and human bone. *J. Clin. Invest.* 33, 122, 1954.

11. *Flink R. B.*: Magnesium deficiency syndrome in man. *JAMA.* 160, 1406, 1956. — 12. *Fluid Therapy Handbook*. Mead Johnson. 1957. — 13. *Forbes G. B., Lewis A.*: Relation of exchangeable sodium, potassium and chloride to total body content in man. *J. Clin. Invest.* 35, 703, 1956. — 14. *Forbes G. B., Lewis A. M.*: Total sodium, potassium and chloride in adult man. *J. Clin. Invest.* 35, 596, 1956. — 15. *Gamble J. L.*: *Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of the extracellular fluid* 1958, Harvard Un. Press. — 16. *Gregersen M. T.*: A practical method for determination of blood volume with. T — 1824. *J. Lab. Clin. Med.* 29, 1266, 1944 — 17. *Hardy J. D., Sen P. K., Drabkin D. L.*: The relation of body fluid compartments to body fat. *Surg. Gynec. Obst.*, 93, 103, 1951. — 18. *Keys A., Brozek J.*: Body fat in adult Man. *Physiological Reviews*. 33, 3, 1953. — 19. *Kimney J. M.*: Influence of intermediary metabolism on nitrogen balance and weight loss: some considerations basic to an understanding of injury. *Metabolism*, 8, 809, 1959. — 20. *Lans H. S., Stein I. F., Meyer K. A.*: Diagnosis, treatment, and prophylaxis of potassium deficiency in surgical patients. *Surg. Gyn. Obst.*, 95, 231, 1952.

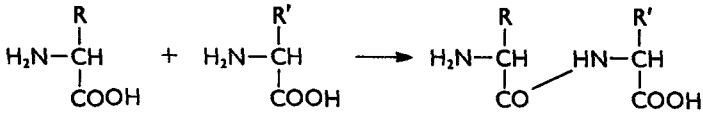
21. *Macbeth R. A., Harrison R. C.*: Fluid, electrolyte and metabolic problems associated with surgical emergencies. *Surg. Clin. N. Amer.* — 22. *Marczyńska A.*: Wyniszczenie w raku żołądka. Dysertacja. 1961. — 23. *Moore F. D.*: Metabolic care of the surgical patient. *Saunders Comp.*, 1959. — 24. *Moore F. D., Ball M. R.*: The metabolic response to surgery. *Thomas Ed.*, 1952. — 25. *Moore F. D.*: Determination of total body water and solids with isotopes. *Science*. 104, 157, 1946. — 26. *Moore F. D.*: The use of isotopes in surgical research. *Surg. Gynec. Obst.* 86, 129, 1948. — 27. *Moore F. D.*: Volume and tonicity in body water. *Surgery, Gyn. Obst.* 114, 276, 1962. — 28. *Moyer C. A.*: Fluid and electrolyte balance. *Surg. Gyn. Obst.* 84, 586, 1947. — 29. *Muldowney F. P.*: The relationship of total red cell mass to lean body mass in man. *Clin. Sc.* 16, 163, 1957. — 30. *Muldowney F. P., Crooks J., Bluhm M. M.*: The relationship of total exchangeable potassium and chloride to lean body mass, red cell mass and creatinine excretion in men. *J. Clin. Invest.* 31, 1375, 1957.

31. *Oszacki J., Marczyńska A.*: Uwagi na temat patologii i leczenia zaburzeń gospodarki wodnej i elektrolitowej w ustroju. *Biuletyn Informacyjny* nr 1. 1960. — 32. *Oszacki J., Marczyńska A.*: Klinika i leczenie hipokaliemii i hiperkaliemii. *Biuletyn Informacyjny* nr 7, 1961. — 33. *Oszacki J., Marczyńska A.*: Kliniczne podstawy badania składu ciała. *Pol. Przegl. Chir.* nr 2, 1962. — 34. *Oszacki J.*: Klinika zaburzeń gospodarki wodnej i elektrolitowej w chirurgii. *Postępy chirurgii* t. 3, 1956. — 35. *Pace N., Rathbun E. N.*: Studies on body composition. III. The body water and chemically combined nitrogen content in relation to fat content. *J. Biol. Chem.* 158, 685, 1945. — 36. *Randall H. T.*: Water and electrolyte balance in surgery. *S. Clin. N. Amer.* 32, 445, 1952. — 37. *Ryan R. J., Williams J. D., Bernstein L. M.*: The relationship of body composition and oxygen consumption and creatinine excretion in healthy and wasted men. *Metabolism*. 6, 365, 1957.

2

Белки и ферменты в хирургии

Основу современной биохимии белков создали Hofmeister (29) и Fischer (18) в начале нашего века. Белки так же, как и синтетические высоко полимеризированные субстанции, построены из повторяющихся в определенной очередности элементов. Основными элементами, из которых построены белки, являются аминокислоты. Аминокислоты, вступая в связь между собой своими α -аминными и α -карбоксильными группами с выделением молекулы воды, образуют пептиды:



Если таким образом вступает в связь большое количество аминокислот, образуется цепь полипептида, которую можно записать символами аминокислот, как это видно на формуле α -кортикотропина (АСТН) (рис. 10).

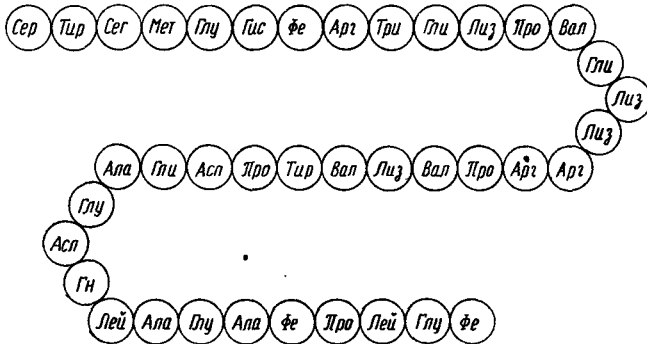


Рис. 10. Структура АСТН, выделенного из гипофиза свиньи (4). Сокращения названий аминокислот приведено в таблице I

Пептидные связи в белке можно разорвать действием кислот, щелочей или протеолитических ферментов, и тогда снова получают свободные аминокислоты. Известно больше 20 аминокислот, которые являются составными частями белков, имеющихся в тканях организма высших животных (см. таблицу I).

Таблица I

Аминокислоты, входящие в состав белков, и их изоэлектрические точки. В скобках приведены принятые сокращения названий аминокислот (по Brand и Edsall)

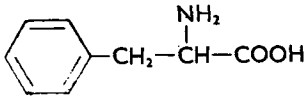
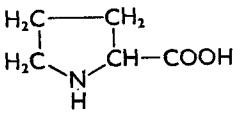
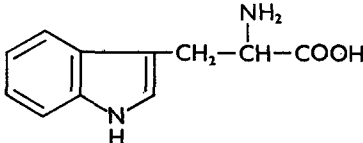
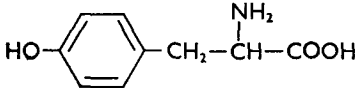
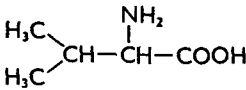
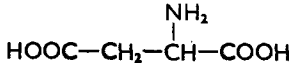
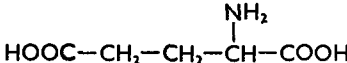
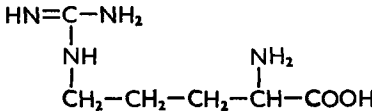
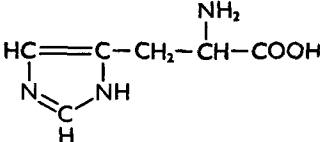
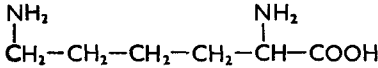
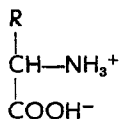
Название	Формула	Изоэлектрическая точка
НЕЙТРАЛЬНЫЕ		
1. Аланин (Ала)	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	6.00
2. Аспарагин (Асц. NH ₂)	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	5.42
3 Цистеин (Цис)	$\begin{array}{c} \text{SH} \quad \text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	5.07
4. Глицин (Гли)	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{CH}_2-\text{COOH} \end{array}$	5.97
5. Глутамин (Глу. NH ₂)	$\begin{array}{c} \text{NH}_2 \\ \\ \text{H}_2\text{N}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	5.65
6. Фенилаланин (Фе)		5.48
7. Изолейцин (Изо)	$\begin{array}{c} \text{H}_5\text{C}_6 \\ \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	6.02
8. Лейцин (Лей)	$\begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{CH}-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \\ \\ \text{H}_3\text{C} \\ \\ \text{NH}_2 \end{array}$	5.98
9. Метионин (Мет)	$\text{H}_3\text{C}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH}$ <p style="text-align: center;">NH₂</p>	5.74
10. Пролин (Про)		6.30
11. Серин (Сер)	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	5.68
12. Треонин (Трео)	$\begin{array}{c} \text{OH} \quad \text{NH}_2 \\ \quad \\ \text{H}_3\text{C}-\text{CH}-\text{CH}-\text{COOH} \end{array}$	6.16

Таблица I
прод.

Название	Формула	Изоэлектрическая точка
13. Триптофан (Три)		5.89
14. Тирозин (Тир)		5.66
15. Валин (Вал)		5.96
КИСЛЫЕ		
16. Аспарагиновая кислота (Асп)		2.77
17. Глутаминовая кислота (Глу)		3.22
ОСНОВНЫЕ		
18. Аргинин (Арг)		10.76
19. Гистидин (Гис)		7.59
20. Лизин (Лиз)		9.74

Все аминокислоты, за исключением глицина, вследствие своего строения, являются оптически активными и относятся к левовращающим, поэтому пептиды и белки являются также левовращающими. Обладая кислотными ($-\text{COOH}$) и основными ($-\text{NH}_2$) группами, аминокислоты являются биполярными молекулами и носят амфотерный характер. Это является результатом диссоциации обеих групп молекулы в нейтральной среде: водород карбоксильной

группы присоединяется к аминной группе, образуется молекула, обладающая как положительным, так и отрицательным зарядом:



В кислой среде аминокислоты воспринимают водород кислоты и становятся положительно заряженными ионами, в щелочной среде — аминокислоты теряют водород и становятся электроотрицательными ионами. Если к такому раствору подключить полюса электрического поля, то в первом случае аминокислоты будут перемещаться к катоду (катионы), а во втором — к аноду (анионы). Однако для каждой аминокислоты можно приготовить такую среду с такой концентрацией водородных ионов, в которой аминокислота не будет обладать зарядом и не будет перемещаться в электрическом поле. Концентрация водородных ионов, выраженная в единицах шкалы pH, в которой аминокислота становится электрически нейтральной, называется изоэлектрической точкой (см. таблицу I).

Как мы уже указывали, белки являются полипептидами сложного и своеобразного строения. Каждый белок обладает определенным количеством аминокислот, расположенных в определенном порядке (последовательность аминокислот), что обуславливает размеры молекулы и ее внутреннее строение. На основании исследования отклонения луча X различными белками, Astbury (6), а позже Pauling и Corey (41) установили, что белки можно разделить на две группы: клубочковые и волокнистые. В первом случае длинные цепи полипептидов характерным образом свернуты и сложены, ввиду чего молекула принимает форму шара или форму, близкую к этой геометрической фигуре. Складчатость полипептидной цепи и пространственное положение ее элементов обуславливает также биологическую активность белка. Деформация и разрушение этой структуры, т.е. денатурация молекулы белка, приводит к изменениям или потере биологических свойств его (5). К группе клубочковых белков относятся среди других белки сыворотки крови и большинство белков цитоплазмы клетки.

В волокнистых белках цепи полипептидов вытянуты в виде нитей, с сохранением лишь спирального характера их. Представителями этой группы белков являются коллаген, фибрин, миозин, кератин, эластин, белок шелка и т.д.

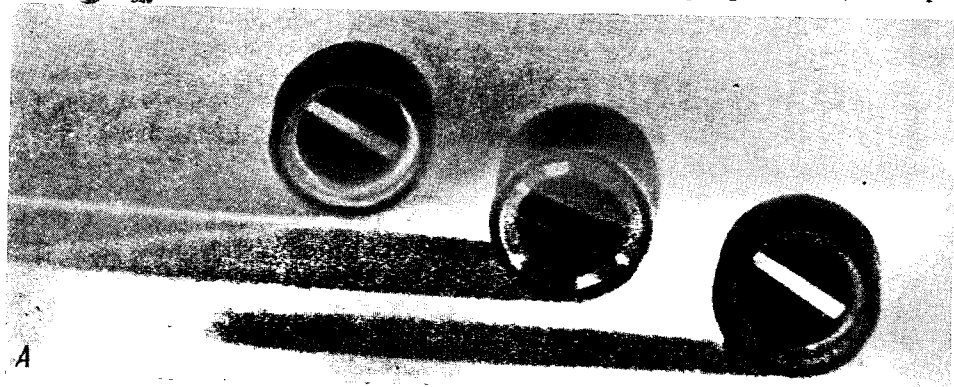
В природе известно большое количество белков, которые связаны с другими, небелковыми, субстанциями. Это так называемые сложные белки, или протеиды. К сложным белкам относятся гемопротеиды, гликопротеиды, липопротеиды, нуклеопротеиды, хромопротеиды и металлопротеиды. Все виды этих белков встречаются в каждой клетке и в тканях и играют существенную роль в синтетических и оксидационных процессах в организме.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕЛКОВ

Исследование свойств и структуры белков является основой для их классификации, идентификации и наблюдения за механизмом их биологической функции. Современные биохимические методы дают возможность характеризовать почти каждый белок как химическую единицу, хотя до сих пор остается неизвестной объемная структура молекулы всех биологически активных бел-

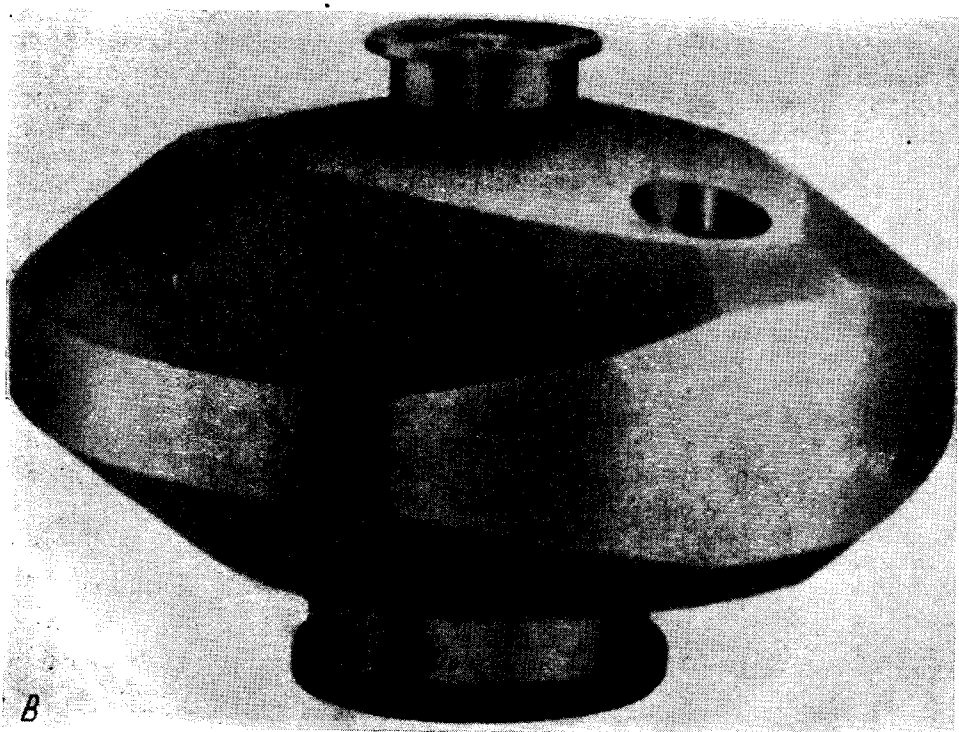
ков. Другими словами, известен молекулярный вес, состав и последовательность расположения аминокислот, но мы не знаем, в какой степени отдельные аминокислоты полипептидной цепи и конфигурация последней связаны с определенной функцией этих сложных структур. Тем не менее определение свойств белка имеет большое значение для исследования обменных процессов, в которых они принимают участие.

В настоящее время имеется ряд точных физико-химических способов, которые позволяют определить такие свойства, как молекулярный вес, электро-



A

A



B

B

Рис. 11. A, B — Ротор вместе с сосудиками для аналитической ультрацентрифуги (Spinco, модель E, USA)

форетическая подвижность, адсорбционные свойства, растворимость в растворах соли и органических растворителях и др.; некоторые из этих методов будут описаны ниже.

Ультрацентрифуга. В сильном центробежном поле белки подвергаются осаждению от мениска до дна сосудика, причем скорость этого явления зависит от размеров и строения молекулы. Прибор, при помощи которого создается большая центробежная сила и который позволяет следить за процессом седиментации, называется ультрацентрифугой. Сконструировал ее Svedberg (57). Основным элементом ультрацентрифуги является ротор, вращающийся со скоростью примерно 60000 оборотов в минуту в камере с высоким вакуумом. При этой скорости вращения центробежная сила достигает величины до $300000 \times g$ (ускорение), при которой осаждаются молекулы весом в несколько тысяч. На рис. 11 показан ротор для аналитических целей —

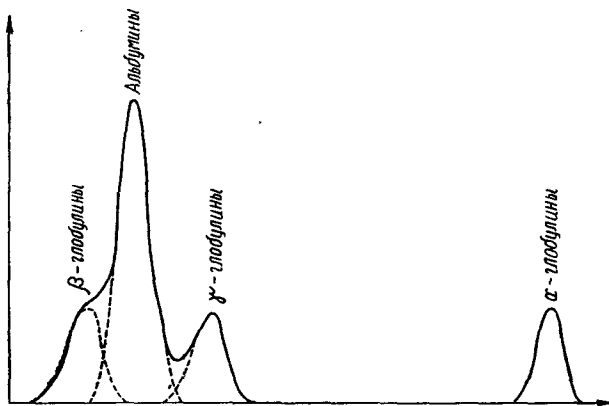


Рис. 12. Схема разделения белков сыворотки в ультрацентрифуге. Объяснения в тексте

определения константы седиментации по Svedberg. За седиментацией полоски белка в сосудике можно следить благодаря соответствующей оптической системе, которой снабжен прибор. Результат ультрацентрифугирования приводится в единицах Svedberg, называемых константой осаждения S . В ультрацентрифуге белки сыворотки можно разделить на четыре фракции, как это схематически изображено на рис. 12. Быстрее всего оседают α -глобулины, не содержащие липидов, с молекулярным весом примерно 500000. Следующей фракцией являются γ -глобулины с молекулярным весом 150000, затем идут альбумины (69000) и, наконец, на поверхности раствора вследствие небольшой удельной вязкости, флотируют липопротеиды с молекулярным весом около 200000 (22).

Электрофорез. Белки, как и аминокислоты, являются амфолитами: соединяясь с кислотами или щелочами образуют растворимые соли. Этот процесс обратим, если кислота или щелочь не являются слишком крепкими и не действуют слишком долго, так как в противном случае наступает гидролиз или денатурация белка. В щелочной среде ($pH > 7$) все белки обладают отрицательным зарядом и в электрическом поле перемещаются к аноду (анафорез). В кислой среде ($pH < 7$) белки обладают положительным зарядом и перемещаются к катоду (катафорез). В нейтральной среде, а точнее в изоэлектрической точке, отрицательные и положительные заряды нейтрализуются, в связи с чем белок не проявляет подвижности в электрическом поле. Таким образом, электрофорез заключается в разделение смеси белков в электри-

ческом поле благодаря их разным электрическим зарядам. Для этой цели служит специальная аппаратура, которую впервые сконструировал Tiselius (58). Основным устройством в аппарате является сосуд в форме буквы U (U-образная трубка), в котором заряженные молекулы перемещаются под влиянием разницы потенциалов поля. Специальная оптическая система, как и в ультрацентрифуге, служит для регистрации результатов электрофореза. Tiselius и Stenhagen (55), производя электрофорез белков сыворотки в свободном растворе в щелочной среде, обнаружили наличие нескольких отдельных белковых фракций, которым дано название альбуминов, α_1 -, α_2 -, β - и γ -глобулинов и фибриногена, в зависимости от перемещения этих фракций

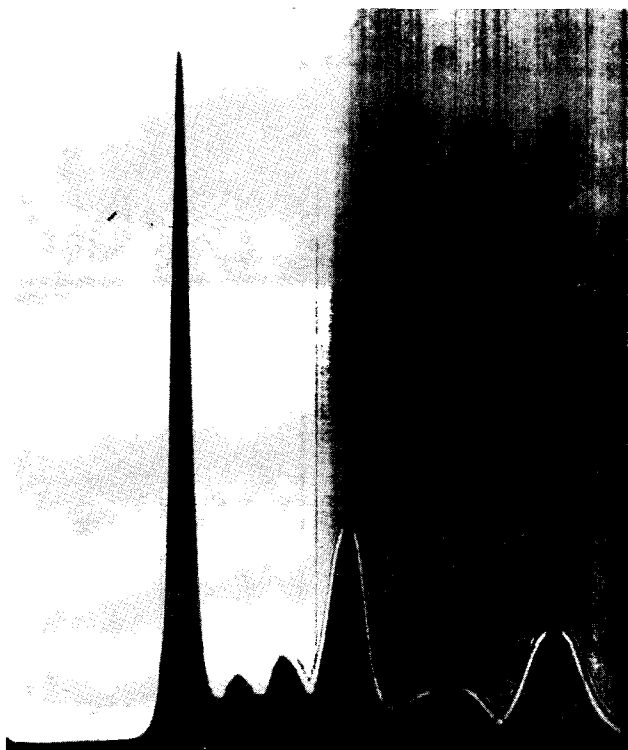


Рис. 13. Электрофоретическая картина белков нормальной человеческой сыворотки, полученная при помощи аппарата Tiselius

по направлению к аноду. Картина электрофоретического разделения белков сыворотки в аппарате Tiselius представлена на рис. 13.

Перечисленные выше электрофоретические фракции при исследовании другими способами оказались неоднородными, их можно разделить на ряд последующих фракций.

В клинических условиях электрофоретической методикой в свободном растворе в аппарате Tiselius, несмотря на достоинства этой методики, пользуются редко. Высокая стоимость аппаратуры, сложность работы с ней и необходимость большого количества исследуемого материала ограничивают широкое пользование этим аппаратом. Поэтому особое значение приобрела более простая техника электрофореза, так называемый электрофорез на бумаге (60). Разделение белковых фракций производят в среде, стабилизиро-

ванной фильтровальной бумагой, крахмалом, агаром или синтетическим материалом. При этом способе пользуются простой аппаратурой и для анализа достаточно небольшого количества материала. Аппаратура для электрофореза на бумаге состоит из камеры, насыщенной парами воды, и из источника постоянного тока. Схема такого аппарата представлена на рис. 14.

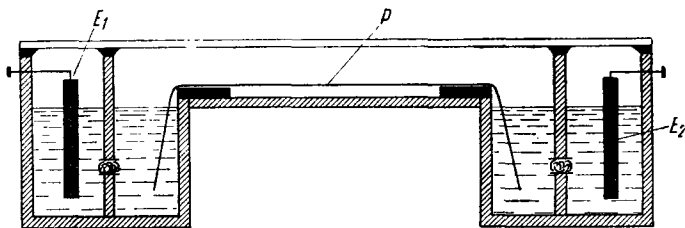


Рис. 14. Схематический рисунок аппарата для электрофореза на фильтровальной бумаге. E_1 и E_2 — электроды, погруженные в сосуды, наполненные раствором буфера, P — полоска фильтровальной бумаги между электродами

Полоску фильтровальной бумаги закрепляют в двух местах, концы ее опускают в сосуды на полюсах постоянного тока. Полоску бумаги увлажняют соответствующим буферным раствором, сыворотку (примерно 0,01 мл) помещают на катодном конце полоски и производят разделение в течение нескольких часов. Для обнаружения отдельных фракций полоску фильтровальной бумаги окрашивают гистохимическим способом (40), вычерчивают электрофоретическую кривую в соответствующем денситометре и рассчитывают процентный состав отдельных фракций. Пример разделения белков нормальной сыворотки и сыворотки больного раком желудка по этой методике представляет рис. 15.

Электрофорез на бумаге нашел широкое применение в клинических лабораториях как с диагностической целью, так и для контроля за процессом лечения. Кроме белков, на бумаге можно разделять и идентифицировать также липопротеиды, глобулопротеиды, ферменты, гормоны, введенные в организм лекарства и другие биологически активные субстанции. Отдельные фракции можно смыть с фильтровальной бумаги для дальнейшего анализа, например, иммунохимического, физикохимического и биологического.

Фракционирование белков сыворотки этанолом. Прибавлением в возрастающем количестве органического растворителя в смеси с водой к раствору белка с постоянным рН, можно привести к уменьшению растворимости его. Это в основном вызвано изменением диэлектрической константы сре-

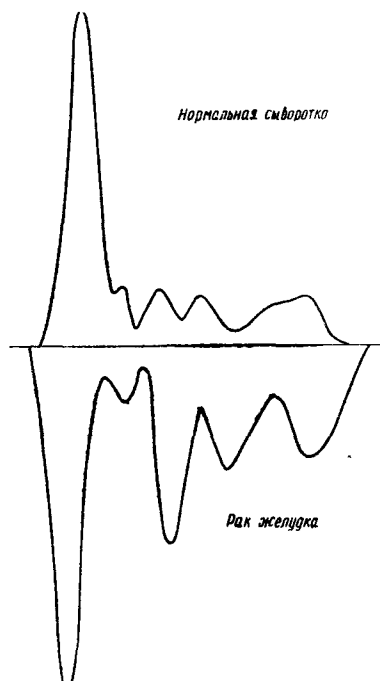


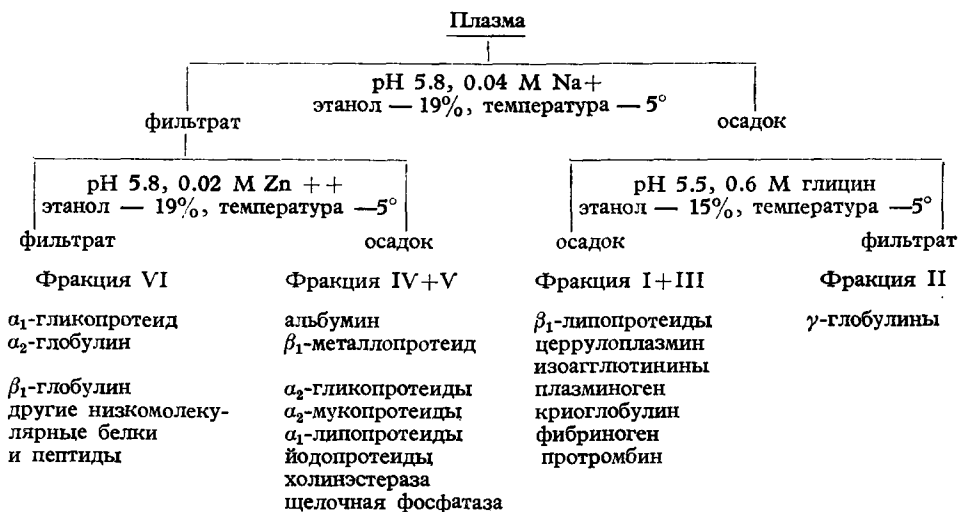
Рис. 15. Электрофоретические кривые нормальной сыворотки и сыворотки больного раком желудка. Разделение произведено в аппарате для электрофореза на фильтровальной бумаге, затем получена кривая при помощи автоматического денситометра

ды, что в свою очередь приводит к агломерации и преципитации белка. Для фракционирования белка в качестве растворителей чаще всего применяются этанол, метанол и ацетон. Если вместе с органическим растворителем прибавить соли некоторых металлов, то можно подобрать такие условия, при которых данный белок выпадает из раствора. Соhn и сотрудники воспользовались этим фактом и на основании его разработали методику фракционирования белков сыворотки, применяемую повсеместно со времени войны 1941—1945 гг. Если к сыворотке прибавить определенное количество этанола и солей цинка, то при соответствующем pH и низкой температуре образуются трудно растворимые соли белка и металла, которые выпадают из раствора. Таким образом удается белки плазмы разделить на шесть основных фракций, а затем больше чем на 60 отдельных белков. Табл. II дает представление о процессе предварительного фракционирования белков плазмы на четыре основные фракции, которые можно разделить еще дальше. В некоторых случаях с диагностической целью уже и этот предварительный анализ дает ценные сведения и часто производится в клинических лабораториях (33).

Из белков I+II+III групп легко можно получить γ -глобулиновую фракцию путем осаждения фракции I+III 15% раствором этанола при pH 5,5; в растворе останется фракция II.

Таблица II

Разделение белков плазмы при помощи этанола на четыре основные фракции (Lever и сотрудники, 33)



Хроматография белков сыворотки ионозаменная. С целью фракционирования и для характеристики белков все шире применяется хроматографическая методика, значительно усовершенствованная в последнем десятилетии. Получен ряд таких адсорбентов, как производные целлюлозы, обладающих большой способностью адсорбировать белки, не вызывая их денатурации. Можно добиться десорбции белков в нативном состоянии, пользуясь тонкими методами элюирования их. Для разделения белков сыворотки в качестве адсорбента чаще всего применяется DEAE-целлюлоза (двуэтиламино-этилцеллюлоза), которую получили Peterson и Sober (44). DEAE-целлюлоза в форме хроматографической колонки адсорбирует все белки сыворотки

в растворе соли при рН примерно 7,0. При введении в колонку раствора с все более высокой концентрацией соли и все более низким рН отдельные белки подвергаются десорбции и в определенной последовательности вымываются из колонки. Сначала колонку оставляют белки, которые обладают наименьшим сродством к адсорбенту; белки с наибольшим сродством элюируются в последнюю очередь. Фракции собирают в пробирки при помощи автоматического коллектора и затем исследуют на наличие белка, липоидов, сахаридов, ферментов и других ингредиентов крови. Рис. 16 представляет хроматограмму белков цельной сыворотки человеческой крови, разделенных на колонке с DEAE-целлюлозой.

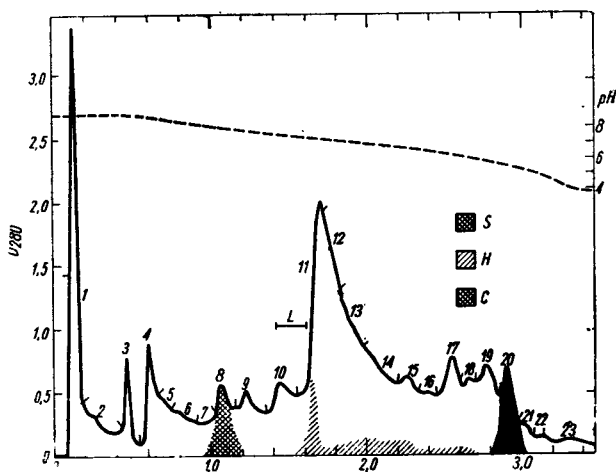


Рис. 16. Хроматографическое разделение нормальной человеческой сыворотки на DEAE-целлюлозе (54). Непрерывной линией обозначена абсорбция при 280 мμ элюированных из колонки белков; прерывистой линией — изменение рН элюирующего раствора. L — область липопротеидов, S — сидерофилин (трансферин), C — церулоплазмин, H — белковые комплексы с разными цветными субстанциями (билирубин, каротеноиды и другие)

Однократное разделение позволяет получить больше 20 отдельных фракций. Фракция I содержит исключительно γ -глобулины, фракция II — в основном альбумины, фракция 8 — сидерофилин, фракция 20 — церулоплазмин (54). Количество фракций и их концентрация в патологической сыворотке изменяется характерным образом, что хорошо видно на хроматограмме, почему эта методика в диагностических целях нашла широкое применение в клинике (17, 54).

ХАРАКТЕРИСТИКА БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ

Немногом больше половины крови (примерно 60%) составляет плазма, причем 85% твердых составных частей ее приходится на белки. Плазма человеческой крови состоит из многих простых и сложных белков, содержащих различные простетические группы. Все белки плазмы носят глобулярный характер, т.е. в растворе полипептидные цепи туго свернуты в виде клубочков, а лишь некоторые из них имеют более вытянутую молекулу. Рис. 17 очень приблизительно и схематически представляет частоту, с которой отдельные белки встречаются в плазме, их форму и относительные размеры.

Длина молекулы отдельных белков различна; так например, β_1 -липопротеиды обладают почти шарообразной молекулой, альбумины — слегка вытянутой, тогда как молекула фибриногена имеет форму вытянутой палочки и мало похожа на клубочек.

Плазма является смесью свыше 60 в настоящее время изученных и изолированных белков, которые значительно отличаются своими биологическими свойствами и функцией. Основными белками плазмы являются альбумины, различные группы глобулинов (псевдо-и эйглобулины), фибриноген, липопротеиды, гликопротеиды и металлопротеиды. Вместе с неорганическими ионами, глюкозой и другими низкомолекулярными субстанциями они образуют специфическую коллоидную систему с особыми физико-химическими свойствами. Все белки плазмы при физиологическом pH находятся в виде ионов с отрицательным зарядом. Вместе с электrolитами плазмы они поддерживают постоянный ионный состав среды и осмотическое давление. Относительное количество и характер ионов изотонической части жидкой крови показано на рис. 18.

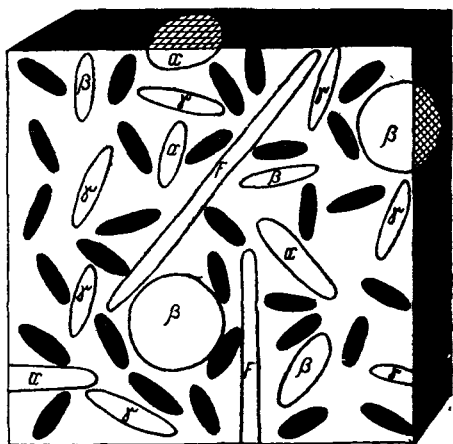


Рис. 17. Схема плазмы крови при увеличении в миллион раз (37). Форма и количественные взаимоотношения молекул отдельных белков установлены на основании многочисленных физико-химических исследований Oncley и сотрудников (38). Черные овалы представляют альбумины, α = α -глобулины, β = β -глобулины, γ = γ -глобулины, F — фибриноген. Не обозначены многие другие составные части плазмы, которые встречаются очень редко или очень часто (глюкоза, ионы натрия)

Отклонения от нормального состава этих ингредиентов встречаются относительно редко. При различных заболеваниях может иметь место нарушение нормального уровня отдельных белковых групп или других составных частей плазмы, но лишь тогда, когда введение их в организм, синтез или распад не находится под контролем организма.

Благодаря методам фракционирования белков, изложенным выше, можно выделить из плазмы отдельные группы их или отдельные белки, с целями исследовательскими и клиническими. В нормальной сыворотке человеческой

выделить из плазмы отдельные группы их или отдельные белки, с целями исследовательскими и клиническими. В нормальной сыворотке человеческой

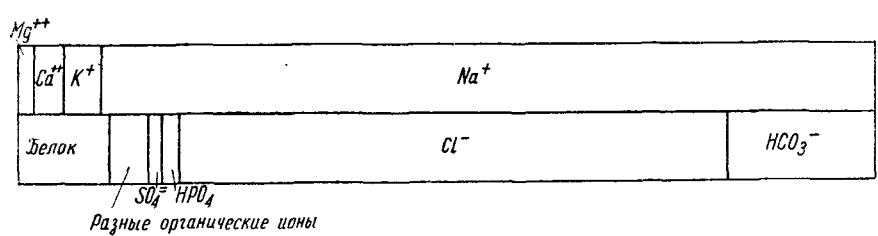


Рис. 18. Относительное количество и виды ионов плазмы крови (Gamble, 21)

крови примерно 60% белков составляют альбумины. Обладая относительно небольшим молекулярным весом (69000), они прежде всего появляются в моче при поражении почек. Кроме того, альбумины играют роль в поддержании нормального коллоидно-осмотического давления (онкотическое давление),

они исполняют роль транспортера (особая способность связывания многих субстанций, находящихся в плазме). Альбумины переносят пигменты (билирубин, каротеиды), лекарственные вещества, жирные кислоты, гепарин, ионы некоторых металлов и др. Альбумины связывают также некоторые токсины и могут инактивировать их (24), как и другие токсические вещества, образующиеся в процессах обмена (31). Ввиду того, что альбумины синтезируются в печени, при значительном поражении этого органа (цирроз, хронический гепатит, синдром Банти), наблюдается снижение уровня их в циркулирующей крови.

Фракции α - и β -глобулинов содержат группу белков, осаждаемых алкоголем в III и IV фракции по Сohn. Они обладают молекулярным весом от 90000 до 1 миллиона и больше. В состав этих фракций в основном входят:

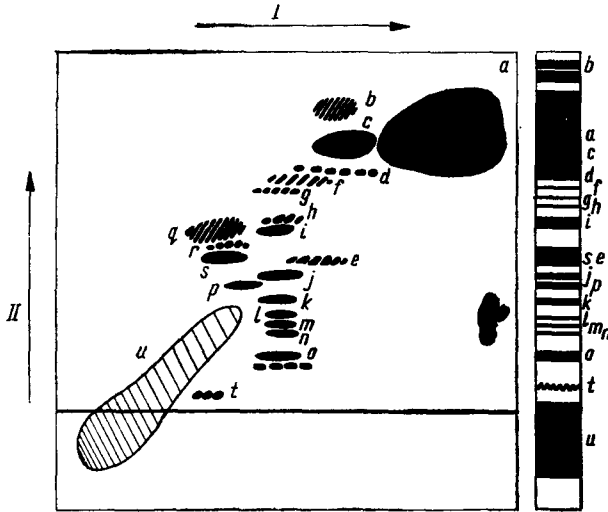


Рис. 19. Схема двустороннего разделения белков сыворотки на крахмально-м: геле (Smithies, 53). Справа — схема разделения белков в одном направлении; *a* — альбумины, *b* — предальбуминовая фракция, *h, j, k, l, m, n* — гаптоглобины, *o* — лабильный гликопротеид (α_2 -глобулин), *s* — трансферин, *t* — высокомолекулярный липопротеид, *i* — церулоплазмин, и *u* — γ -глобулины. I и II — первое и второе направление разделения (14).

липо-, глюко- и мукопротеиды, а также ферменты, принимающие участие в процессе свертывания крови, и некоторые гормоны. Белки, входящие в состав α - β -глобулинов, содержат большое количество липоидов, холестерина и витаминов, растворимых в жирах (витамин A и D), они нерастворимы в воде и слабых растворах солей. Разнообразие этой группы белков сыворотки иллюстрирует рис. 19, который представляет электрофоретическое разделение сыворотки на крахмальном геле по методике Smithies (53).

Все белки, которые находятся между альбуминами и γ -глобулинами, относятся к фракции α - β -глобулинов. Наличие некоторых из этих белков и уровень их в сыворотке, нормальной или патологической, обусловлено генетически (гаптоглобины, β -глобулины, трансферрины) (3). Таким образом, определяя наличие и уровень некоторых белков фракции α - β -глобулинов, можно охарактеризовать индивидуальные признаки отдельного лица и проследить наличие этих признаков у целых семей. Белки фракции α - β -глобулинов только частично синтезируются в печени, большинство из них продуцируется другими органами и разными клетками организма.

Другую многочисленную группу белков плазмы составляют γ -глобулины. Они составляют около 12% общего количества белков и уровень их в нормальных условиях колеблется в границах 0,9—1,5 г/100 мл. Средний молекулярный вес γ -глобулинов равен 150000, хотя некоторые из них обладают молекулярным весом до одного миллиона (например, γ_1 -глобулин). В состав их входят такие сахараиды, как гексозы, глюкозамин, сиалиновая кислота (46). Большинство иммунных тел локализуется в белках этой фракции. При электрофорезе на бумаге γ -глобулины медленнее всего перемещаются к аноду или незначительно к катоду. Неоднородность γ -глобулинов можно подтвердить различными способами, как фракционированием алкоголем (16), при помощи ионозаменной хроматографии (54), а также иммуноэлектрофорезом. Эту последнюю методику впервые описали Grabar и Williams (23); при ее помощи однократным разделением 0,01 мл сыворотки можно получить свыше 25 белковых фракций, в том числе также ряд белков, перемещающихся с фракцией γ -глобулинов. На рис. 20 представлен результат иммуноэлектро-

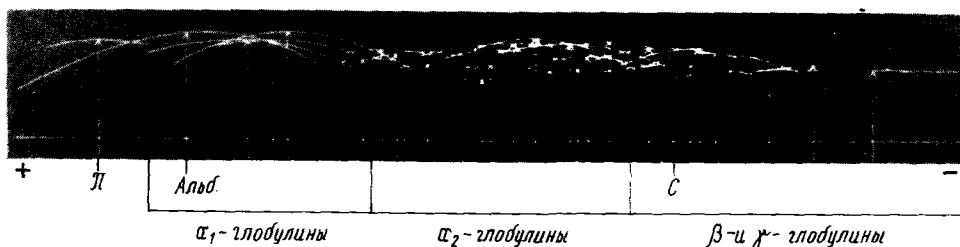


Рис. 20. Преципитационные полосы белков сыворотки, полученные иммуноэлектрофоретической методикой. Л—предальбуминовая фракция, Альб—альбумины, С — место нанесения пробы. Как видно, белки, перемещающиеся при электрофорезе как отдельные полосы, иммуноэлектрофоретически можно разделить на ряд отдельных составных частей (28)

форетического разделения белков нормальной сыворотки. После электрофоретического разделения белков в агаровом геле вдоль разделенных фракций наносят раствор иммунной сыворотки, содержащей антитела против белков исследуемой сыворотки. При диффузии в агаре антитела встречаются с антигенами и образуют преципитационные полосы в виде отдельных дуг, как это видно на рис. 20. Каждый белок сыворотки, имея специфическое антитело, образует отдельную полосу преципитации. Учитывая электрофоретическую подвижность данной фракции и образованные полосы преципитации, можно идентифицировать отдельные белки, относящиеся к этим фракциям.

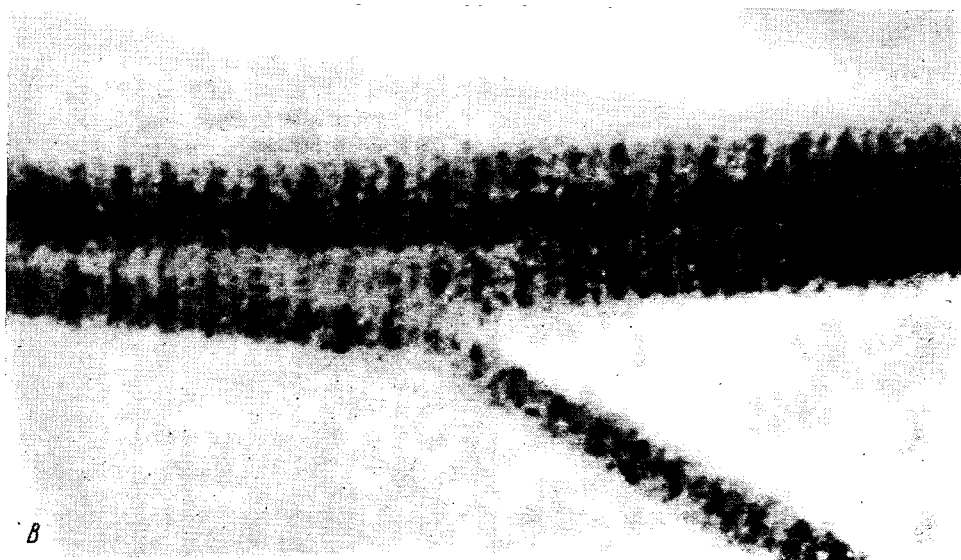
Место биосинтеза γ -глобулинов и иммунных тел точно неизвестно. Эту функцию приписывают в основном лимфоцитам лимфатических узлов и плазматическим клеткам (39). Такие факторы, как ионизирующая радиация, вызывают снижение уровня γ -глобулинов и даже их исчезновение. В этом случае наблюдается также расстройство иммунологических механизмов организма.

К клубочковым белкам относится также фибриноген, белок с наиболее вытянутой молекулой и молекулярным весом примерно 400000. В норме концентрация фибриногена составляет около 0,2%. Он нерастворим в воде и легко осаждается при добавлении к плазме серноокислого аммония или другой нейтральной соли. Молекула фибриногена имеет характерные утолщения на концах и в середине, которые соединены более узкими мостиками (25), как это видно на рис. 21.

В процессе свертывания крови вначале под влиянием тромбина от моле-



A



B

Рис. 21. *A* — молекулы фибриногена, увеличенные в 130000 раз в электронном микроскопе. Каждая молекула состоит из трех утолщений, соединенных более тонкой нитью. *B* — волоконец фибрина при увеличении в 180000 раз в электронном микроскопе (50)

кулы фибриногена отщепляется фрагмент пептида, в результате чего фибрин активируется. Активированные молекулы, соединяясь своими концами, образуют сначала так называемый прямой полимер, который затем превращается в длинные волокна, образуя фибрин. На рис. 21 представлены в электронном микроскопе молекулы фибриногена и волокно фибрина, которое образовалось путем полимеризации фибриногена под влиянием фибрина. Механизм, который вызывает активацию фибриногена и переход его в нерастворимый фибрин, является очень сложным, в нем принимает участие ряд ферментов, ионов и других факторов.

Другим примером участия сложного регуляторного механизма в синтезе новых биологически активных белков в сыворотке является образование калидина (брадикинина), фактора, вызывающего сокращение или расслабление некоторых гладких мышц. Калидин образуется в сыворотке в процессе ферментативных реакций, которые происходят в несколько этапов. Неактивный белок, калликреин, сначала активируется в процессе отщепления связанного с ним ингибитора и как активный фермент вызывает освобождение из крупной молекулы α_2 -глобулина короткого пептида, называемого калидином II. В свою очередь другой фермент сыворотки, аминоклотидаза, действуя на калидин II, отщепляет молекулу аминокислоты лизина и образует активный брадикинин, т.е. калидин I (32). Брадикинин вызывает расширение кровеносных сосудов, за исключением капилляров, и падение кровяного давления, оказывает также влияние на гладкие мышцы кишечника, бронхов и другие, вызывая их сокращение или расслабление. По своему действию брадикинин сходен с гистамином и носит название локального гормона, так как может возникать в биологических жидкостях в различных областях организма, там, где имеется соответствующий глобулин. α_2 -глобулин содержится в лимфе, в серозной жидкости брюшной и плевральной полостей, в амниотической жидкости, молозиве и др. Во всех этих жидкостях может образоваться брадикинин под влиянием специфических ферментов (каликреин), которые содержатся в слюнных железах, поджелудочной железе, стенках толстого кишечника, моче и др., а также в яде змей. Обычно в циркулирующей крови калликреины находятся в неактивной форме. Различные химические и физические факторы, как подкисление крови, разведение, присутствие ацетона или протоолитических ферментов, а также контакт крови со стеклом, вызывает их активизацию. Брадикинин является пептидом, состоящим из 9 аминокислот и быстро инактивирующимся при отщеплении аминокислот аргинина под воздействием карбоксипептидазы.

Почти при каждом заболевании наступают изменения в составе белков человеческой плазмы. При большинстве заболеваний отмечают неспецифические расстройства в составе белков плазмы, лишь некоторые заболевания характеризуются появлением патологических белков или исчезновением какой-нибудь фракции, которая имеется в физиологических условиях. Почти при всех расстройствах наблюдается падение уровня альбуминов и увеличение одной или больше глобулиновых фракций. Установление этого факта немного говорит нам о механизме заболевания. В этом случае необходимо определить причину увеличения данной фракции, установить, увеличился ли белок, липопротеид или гликопротеид, или же все составные части. Следует также установить, какой орган или группа клеток дополнительно продуцируют патологическое вещество. Вспомогательным тестом в этих случаях является определение количества липо- и гликопротеидов после электрофореза сыворотки на бумаге. Пример такого анализа сыворотки крови больного раком бронха представляет рис. 22.

Кроме значительного увеличения фракции α_2 -глобулинов, отмечается зна-

чительное увеличение липопротеидов в фракции α - β -глобулинов, а также гликопротеидов в области обеих α -глобулиновых фракций (48).

Особую группу патологических белков составляют белки, появляющиеся в сыворотке при плазмоцитоме. В этом случае в основном повышается количество γ -глобулинов, хотя может также повыситься количество α - и γ -глобулинов. Это связано с появлением типичных белков, которые отличаются большой изменчивостью в разных фракциях, а также своими физико-химическими свойствами (43). При миеломах, лейкозах и заболеваниях капиллярных сосудов в сыворотке появляются белки, называемые криоглобулинами (45). При физиологической температуре тела они растворены в плазме, но при падении температуры даже на несколько градусов быстро выпадают из раствора. При электрофорезе они перемещаются вместе с γ -глобулинами и в процессе свертывания крови образуют желеобразный осадок. При различных системных заболеваниях, как ревматизм, *lupus erythematoses*, при

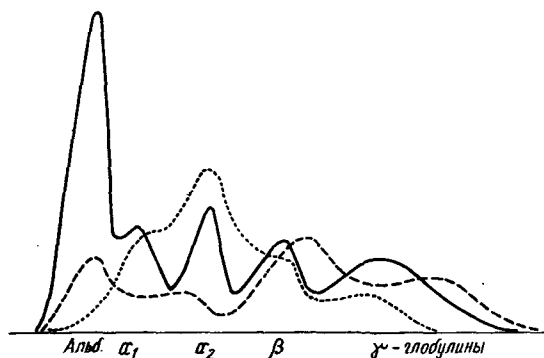


Рис. 22. Анализ белков, липопротеидов и гликопротеидов после электрофоретического разделения сыворотки больного бронхиальным раком: (—) белки, (· · ·) гликопротеиды, (- - -) липопротеиды (48)

ожогах, в сыворотке появляются патологические белки (ревматический фактор, L. E. — *serum factor*, белок С), с самыми разнообразными свойствами, которые обычно вызывают увеличение γ -глобулиновой фракции (43).

Введение во время войны 1941—1945 гг. радиоактивных изотопов для исследования процессов обмена веществ позволило глубже проникнуть в механизм обмена белков сыворотки. Schoenheimer и Rittenberg (49) показали, что существует постоянный обмен между составными частями пищи и организма. Составные части организма постоянно регенерируются, подвергаясь синтезу, распаду и постоянной замене. Если человеку вводить меченую кислоту, например, N^{15} - глицин и определять концентрацию изотопа в белках сыворотки в разные промежутки времени, то получим характерную кривую, как это изображено на рис. 23.

В течение определенного промежутка времени, довольно короткого, после прекращения введения меченой аминокислоты, концентрация изотопа быстро нарастет до определенного максимума, а затем асимптотически падает в течение ряда дней. Рост кривой обозначает образование новых меченных молекул белка и замещение ими предыдущих, немеченных, имевшихся перед введением N^{15} -глицина. Нисходящая часть кривой в свою очередь указывает на скорость дегенерации меченных белков и замещения их вновь синтезированными молекулами, содержащими меньшие количества изотопа. Форма кривой на рис. 23 характерна для обмена субстанций, находящихся в состоянии так называемого динамического равновесия. Другими словами, образует-

ся столько новых молекул, сколько их расщепляется в единицу времени, синтез и распад белка в клетках находится в состоянии постоянного равновесия.

Если таким же образом исследовать какую-нибудь однородную систему, например, скорость обновления альбуминов или какого-нибудь другого белка плазмы, то время, необходимое для того, чтобы концентрация изотопа упала от максимального уровня до 50% этой величины, является характерным для данной субстанции и носит название времени полубонового. Это время для всех белков сыворотки вместе равно 7 дням, для альбуминов 20 дням, для β - и γ -глобулинов — 12 дням и т.д. Из этого следует, что альбумины обновляются медленнее, а глобулины быстрее (49).

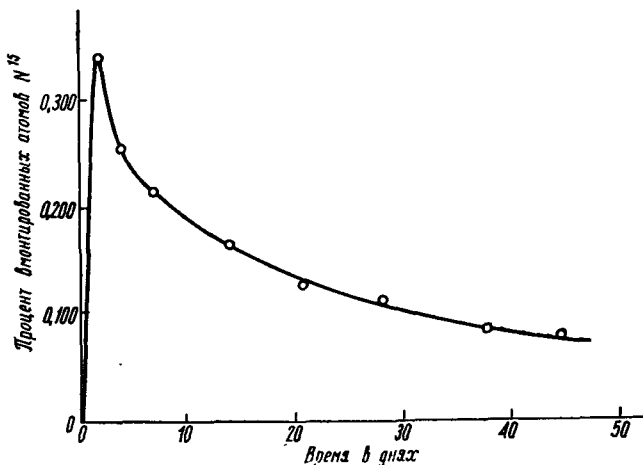


Рис. 23. Изменение концентрации N^{15} в белках сыворотки человеческой крови после двухдневного введения N^{15} - глицина (35)

Описанный способ исследования обмена белков сыворотки имеет большое практическое значение для наблюдения за изменениями функции отдельных органов и тканей при различных патологических процессах. Например установлено, что при хроническом гепатите скорость обновления глобулиновых фракций не нарушается, но альбумины обновляются гораздо быстрее, чем это имеет место в нормальных условиях. При гипоальбуминемии отмечается усиленный процесс распада альбуминов в печени, тогда как биосинтез их замедлен. При гиперальбуминемии имеет место обратный механизм.

ПРИМЕНЕНИЕ БЕЛКОВ ПЛАЗМЫ В ХИРУРГИИ

Клиницисты уже давно обратили внимание на то, что у послеоперационных больных со сниженным уровнем белка в циркулирующей крови появляются отеки. Обычно в этих случаях снижен уровень альбуминов, уровень же глобулинов остается нормальным. Современные способы фракционирования белков плазмы в широких масштабах дают возможность получить чистые белки сыворотки и применять их в терапевтических целях. Особенно важное значение в медицине нашла фракция V Сohn, т.е. чистые альбумины.

В сухом виде (лиофилизированные) их можно легко транспортировать и хранить длительное время, а затем вводить внутривенно после растворения в физиологическом растворе поваренной соли. После введения раствора альбуминов наступает быстрое увеличение осмотического давления сыворотки и переход воды из тканей в кровь.

γ -глобулины, выделенные из цельной человеческой плазмы, нашли применение в качестве антител. В сухом виде антитела сохраняют свою специфическую активность в течение ряда лет и могут быть применены при различных инфекционных заболеваниях. Фибриноген (фракция I Cohn) применяется при врожденном отсутствии этого белка в плазме у детей. Применяется также как гемостатическое средство в виде фибриновой губки, а в нейрохирургии — в виде фибриновых пленок для замещения дефектов мозговых оболочек (9). Из плазмы изолируются также другие белки (протромбин, плазминоген и др.), которые находят применение как лечебное средство так и в научно-исследовательских работах.

БЕЛКИ КОЖИ И КОЖНОГО ЭПИТЕЛИЯ

На основании микроскопических исследований уже давно было известно, что клетки кожного эпителия содержат два вида белков — волокнистые и клубочковые. Волокнистый белок, дважды преломляющий свет, называемый морфологами „тонофибриллами“, выделен из эпителия и назван эпидермином (47). Эпидермин своим строением напоминает молекулярное строение α -кератина (см. ниже). Волокна этого белка можно растянуть примерно на 300% их первичной длины, после чего они переходят в форму, сходную с β -кератином. Эпидермин вместе с глобулярными белками эпителия составляет вязкую массу, заполняющую клетку.

Кератин является волокнистым белком, относящимся к склеропротеидам. Будучи продуктом эпителиальных клеток, он является характерной составной частью волос, ороговевшего эпителия, ногтей и рогов. Кератин, происходящий из разных источников, обладает различным составом аминокислот. Это, вероятно, вызвано тем, что кератины являются продуктами, образующимися из других белков в процессе кератинизации, а этот процесс не происходит по одной схеме. Он зависит от белкового состава клеток, которые синтезируют кератин и от скорости самого процесса кератинизации. В кератине содержится особенно много цистина; гистидин, лизин и аргинин находятся в постоянном молярном отношении 1: 4: 12. Это белки, которые не подвергаются действию протеолитических ферментов (пепсина, трипсина) и поддаются воздействию этих ферментов лишь после разрыва дисульфидных связей редуцирующими факторами. Молекула кератина построена из множества пептидных цепей, расположенных параллельно друг к другу на определенном расстоянии. Встречается в двух формах — α и β ; форма α является максимально складчатой, спирально свернутой полипептидной цепью; β -кератин образуется при растяжении и деформации цепи α -кератина.

Коллаген. Соединительнотканые волокна кожи, сухожилий и строма хрящевой и костной ткани содержат три других волокнистых белка, относящихся к склеропротеидам: коллаген, ретикулин и эластин. Их молекулы обладают сходным строением, хотя состоят из разных аминокислот, особенно два последних. Коллаген не растворяется в воде, но разбухает в ней и после длительного кипячения изменяет свою структуру, переходя в растворимый белок — желатин. Концентрация коллагена в разных тканях различна и изме-

няется при различных патологических состояниях. Например, в коже мышцей количество коллагена и эластина увеличивается при развитии рака, индуцированного различными химическими факторами (36). На коллаген приходится значительная часть всех белков, содержащихся в организме животных и человека.

Волокно кожи или сухожилия можно при помощи иглы разделить на мельчайшие волоконца, называемые фибриллами. В электронном микроскопе можно рассмотреть особенности строения фибрилл: видны многочисленные сужения и поперечная полосатость. При рентгенографическом анализе можно заметить дальнейшие подробности строения. Каждое волоконце построено из более тонких нитей, протофибрилл, которые в свою очередь состоят из

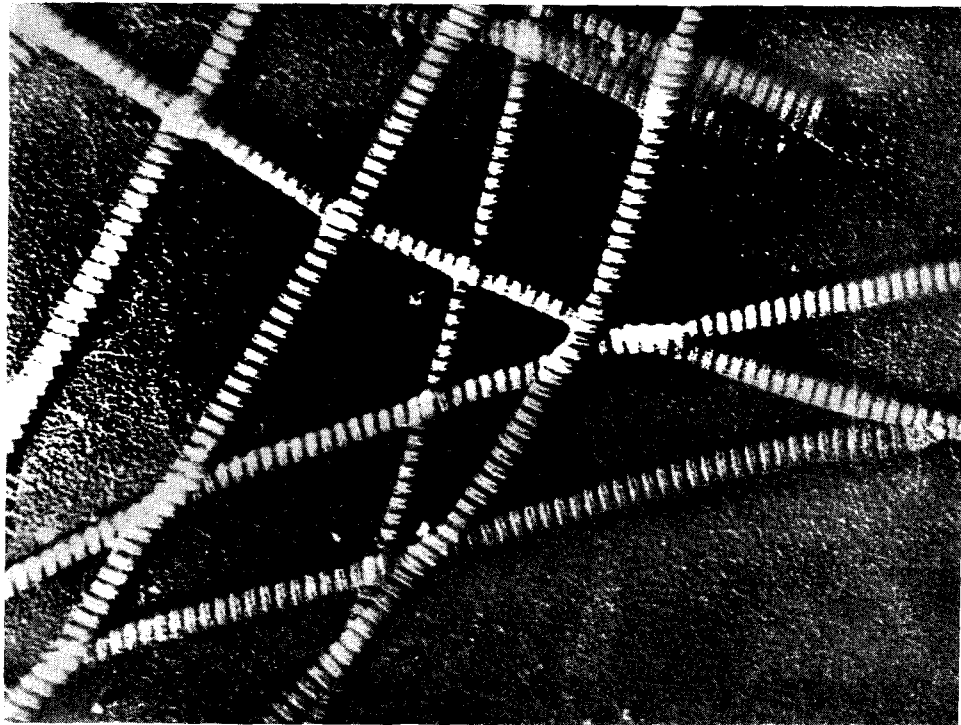


Рис. 24. Волоконца коллагена при увеличении в 60000 раз в электронном микроскопе. Отчетливо видно поперечнополосатое строение волоконца

отдельных полипептидных цепей коллагена, расположенных параллельно друг около друга. Строение коллагенового волокна иллюстрирует рис 24. Под большим увеличением в электронном микроскопе отчетливо вырисовываются поперечные сужения коллагеновых волокон. Это вызвано расположением отдельных молекул друг около друга, их взаимными связями и пространственной конфигурацией (8).

В основной субстанции кожи, после отделения нерастворимых волокнистых белков, остаются в основном мукополисахариды и различные растворимые белки. Молекулы этих белков образуют плечатые структуры с большими неправильными перерывами, причем „окна“ этого „сита“ наполнены отложениями гиалуроновой кислоты и комплексов мукополисахаридов с белками (15). В экстрактах базальной субстанции кожи обнаружены также белки сыворотки, хондроитинсерная кислота и другие вещества.

БЕЛКИ МЫШЦ

Укорочение мышцы во время сокращения ее является результатом специфических процессов, которые происходят в мышечном волокне и приводят к внутримолекулярным изменениям в области отдельных полипептидных цепей (42). В мышце, как и в других белках, имеется два вида белков — волокнистые и клубочковые. Первые являются сократительными элементами и составляют основную часть мышечной ткани. Вторые играют роль биокатализаторов обмена, в процессе которого образуется энергия для работы мышцы. К клубочковым белкам мышцы относятся среди других миоген и ряд глобулинов, которые исполняют многочисленные ферментные функции, связанные с процессом гликолиза, как основным энергетическим процессом. Свыше 60% мышечной массы составляют волокнистые белки — миозин и актин. Имеются две разновидности актина — клубочковая и волокнистая. Волокнистая форма образуется путем полимеризации глобулярных молекул — явление, сходное с трансформацией фибриногена в фибрин. Миозин и актин соединяются в актомиозин, сократительный элемент мышечной клетки. Сокращение актомиозина, которое происходит при наличии АТФ как источника энергии и ионов кальция и магния, заключается во внутримолекулярном изменении полипептидной цепи, т.е. в собирании ее в складки и укорочении.

Молекулярная архитектура мышцы является правильной и симметричной. Благодаря многочисленным исследованиям в электронном микроскопе при помощи ультрацентрифугирования и электрофореза получено большое количество подробных сведений, которые, по крайней мере частично, позволяют установить картину строения и механизм работы мышцы. Многоядерные мышечные клетки удлиненной формы окружены клеточной оболочкой (сарколемма). Многочисленные клетки, расположенные параллельно друг к другу, образуют мышечные волокна, через всю длину волокна проходят параллельные пучки нитей актомиозина, миофибриллы. Некоторые подробности строения мышечного волокна представлены на рис. 25

Постоянной структурной единицей является саркомер, очерченный двумя лентами Z. В области полоски A находятся молекулы актина (более узкие) и миозина (более широкие), расположенные продольно в виде вытянутых столбиков. В том месте, где молекула актина соприкасается с молекулой миозина, происходит сокращение, во время которого наступает падение двойного зубца полоски A. Полоска J короче и не имеет такой дифференцированной структуры, как полоски A. Здесь молекулы актина чередуются с полосками миозина. На основании исследований спектра в ультрафиолетовых лучах установлено, что в полосках J имеется большое количество АТФ и эта часть волокна, вероятно, играет важную роль в сокращении мышцы. Следует также добавить что миозин обладает свойствами фермента, расщепляющего аденозинтрифосфорную кислоту на аденозидифосфорную кислоту

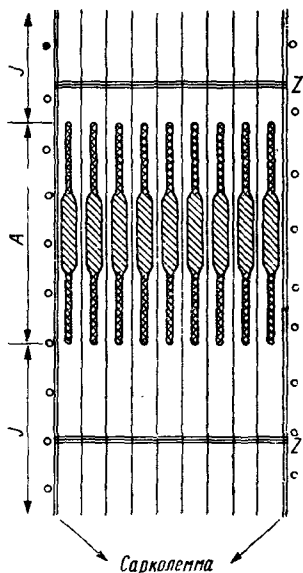


Рис. 25. Молекулярное строение скелетной мышцы (51).
Объяснение в тексте

с выделением соответствующего количества энергии (42). Этот процесс, вероятно, является основным процессом, освобождающим энергию при сокращении мышечного волокна и превращающим химическую энергию непосредственно в молекуле сокращающегося белка в механическую.

ФЕРМЕНТЫ В ХИРУРГИИ

Каждая живая клетка является высоко организованной системой химически активных субстанций и химических реакций. Происходящие в ней реакции текут в определенном направлении, в соответствующее время и в надлежащем месте клетки. Известно, например, что почти все оксидативные и катаболические процессы происходят в митохондриях, тогда как анаболические процессы, как биосинтез белка и нуклеиновых кислот, происходят прежде всего в микросомах. Все реакции в живой клетке происходят в присутствии ферментов, т.е. биологических катализаторов. Ферменты являются высокомолекулярными субстанциями сложного строения, в большинстве своем неустойчивыми при высокой температуре. Они очень специфичны: один фермент катализирует только один вид реакции. Все ферменты, известные до настоящего времени, являются белками простыми или сложными. Они относятся к клубочковому белкам, отличаются друг от друга своим молекулярным весом, составом аминокислот, а также другими признаками. Сложные ферменты проявляют биологическую активность лишь после соединения с протетической группой, т.е. с активатором. Протетические группы, стойко или нестойко связанные с молекулой белка, имеют характер различных органических небелковых химических соединений, это может быть даже металл. Активаторами или коферментами большинства ферментов являются витамины или их производные, часть же активаторов является ионами таких металлов, как магний, цинк, медь, железо и др.

Функция отдельных ферментов в клетках контролируется гормонами. Они возбуждают или тормозят отдельные ферменты в разных частях организма, регулируя таким образом ряд функций его. Тесная связь обнаружена, например, между инсулином и гормонами надпочечников, с одной стороны, и обменом углеводов, с другой, между гормоном щитовидной железы и уровнем цитохрома С, между соматотропином и обменом белков и т.д.

Ряд заболеваний человека вызван расстройствами синтеза ферментов в клетке. Как известно в настоящее время, контроль биосинтеза отдельных ферментов и белков вообще осуществляет генетический аппарат клеточного ядра, почему эти расстройства называются генетическими. Принято считать, что один ген, так называемый структурный, содержащийся в хромосоме, ответственен за образование и строение одного фермента, в то время как другой ген, регулирующий, контролирует скорость синтеза фермента (10). Мутация этих генов приводит к задержке синтеза фермента или к его модификации, в результате чего в цепи реакции в клетке выпадает то звено, которое катализировало данный фермент. При этом в клинической картине появляются симптомы, характерные для расстройств отдельных ферментативных процессов. Примером генетических расстройств является алкаптозурия, альбинизм, фенилпировиноградная олигофрения, гемофилия, болезнь Доуна, синдром Клейнфельтера, расстройства биосинтеза гемоглобина и др. Следует также помнить, что как образование ферментов, так и скорость действия их, зависят от многих других факторов, которые не находятся под генетическим контролем, но которые могут приводить к преходящим или стойким расстройствам ферментативных процессов.

Высоко специализированная система контроля и регуляции ферментативных процессов в организме очень быстро реагирует на влияние факторов внешней среды или патологических процессов в разных органах. Некоторые из этих симптомов особенно важны для наблюдения над патологическими процессами. Так например, при панкреатитах увеличивается уровень диастазы и липазы в сыворотке (19), при анафилактическом шоке происходит активация протеолитических ферментов и освобождение гистамина путем ферментативной декарбоксиляции аминокислоты гистидина. Сходный механизм наблюдается при ожоговой токсемии (в сыворотке возникает С-реактивный белок) (45). При ранениях увеличивается в сыворотке уровень гиалуронат-лиазы (56), при запорах уменьшается устойчивость к обезболивающим средствам (26). Метастазы рака предстательной железы в кости проявляются повышением уровня кислой фосфатазы в сыворотке (20); при механических желтухах увеличивается уровень щелочной фосфатазы (19). Повышение уровня трансаминазы в крови наблюдается при обширных повреждениях тканей, после операций, при инфаркте миокарда, при заболеваниях печени (2). Уровень лактатдегидрогеназы в крови повышается при развитии новообразований (27), в то же время падает уровень каталазы в тканях. Холинэстераза увеличивается в крови при заболеваниях печени, плазмин (старое название — фибринолизин) — при раке предстательной железы (59). При увеличении уровня плазмينا в сыворотке наблюдаются рассеянные экхимозы, вызванные тем, что фермент ведет к распаду белков, принимающих участие в процессе свертывания крови (фибриноген, протромбин, глобулин). Из этих кратких сведений видно, какое значение может иметь для клинической практики знание некоторых ферментативных процессов и механизма их расстройств.

Лечебное применение ферментов. Некоторые ферменты животного и бактериального происхождения в последнее время нашли применение в лечении. Парентеральное применение ферментов представляет определенную опасность ввиду их антигенных свойств и возможности возникновения анафилактического шока. Поэтому применяемые ферменты должны быть хорошо очищены, чтобы удалить из них те белковые субстанции, которые обладают антигенными свойствами. Большинство ферментов являются внутриклеточными ферментами и проникновение их через клеточную оболочку является фактором, ограничивающим применение некоторых из них с лечебной целью. Прием ферментов внутрь приводит к их инактивации в результате воздействия протеаз желудочного и панкреатического сока. Тем не менее некоторые ферменты применяются с лечебной целью и ассортимент их расширяется.

Гиалуронат-лиаза (старое название — гиалуронидаза). Фермент встречается в яде змей, в некоторых бактериях и др. Вызывает деполимеризацию гиалуроновой кислоты, составной части базальной субстанции соединительной ткани. Гиалуронат-лиаза увеличивает диффузию вводимых подкожно жидкостей в результате колликации субстанции, цементирующей соединительнотканые волокна (12). Препараты гиалуронат-лиазы применяются для увеличения эффективности местного обезболивания. После введения фермента обезболивающее вещество быстрее и более равномерно диффундирует в тканях. При операциях на таких органах, как ворота легких, щитовидная железа и др., этот фермент применяется непосредственно в операционном поле для расслабления фиброзных тканей. Примерно через 48 часов после введения гиалуронат-лиазы происходит полная регенерация субстанции, соединяющей элементы соединительной ткани. При введении гиалуронат-лиазы в кровяное русло она быстро инактивируется специфическим ингибитором, циркулирующим в крови.

Стрептокиназа и стрептодорназа. Культуры гемолитических стрептококков, кроме истинного гемолизина, продуцируют два фермента: один, обладающий свойствами протеазы, другой — дезоксирибонуклеазы (30). Первый вызывает растворение фибрина, активацию плазминогена плазмы до пламина, гидролиз фибрина и сгустка. Стрептодорназа вызывает разложение дезоксирибонуклеиновой кислоты на мелкие фрагменты и гидролиз нуклеопротеидов. Оба фермента применяются в смеси под названием варидазы (30). Препарат нашел свое применение прежде всего в хирургии при кровоизлияниях или скоплениях гноя в грудной клетке, для ферментативного очищения ран кожных покровов и возникших в полостях тела, для удаления сгустков крови из мочевого пузыря после операций на предстательной железе, для растворения сгустков в дренажах, отводящих гной и др. При применении этих ферментов могут появиться симптомы анафилактического шока после всасывания пептидных тел, возникших при гидролизе белка.

Трипсин. Протеолитические ферменты животного происхождения (трипсин) и бактериального (кlostридиопептидаза — старое название коллагеназа) служат для растворения сгустков, некротических тканей и отделяемого бронхов при различных заболеваниях этого органа. Трипсин получают из панкреатического сока животных. Его можно применять при лечении заболеваний дыхательных путей в виде внутримышечных инъекций или аэрозолей (34).

Рибонуклеаза имеется в панкреатическом соке и вызывает гидролиз рибонуклеиновой кислоты и нуклеопротеидов. Это один из наиболее хорошо изученных в настоящее время ферментов с точки зрения строения и биологических свойств. Фермент имеется также в сыворотке крови и моче. Вызывает распад лейкоцитов, в связи с чем он нашел применение в лечении лейкозов (1).

Приведенные выше примеры применения ферментов в клинической практике не исчерпывают этого вопроса, который приобретает все большее значение. По мере расширения знаний о свойствах ферментов, о механизме развития различных патологических процессов, их диагностике и лечении, проблема клинической ферментологии будет приобретать все большее значение.

Литература

1. Aleksandrowicz J., Blood: — 2. Allbritten F. F., Nickell W. K.: Surgery 42, 240, 1957. — 3. Allison A. C., Rees W.: Brit. Med. J. 2, 1137, 1957. — 4. Anfinsen C. B.: „The Molecular Basis of Evolution“, J. Wiley & Sons, Inc., Publ., New York, 130, 1959. — 5. Anfinsen C. B., Redfield R. R.: Adv. Protein Chemistry, 11, 1, 1956. — 6. Astbury W. T.: „Fundamentals of Fibre Structure“, Oxford Univ. Press, Humphrey Milford, London, 1933. — 7. Astbury W. T.: J. Chem. Soc. 337, 1942. — 8. Bear R. S.: Adv. Protein Chemistry 7, 69, 1952. — 9. Bering E. A.: J. Clin. Invest. 23, 586, 1944. — 10. Bonner D. M.: „Heredity“, Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs., New Jersey, 75, 1961.
11. Brand E., Edsall J. T.: Ann. Rev. Biochem. 16, 244, 1947. — 12. Britton R. C., Harif D. V.: Surgery 33, 917, 1953. — 13. Cohn E. J., Strong L. E., Hughes W. L., Mulford D. J., Ashworth J. N., Melin M., Taylor H. L.: J. Am. Chem. Soc. 68, 459, 1946. — 14. Cooper G. R.: „The Plasma Proteins“ (F. W. Putnam), Acad. — Press, New York, I T. 51, 1960. — 15. Day T. D.: Lancet 2, 945, 1947. — 16. Edsall J. T.: Adv. Protein Chemistry 3, 384, 1947. — 17. Fahey J. L., Mc Coy P. F., Goulian M.: J. Clin. Invest. 37, 272, 1958. — 18. Fischer E.: „Untersuchungen über Aminosäuren, Polypeptide und Proteine“, J. Springer Verl., Berlin, 1906. — 19. Fishman W. H.: „The Plasma Proteins“ (F. W. Putnam), Acad. Press, New York, II T. 59, 1960. — 20. Fishman W. H., Lerner S., Homburger F.: Proc. Am. A. Cancer Res. 1, 17, 1953.
21. Gamble J. L.: „Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extracellular Fluid; A Lecture Syllabus“, Harvard Univ. Press, Cambridge, Mass., 1947. — 22. Gofman J. W., Lindgren F., Elliot H., Mantz W., Hewitt J., Strisower B., Herring V.: Science 111, 166, 1950. — 23. Gra-

- bar P., Williams C. A.: *Biochim. Biophys. Acta* 17, 67, 1955. — 24. Gutman A. B.: *Adv. Protein Chemistry* 4, 155, 1948. — 25. Hall C. E., Slayter H. S.: *J. Biophys., Biochem. Cytol.* 5, 11, 1959. — 26. Hardy J. D.: *Surgery* 31, 756, 1952. — 27. Hess B.: *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 75, 292, 1958. — 28. Hirschfeld J.: *Science Tools* 7, 18, 1960. — 29. Hofmeister F.: *Ergebn. Physiol.* 1, 759, 1902. — 30. James St. A., Connel J. F., Rousselot L. M.: *A.M.A. Arch. Surg.* 64, 741, 1952.
31. Janeway C. A., Gibson S. T., Woodruff L. M., Hyel J. T., Bailey O. T., Newhouser L. R.: *J. Clin. Invest.* 23, 465, 1944. — 32. Keele C. A.: *Proc. Roy. Soc. Med.* 50, 477, 1957. — 33. Lever W. F., Gurd F. R. N., Uroma E., Brown R. K., Barnes B. A., Schmid K., Schultz E. L.: *J. Clin. Invest.* 30, 99, 1951. — 34. Limber C. R., Reiser H. G., Roetting L. C., Curtis G. M.: *J. Am. Med. Ass.* 149, 816, 1952. — 35. London I. M.: „Plasma Proteins“ (J. B. Youmans), Charles Thomas, Publ., Springfield, USA, II T., 72, 1950. — 36. Ma Chung K.: *Cancer Research* 9, 481, 1949. — 37. Moore D. H.: B „Electrophoresis“ (M. Bier), Acad. Press, New York, 369, 1959. — 38. Oncley J. L., Scatchard G., Brown A.: *J. Phys. a. Colloid. Chem.* 51, 184, 1947. — 39. Ortega L. G., Mellors R. C.: *J. Exper. Med.* 106, 627, 1957. — 40. Ostrowski W.: „Chromatografii“ (J. Opieńska-Blauth), P.W.N., Warszawa, 267, 1956.
41. Pauling L., Corey R. B., Branson H. R.: *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 37, 205, 1951. — 42. Perry S. V.: *Physiol. Rev.* 36, 1, 1956. — 43. Petermann M. L.: „The Plasma Proteins“ (F. W. Putnam), Acad. Press, New York, II T., 334, 1960. — 44. Peterson E. A., Sober H. A.: *J. Am. Chem. Soc.* 78, 751, 1956. — 45. Putnam F. W.: „The Plasma Proteins“, Acad. Press, New York, II T., 351, 1960. — 46. Rosevear J. W., Smith E. L.: *J. Am. Chem. Soc.* 80, 250, 1958. — 47. Rudall K. M.: *Adv. Protein Chemistry*, 7, 253, 1952. — 48. Scheiffarth F., Berg G., Gotz H.: „Papier-electrophorese in Klinik und Praxis“, Urban & Schwarzenberg, München—Berlin, 55, 1962. — 49. Schoenheimer R., Ratner S., Rittenberg D., Heilderberger M.: *J. Biol. Chem.* 144, 545, 1942. — 50. Schmitt F. O.: *Scientific Amer.* 197, 205, 1957.
51. Setlow R. B., Pollard E. C.: „Molecular Biophysics“, Addison-Wesley Publ. Co, Inc., Reding, Mass., USA, 448, 1962. — 52. Signer R.: B „Die Bluteiweisskörper des Menschen“ (F. Wuhrmann u Ch. Wunderly), Benno Schwabe & Co., Verlag, Basel, 113, 1947. — 53. Smithies O.: *Biochem. J.* 61, 629 1955; 71, 585, 1959. — 54. Sober H. A., Peterson E. A.: *Federation Proc.* 17, 1116, 1958. — 55. Stenhagen E.: *Biochem. J.* 32, 714, 1938. — 56. Streuter M. A.: *Surgery* 34, 28, 1953. — 57. Svedberg T., Pedersen K. O.: „The Ultracentrifuge“, Clarendon Press, Oxford, 1940. — 58. Tiselius A.: *Trans. Faraday Soc.* 33, 524, 1937. — 59. Wilson A., Calbert R. J., Geoghegan H.: *J. Clin. Invest.* 31, 815, 1952. — 60. Wunderly Ch.: „Principles and Applications of Paper Electrophoresis“, Elsevier, Amsterdam, 1961.

3

Влияние травмы на организм

Проблему влияния травмы на обмен веществ стали изучать совсем недавно. Впервые в 1893 году Malcolm обратил внимание на то, что при посттравматических состояниях увеличивается количество выделяемой мочевины. В 1914 году Сэннон установил, что под влиянием каких-то усиленных раздражителей увеличивается количество выделяемого адреналина. Автор считал, что эта взаимосвязь может являться причиной возникновения различных метаболических расстройств. Cuthberson в 1929—1932 годах установил, что при посттравматических состояниях появляется отрицательный азотный баланс. Эти взгляды в дальнейшем разработал Selye, который (1947) показал, что существует взаимозависимость этих изменений от расстройств в гормональной системе. Selye считает, что наступающие в результате травмы метаболические расстройства являются результатом гиперфункции коры надпочечников (так называемая „тревожная реакция“). Исследования Selye и его учеников оказали громадное влияние на формирование врачебной мысли за последнее десятилетие и на слишком одностороннее рассмотрение этой сложной проблемы. Следует подчеркнуть большое значение исследовательских работ в этой области, которые проводились в различных странах во время второй мировой войны и в послевоенном периоде.

Организм почти одинаково реагирует на все виды травматических раздражителей, за исключением ионизирующего излучения. Поэтому можно рассматривать все посттравматические метаболические расстройства организма вместе, не индивидуализируя их. Степень этих расстройств зависит не только от силы раздражителя, но и состояния организма в момент начала его действия. Одна реакция происходит у молодого организма и совершенно иная у старого, истощенного, у лиц, у которых отмечается нарушение водного и гормонального равновесия. Разница в этих реакциях имеет, однако, количественное, но не качественное значение (1, 16, 17, 87).

Все изменения в области обмена веществ, которые происходят в организме после травмы можно разделить на четыре периода.

Первый период продолжается около 5 дней, в это время метаболические изменения происходят главным образом, благодаря гиперфункции коркового и мозгового слоя надпочечников. Этот период отличается преобладанием катаболических процессов.

Во втором периоде, продолжающемся от 5-го до 7 дня, функция надпочечников нормализуется, и организм вступает в третий и четвертый

периоды (продолжающиеся несколько дней), когда начинают преобладать анаболические факторы.

Стало быть, все метаболические изменения, которые происходят в организме в результате травмы, имеют определенный цикл. Известно также, что нарастание вышеупомянутых изменений является прямо пропорциональным силе действующего раздражителя. Однако, когда травма является более мощной и организм отвечает не нормальной реакцией, на первый план выделяются не расстройства обмена веществ, а расстройства кровообращения. Происходит резкое уменьшение количества циркулирующей крови и падение кровяного давления. Появляется аноксия организма.

Врачам уже давно известно состояние, которое появляется у некоторых людей сразу же после травмы и которое заканчивалось у многих из них смертью. Клинически это состояние характеризуется бледностью кожных покровов, иногда двигательным беспокойством или наоборот прострацией, пульс становится малым, но ускоренным, кожа покрывается потом. Больные не предъявляют никаких жалоб, они ощущают мучительную жажду. Англо-саксонские врачи это состояние назвали *shock* и этот термин привился в медицинской литературе. Шок очень часто кончался смертью больного и поэтому эта проблема не снималась с порядка дня научно-исследовательских работ в этой области. Исследования Сэннон и его учеников во время первой мировой войны являлись первыми шагами на пути изучения этой проблемы.

Уже тогда было установлено, что во время шока наступают серьезные метаболические расстройства, которые рассматривались как результат влияния ближе неизвестных „токсических факторов“.

Обращалось внимание на адреналин и предполагалось, что увеличенный уровень последнего в крови является одной из причин шока.

В те времена ученые еще не умели различить компенсаторных явлений, которые наступают при шоке. Исследования крови проводились у солдат, привезенных с полей сражений спустя много часов после ранений. Эти раненные в большинстве своем оказывались обескровленными, а кровь для исследования бралась из кожных сосудов. Поэтому у большинства раненных кровь оказывалась сгущенной и в связи с этим ошибочно считали, что состояние шока неразрывно связано со сгущением крови.

Период первой мировой войны и последующие годы можно назвать периодом токсических теорий в области исследований шоковых процессов. В 1931 году *Blalock* впервые доказал, что в основе многих изменений, которые происходят в организме под влиянием шока, являются уменьшенные количества циркулирующей крови (олиговолемия). Это открытие явилось началом новой эпохи в области исследований шокового состояния — начался период олиговолемии.

Этот период отличался громадным прогрессом в области борьбы с шоком. Было установлено, что компенсация потерянного количества циркулирующей крови являлась наиболее эффективным методом борьбы с шоком. Началась эпоха массивных переливаний крови и плазмы.

Благодаря успехам борьбы с шоком быстро стала развиваться грудная хирургия. В период второй мировой войны количество смертельных исходов, вызванных шоком, резко уменьшилось. Создаются кровозаменяющие жидкости. Но несмотря на заметный прогресс, благодаря компенсации уменьшенного количества циркулирующей в организме крови, отмечались случаи, когда не удавалось выводить больных из шокового состояния. Это состояние было названо необратимым шоком.

Многие исследователи обратили внимание на ряд „токсинов“ в крови, которые способствовали тому, что реакция организма на переливание крови

оставалась патологической. Такими факторами должны быть, например, адениловая кислота, накопление калия во внеклеточном пространстве, ферритин, микробы и их токсины и т.д.

После второй мировой войны начинается новый период исследования проблемы шока. Этот период следует назвать периодом олиговодемии и токсических факторов (11, 10, 13, 32).

По сути дела то, что происходит в организме во время шока, отражает состояние диспропорции, которое выявляется между емкостью сосудистого ложа и количеством циркулирующей крови. У большинства больных эта диспропорция возникает в результате расширения сосудистого ложа. По мере того, как в организме нарастают явления аноксии, вызванной уменьшенным количеством циркулирующей крови, выявляется новый фактор — токсический, который у определенных лиц может вызвать необратимое шоковое состояние.

Таким образом организм может ответить на травму двойко:

1. Типичным циклом перемен в обмене веществ с преобладанием в первом периоде катаболических, а в последующих периодах — анаболических.

2. Шокowym симптомокомплексом.

Первый комплекс реакции является „классическим“ и имеет место в громадном большинстве случаев. При этом доминируют метаболические изменения, а расстройства со стороны системы кровообращения являются незначительными и вторичными. Шоковый же симптомокомплекс является ответной реакцией на чрезмерно сильный раздражитель, и в этом случае на первый план выступают расстройства системы кровообращения и аноксия тканей. Наступившие изменения в процессе обмена веществ преимущественно являются уже результатом этого факта.

Стало быть, чтобы получить полное представление о реакциях организма на травму, следует познакомиться не только с классическим синдромом метаболических изменений, но и с шоковым симптомокомплексом. Расстройства обмена веществ проявляются типично в первые дни после травмы, и этот период следует особенно подробно рассмотреть..

РАССТРОЙСТВА ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ ПОСЛЕ ТРАВМЫ

Совокупность изменений, происходящих в процессе обмена веществ, какие наступают после травмы (величина последней адекватна такому хирургическому вмешательству, каким является резекция желудка) и которые не приводят к серьезным расстройствам кровообращения и аноксии тканей, можно разделить на четыре основные фазы.

1. Первая фаза — адренергически-кортикоидная, начинающаяся с момента нанесения травмы и продолжающаяся примерно до 5-го дня.

Отличается преобладанием деструктивных процессов над синтетическими. Появляется гиперфункция многих желез внутренней секреции, в особенности коркового и мозгового слоев надпочечников, появляется отрицательный азотный баланс. Клеточная масса и жир подвергаются распаду. Эта фаза является наиболее важной с точки зрения дальнейшей судьбы больного.

2. Вторая фаза. Гиперфункция многих желез внутренней секреции выравнивается. В значительной степени уменьшается гиперфункция надпочечников. Наступает равновесие между процессами синтеза и распада. Это равно-

весие продолжается примерно 2—3 дня, т.е. от 5 до 7—8 дня от момента нанесения травмы.

3. Третья фаза отличается преобладанием анаболических процессов. В этой фазе усиливается деятельность андрогенов. Азотный баланс делается положительным, задерживается в организме калий. Наступает реконструкция клеточной массы. Этот период начинается на 8-й день после травмы и продолжается в течение ряда последующих дней.

Без четкой границы наступает четвертая фаза, когда происходит не только реконструкция клеточной массы, но и усиливается накопление жира (7, 40, 56, 57, 58, 73).

Если во время указанных изменений присоединяется дополнительный вредный фактор, каким, например, может быть вторичная травма или инфекция, весь «классический» цикл подвергается расстройству. Продолжительность первой фазы может заметно протянуться, что часто приводит к истощению организма.

ЖЕЛЕЗЫ ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ

Гипофиз. Травма вызывает раздражение центров, находящихся на дне III желудочка. Это раздражение идет как по нервным, так и по гуморальным путям (адреналин и продукты распада клеток). Отсюда происходит раздражение передней доли гипофиза и в результате — усиленное выделение АСТГ. Он вызывает усиленную продукцию гормонов коркового вещества надпочечников и прежде всего 17-гидроксицортикостероидов. Некоторые авторы считают, что в этот период усиливается также продукция тиреотропного гормона гипофиза. В задней доли гипофиза сразу же после нанесения травмы усиливается выделение антидиуретического гормона. Этот гормон является октапептидом и действует на дистальную часть почечных канальцев, где вызывает усиленное обратное всасывание воды, влияя при этом на обратное всасывание натрия. В нормальных условиях фактором, усиливающим продукцию натрия, является увеличение осмотического давления во внеклеточной жидкости. До сих пор не установлено, как происходит этот процесс в посттравматических состояниях (37, 43, 45, 80, 81, 86).

Надпочечники. Мозговое вещество. В посттравматических состояниях увеличивается выделение катехоловых аминов, адреналина и норадреналина. По всей вероятности адреналин продуцируется исключительно в мозговом веществе надпочечников, а норадреналин синтезируется главным образом в периферической симпатической нервной системе. В нормальных условиях уровень адреналина в крови составляет 0—1,5 микрограмма на 1 л плазмы, норадреналина — 1,5—5,0. После травмы или при психическом возбуждении уровень этих факторов соответственно увеличивается до 5,0 или 25,0 микрограммов. Исследования содержания катехоловых аминов в крови, взятой из надпочечной вены, показывают, что уровень этих аминов увеличивается сразу же после нанесения травмы. В моче (в течение первых 48 часов после травмы) увеличивается количество выделяемых катехоловых аминов. Эти показатели больше выражены у мужчин, чем у женщин. Увеличение уровня этих соединений в крови вызывает классическую клиническую картину: учащенный пульс, спазм кровеносных сосудов (бледность кожных покровов), потливость. Спазм кровеносных сосудов вызывает увеличение диастолического давления. Адреналин вызывает образование в печени из гликогена глюкозы, что способствует посттравматической гипергликемии. При этом снижается в крови уровень альфа-аминокислот. По всей вероятности,

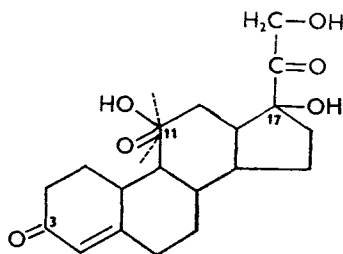
раздражается передняя доля мозгового вещества гипофиза и этим путем через АСТН влияет на секрецию коркового вещества надпочечников (32, 43, 58, 83).

Корковое вещество. Изменения, которые происходят под влиянием травмы в процессе секреции гормонов коркового вещества надпочечников, являются очень сложными, и чтобы их легче объяснить, необходимо напомнить состав этих гормонов и их функцию.

Корковое вещество надпочечников продуцирует целый ряд гормонов, из которых до сих пор изучились более 30. Большинство этих гормонов, по-видимому, не имеют существенного практического значения. Гормоны коркового вещества надпочечников, которые играют более серьезную роль, можно поделить на три группы:

1. 17-гидрооксикортикостероиды (17-ОН-KS).
2. 17-дезоксикортикостероиды (17-дезоксид-KS).
3. Половые гормоны.

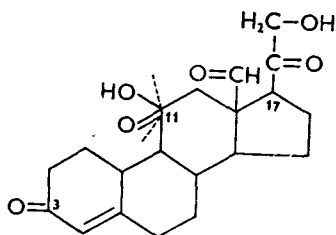
Фракция 17-ОН-KS отличается наличием большой группы гидрата окиси при углероде 17, а три наиболее важные гормоны этой группы отличаются между собой только различной расстановкой углерода 11. В этой группе гормонов наибольшее биологическое значение имеет гидрокортизон.



- 1) кортизон = 17-гидрокси-11-дегидрокортикостерон
- 2) кортизол = гидрокортизон (17-гидрооксикортикостерон)
- 3) соединение S = 17-гидрокси- 11-дезоксикортикостерон.

Это соединение играет очень важную роль в электролитном хозяйстве организма.

Фракция 17-дезоксид-KS отличается от предыдущей тем, что при углероде 17 нет группы гидрата окиси. И в этой фракции имеются три возможные положения углерода 11. Биологическое значение имеет соединение, которое при углероде 11 содержит группу гидрата окиси — кортикостерон.



- 1) соединение А = альдостерон = альдегидная группа при углероде 18 кортикостерона;
- 2) кортикостерон;
- 3) ДОС (дезоксикортикостерон) не содержит группы ОН при углероде 11.

Несколько меньшее значение имеет соединение, которое при углероде 11 не содержит группы ни гидрата окиси, ни кетонной связи. Это будет

дезоксикортикостерон (DOC), ацетат его называется DOCA. К этой фракции относится также альдостерон, который отличается от DOC только тем, что при углеводе в положении 18 содержит альдегидную группу вместо метиловой.

Распределение наиболее важных гормонов коркового вещества надпочечников можно себе представить следующим образом: 17-ОН-KS — гидрокортизон, кортизон и соединения S. Все эти соединения отличаются противовоспалительным действием, суть которого сводится прежде всего в уменьшенной проницаемости капиллярных сосудов, в активизации процессов всасывания и фагоцитозу. Поэтому эти гормоны применяются местно как противовоспалительный и противошоковый факторы при тяжелых аллергических состояниях, при которых преобладает общая увеличенная проницаемость капиллярных сосудов. Эти соединения вызывают также усиленный распад белков и способствуют образованию сахаров из аминокислот (глюкокетогенез). Они вызывают также распад лимфоцитов и плазматических клеток. Высвобождаются при этом гамма-глобулины и продукты распада нуклеопротеидов. Эти гормоны способствуют исчезновению из кровотока эозинофилов. Увеличение содержания 17-ОН-KS вызывает уменьшение количества эозинофилов и наоборот. Следует однако подчеркнуть, что постоянно высокий или низкий уровень 17-ОН-KS не должен связываться с постоянным высоким или низким уровнем эозинофилов (в нормальных условиях количество эозинофилов составляет 100—300 в мм³). Все эти гормоны зависят от АСТН, следовательно, раздражение передней доли гипофиза вызывает усиленное выделение их в кровоток и, наоборот, применение этих препаратов тормозит выделение АСТН.

Синтетическим путем получено соединение гидрокортизона с двойной связью между углеводами 1 и 2. Это соединение называется преднисолоном и оказывает в 10—20 раз более сильное противовоспалительное действие, чем гидрокортизон.

В группе 17-дезоксид-КС — биологическое значение имеет альдостерон, кортикостерон и дезоксикортикостерон (DOC). Наиболее существенное значение имеет альдостерон. Он вызывает задержку в организме натрия путем увеличения реабсорбции его в дистальной части почечных канальцев и в петлях Генле с последующим усиленным выделением иона калия (обмен иона натрия на ион калия и ион углевода). В этом отношении действие альдостерона является в 10 раз сильнее, чем DOC. Выделение этого гормона не зависит от АСТН. У людей и животных, лишенных гипофиза, обнаружен альдостерон в достаточном количестве. Уменьшенное количество натрия во внеклеточном пространстве является фактором, усиливающим продукцию и активность альдостерона. С усиленной активностью альдостерона встретиться можно у больных, у которых имеется: а) уменьшенное количество циркулирующей крови; б) задержка в доставке натрия или потеря последнего (в особенности внепочечная); в) задержка и выделение натрия в определенных областях организма. Поскольку на продукцию АДН влияют изменения в осмотическом давлении внеклеточного пространства, постольку на процесс выделения альдостерона влияет уменьшенное количество общего натрия.

В послетравматических состояниях наибольшую активность среди гормонов надпочечников проявляют гидрокортизон и альдостерон. Резко увеличивается в крови уровень 17-ОН-KS и иногда доходит до 50—100 гамма %. Наивысший уровень гидрокортизон достигает в среднем около 6 часов после травмы (нормальный уровень 17-ОН-KS в крови составляет около 10 гамма %).

Проведенные в последнее время исследования доказали, что в послетравматических состояниях гидрокортизон может разлагаться не только в печени,

но и в других тканях. Одновременно замечено, что в этот период появляются в крови патологические продукты распада кортизола. Это является доказательством того, что в послетравматических состояниях происходят расстройства метаболизма.

Уровень 17-дезоксигКС в крови поднимается незначительно и несмотря на усиленную активность альдостерона, увеличение его уровня не идет пропорционально с результатами биологической реакции.

Выделение половых гормонов в корковом веществе надпочечников зависит от АСТН, стало быть эта фракция по всей вероятности увеличивается. С другой стороны, сразу же после травмы наступает функциональная депрессия яичек и поэтому у мужчин общее количество 17-кетостероидов, удаляемых с мочой в этот период, уменьшается (10, 17, 36, 38, 42, 53, 62, 66, 77).

Щитовидная железа. Установлено, что в послетравматических состояниях потребность организма в кислороде значительно увеличивается; это связано с усиленным распадом белков и жиров, ибо запасы углеводов в организме являются относительно небольшими и они расходуются сразу же в первые часы после травмы (весь запас углеводов составляет около 600 г). Эти наблюдения дают основание предполагать, что имеется дело с усиленной активностью щитовидной железы. Проведенные в этом направлении исследования (при помощи радиоактивного J^{131}) не подтвердили гипотезы о гиперфункции этой железы. Следует учесть, что увеличенное количество циркулирующего гидрокортизона вызывает изменения в функции щитовидной железы:

- 1) уменьшается поглощение йода;
- 2) уменьшается синтез тироксина;
- 3) уменьшается уровень йода, связанного с белком;
- 4) периферический распад тироксина не меняется.

Однако наблюдались случаи, что при послетравматических состояниях усиливается периферический распад тироксина в тканях. Это указывает на то, что функция щитовидной железы после травмы меняется и является иной, чем следовало бы ожидать в результате гиперфункции гормонов коры надпочечников. Эта проблема до сих пор изучается многими исследователями (5, 13, 24, 31, 65).

Гонады. Проведенные исследования в области функции гонад при послетравматических состояниях указывают на то, что в первоначальных фазах (1 и 2) происходит торможение их деятельности. Так, схематически выглядят расстройства гормональной функции, с которыми приходится иметь дело при послетравматических состояниях. Эти расстройства являются основной причиной всех тех изменений, которые происходят в процессе обмена веществ у людей, подвергшихся травме (27, 43, 75, 83). Есть, однако, предположения, что здесь могут играть роль соединения неизвестной структуры. Эти соединения „высвобождаются“ из травмированных тканей. Имеется много наблюдений о том, что усиление метаболических изменений не всегда пропорционально количеству циркулирующих гормонов. Переходим к рассмотрению обмена веществ в этом периоде.

ОБМЕН ВЕЩЕСТВ ПРИ ПОСЛЕТРАВМАТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Азотный обмен. В организме мужчины весом 70 кг имеется около 10 кг белка, что составляет 14% его веса. 7 кг белка находится в клетках, остальные 3 кг — во внеклеточном пространстве, стало быть, в элементах соединитель-

ной ткани, костях, белках плазмы и т.д. В клеточной массе белок распределен таким образом, что около 6 кг имеется в мышцах и лишь только 1 кг — в остальных органах (в печени, пищеварительном тракте, почках и т.д.).

В 6,25 г белка имеется 1 г азота, стало быть, в клеточной массе у мужчины весом 70 кг находится около 1120 г азота. На основании экспериментальных данных и наблюдений у людей известно, что $\frac{1}{15}$ клеточной массы состоит из азота и что если перечислить средний вес клеточной массы у мужчины весом 70 кг, то азота в ней окажется около 28 кг (см. табл. I).

В течение суток около 300 г органического белка подвергается обмену. В нормальных условиях этот обмен резко усиливается в печени, почках и слизистой оболочке пищеварительного тракта. Относительно небольшой обмен происходит в мышечной ткани. Подобного рода „обмен“ белка требует больших энергетических расходов, которые, главным образом, идут за счет и так уменьшенного количества белков пищеварительного тракта.

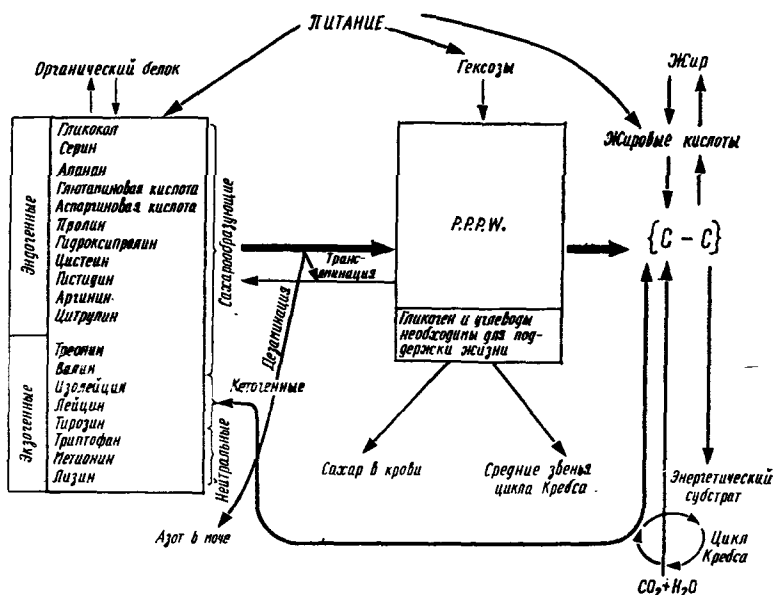


Рис. 26. Метаболические изменения в организме (символом С—С обозначено фрагменты бикарбоната) (схема М. Kinney)

В результате в организме постоянно имеется определенное количество аминокислот в клетках и во внеклеточном пространстве. Считается, что количество аминокислот равно 10—14 г, что является ничтожной частью общего количества белка. Наличие и содержание свободных аминокислот является фактором, влияющим на азотный баланс. Увеличенное количество аминокислот вызывает усиление деаминации, пониженное — тормозит белковый обмен. В печеночных клетках имеется значительно больше аминокислот, чем во внеклеточном пространстве; и эти соединения могут переходить, несмотря на разницу давления, в другие клетки.

Аминокислоты могут:

- 1) инкорпорироваться в новые белки;
- 2) дезаминироваться;
- 3) удаляться с мочой в неизменном виде;
- 4) связываться с другими небелковыми соединениями.

В громадном большинстве случаев аминокислоты подвергаются метаболическим изменениям (инкорпорации и дезаминированию). Однако синтез новых белков связан с целым рядом условий, которые могут быть вкратце сведены к нижеследующим:

1) необходимо наличие соответствующего субстрата, т.е. должны быть наличие эндогенные и экзогенные аминокислоты;

2) необходимо наличие ряда таких соединений, как рибонуклеиновая кислота, обогащенная нуклеотидами и т.п.

В противоположность синтезу, распад белка происходит значительно проще, и поэтому в организме всегда имеется определенный „излишек“ свободных аминокислот, которые, однако, не могут быть депонированы. Стало быть, часть этих аминокислот должна подвергнуться дезаминации; показателем динамики этого процесса является количество выделяемого с мочой азота (в виде мочевины). В нормальных условиях организм теряет в течение суток 5—6 г азота. Это количество отражает тот суточный азотный обмен, который является необходимым для синтеза новых белков, стало быть, и для жизни человека. Восполнить этот обмен можно путем приема с пищей в течение суток около 40 г белка и таким путем человек может поддерживать в нормальных условиях азотный баланс. При увеличенном распаде белка количество получаемого для поддержания нормального баланса должно быть соответственно увеличено. Процессы дезаминации не являются исключительно результатом

„излишка“ аминокислот в организме, они могут наступать во время голодания, когда в результате недостатка углеводов создаются сахара из аминокислот (глюко-неогенез).

Из 20 аминокислот 9 следует считать экзогенными, т.е. такими, которые должны быть доставленными в организм извне, а 11 — эндогенными, т.е. такими, синтез которых может происходить в организме. Часть аминокислот может быть израсходована на строительство новых молекул белка, другая часть подвергается дезаминации. Судьба частиц аминокислот после их дезаминации неодинакова. Все эндогенные аминокислоты и часть экзогенных (треонин и валин) превращаются в строительный материал для углеводов. Из экзогенных аминокислот изолейцин, лейцин, аланин и тирозин становятся после дезаминации источником „двууглекислых“ фрагментов (соединений, к которым следует причислить уксусную кислоту, уксусный альдегид и которые составляют общую цепь обмена белков, углеводов и жиров). Нет еще достаточных данных, которые

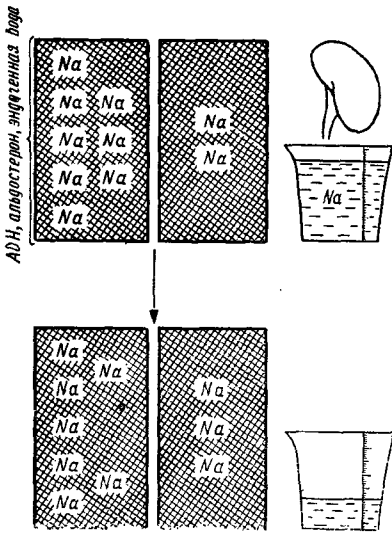


Рис. 27. Задержка натрия в организме после травмы, расширение внеклеточного пространства (эндогенная вода) в результате снижения концентрации натрия в плазме

расшифровали бы проблему участия в метаболизме жиров и сахаров (47) таких аминокислот, как триптофан, метионин и лизин (рис. 27).

После травмы увеличивается количество выделяемого с мочой азота, при неизменном количестве его, выделяемом с калом. Взрослый человек в среднем получает в сутки около 70—100 г белка, т.е. около 11—15 г азота. С калом человек удаляет 1—2 г, а остальную часть (10—14 г) с мочой. После травмы количество удаляемого азота с мочой может увеличиться до 50 г в сутки,

главным образом, в виде мочевины. Отрицательный азотный баланс может достигнуть максимальных показателей на 6-й день после травмы. Увеличение удаляемого с мочой азота выявляется при количестве мочи минимум 0,5 мл/мин.

Количество выделенного под влиянием травмы азота увеличивается по мере увеличения объема как самой травмы, так и сопутствующих ей явлений. Одновременно увеличивается потребность организма в кислороде. Ряд исследований подтвердили факт взаимозависимости количества удаляемого из организма азота и увеличения расходуемой энергии. Распад белка происходит в первую очередь за счет „подвижного белка“, а затем за счет белков, содержащихся в клетках. По сравнению с нормальными условиями после травмы происходят некоторые радикальные изменения в характере распада белков. В условиях покоя громадное большинство обменных процессов происходит в клетках печени, почек, слизистой оболочки пищеварительного тракта, после травмы происходит значительная активизация обменных процессов белков, содержащихся в мышечной клетке. Это было доказано экспериментальными исследованиями. У здоровых животных инкорпорация N^{15} , вводимого $per os$ в виде меченого гликокола, проявляется слабее всего на коже и в мышечных белках, сильнее всего в печени, пищеварительном тракте и белках плазмы. У животных, которые подвергались каким-либо травмам, установлена наибольшая потеря белка в мышечной ткани и значительно меньшая — в печени. Поэтому, если после травмы отмечается атрофия клеточной массы, то это прежде всего происходит в мышечной ткани.

На основании количества выделенного азота можно приблизительно рассчитать те изменения, которые произошли в клеточной массе. Так, если после незначительной травмы человек в течение первых 5 дней теряет около 60 г азота, то уже на основании этих данных можно приблизительно определить те изменения, которые произошли в организме. 60 г азота равны 375 г белка, что в свою очередь говорит о потере около 1,5 кг клеточной массы (главным образом, мышц) (табл. I).

Таблица I

Клеточная масса содержит около 70% органического белка

$\frac{1}{4}$ клеточной массы состоит из белка (25%)

$\frac{1}{25}$ клеточной массы состоит из азота (1 г азота соответствует 6,25 г белка)

Мужчина весом 70 кг содержит около 7 кг белка в клеточной массе, что примерно соответствует около 28 кг клеточной массы.

В случае отрицательного азотного баланса после травмы (в пределах 15 г азота в сутки) потеря клеточной массы составит:

$$15 \times 6,25 = 93,7 \text{ г белка}$$

$$93,7 \text{ г белка} \times 4 = 375 \text{ г клеточной массы}$$

В посттравматических состояниях усиливаются не только процессы катаболизма белков, но и синтез последних. Поскольку, однако, синтез белков требует определенных условий, о которых речь была выше и которые не могут быть полностью обеспечены в посттравматических состояниях, постольку понятным становится преобладание катаболизма. Вообще, это явление выступает только у хорошо упитанных людей, у людей же истощенных, подвергшихся травмам, не отмечается ясно выраженный отрицательный азотный баланс.

Пытались уменьшить отрицательный азотный баланс путем дачи большим белков $per os$ или внутривенно. На основании тех данных, которые имеются по вопросам белкового хозяйства, этот метод компенсации белков может увеличить только поглощение кислорода организмом, усилить обмен энергии и увеличить количество азота, выделяемого с мочой. Следовательно, введение

большим белков сразу после травмы является бесцельным. У истощенных же людей можно применять белковую терапию, поскольку у них имеет место уменьшенное количество аминокислот в организме, а уровень последних решает вопрос о величине и направлении азотного баланса (1, 6, 8, 9, 11, 15, 16, 47, 51, 70, 71, 76).

Активная или пассивная фиксация больного после нанесения ему травмы в равной мере влияет на отрицательный азотный баланс.

Проведенные исследования у здоровых людей, но обездвиженных в течение 6 недель выявили, что потеря азота у них за это время составляла 54 г, что соответствует 338 г белка (потеря кальция за этот период колебалась от 9 до 24 г, причем наступало одновременно увеличение удаления с мочой натрия, серы и фосфора).

В крови у травмированных больных временно увеличивается уровень внебелкового азота, главным образом, за счет мочевины, креатина и креатинина. В это время уровень аминокислот остается в пределах нормы и только в отдельных случаях увеличивается уровень лейцина и изолейцина. Такое состояние наступает, с одной стороны, в результате увеличенной продукции этих соединений и прежде всего мочевины, а с другой стороны, в результате уменьшенного диуреза (влияние АДН и уменьшенного кровотока через почки). Белки плазмы у травмированных больных имеют характерную картину: низкий уровень альбуминов при увеличенном содержимом α_1 - и α_2 -глобулина, а иногда также γ -глобулина. В моче этих больных увеличивается количество мочевины, креатинина, аминокислот и мочевой кислоты. При обширных повреждениях мышц в моче появляется увеличенное количество креатина пропорционально размерам травмы.

Выделение аммиака не подвергается большим колебаниям. Вместе с удалением азота пропорционально увеличивается в моче сера и фосфор. До последнего времени считалось, что распад белков после травмы зависит прежде всего от уровня 17-ОН-KS, а среди последних главным образом от гидрокортизона и что он прямо пропорционален увеличению уровня этого гормона в крови. За последнее время проведено ряд исследований, из которых следует, что у животных, лишенных надпочечников и жизнь которых поддерживается путем дачи минимальных доз кортикоидов, усиленный распад белка отмечается также после травмы. Об этом свидетельствует тот факт, что 17-ОН-KS не принимают непосредственного участия в этом обмене, они играют роль катализатора. Необходимо продолжить эти исследования. Однако эти наблюдения „ослабили“ несколько количественное значение гормонов коры надпочечников во всех обменных процессах после травмы (1, 11, 17, 18, 19, 39, 40, 44, 47, 48, 52, 57, 61, 62, 63, 70).

Углеводный обмен. В организме углеводы являются наиболее доступным источником энергии. Предполагается, что среди углеводов, содержащихся в пище, около 5% расходуется на синтез гликогена, 45% насыщены кислородом и являются источником энергии, 45% являются основой для синтеза жирowych кислот. Излишек углеводов откладывается в виде жиров. При травмах или во время голода часть углеводов расходуется на поддержку уровня глюкозы в крови, на синтез эндогенных аминокислот и на доставку „отдельных звеньев“ цикла Кребса.

С момента, когда поступление углеводов в организм будет ограничено или полностью задержано, необходимая для жизни энергия будет получаться из жиров, которые не могут быть окислены без участия некоторых продуктов распада углеводов. По всей вероятности речь идет об отдельных звеньях цикла Кребса. На основании клинических данных предполагается, что около 100 г углеводов в сутки вполне достаточно для нормального сжигания жиров. При

недостатке углеводов в организме спустя несколько часов (например, после травмы) происходит усиленный распад белков. Этот распад возможен, поскольку практически возможен синтез углеводов только из аминокислот. При посттравматических состояниях запасы гликогена обыкновенно истощаются в течение первых суток, конечно при наличии значительной травмы. Мобилизация гликогена происходит прежде всего под влиянием катехоламинов и поэтому, между прочим, в первую фазу травмы наблюдается избыток сахара в крови. Под влиянием усиленной активности гидрокортизона и близких к нему гормонов усиливается гликонеогенез. Мобилизация гликогена и гликонеогенеза поднимает уровень сахара в крови, но одновременно появляются признаки нарушения углеводного обмена. В крови повышается уровень пирувиноградной и молочной кислот. Сахарная кривая напоминает ту, которая встречается при пониженной выносливости к углеводам. Всю только что описанную картину часто называют вне­травматическим диабетом. Установлено, что уровень сахара в крови в первую фазу после травмы не соответствует уровню аминокислот. В более поздних фазах отмечается снижение уровня сахара в крови, так как исчерпались запасы гликогена, а тенденция к гликонеогенезу в это время ослабевает. Приведенные выше замечания обосновывают необходимость постоянного подвода углеводов травмированным больным (даже хорошо упитанным) (34, 43, 47, 56, 87).

Жировой обмен. Двууглекислые фрагменты, составляющие энергетический субстрат для цикла Кребса, происходят прежде всего из двух источников, а именно: из окисленных жирных кислот и из обмена продуктов распада углеводов (небольшие количества этих соединений могут возникать из отдельных экзогенных аминокислот). Они в основной своей части используются как энергетический источник или являются основой для синтеза жирных кислот. Незначительная часть этих фрагментов является источником синтеза стероидов и продукции других эндогенных соединений. Существенным является то, что двууглекислые фрагменты не могут быть основой для синтеза ни углеводов, ни аминокислот. Это явление объясняет тот факт, что во время голода или травмы углеводы могут практически возникать исключительно из аминокислот, несмотря на то, что жир составляет основной энергетический источник.

В посттравматических состояниях, осложненных инфекцией, происходит мобилизация жиров. Для сжигания последних необходимо, чтобы в организме имелось соответствующее количество углеводов, которые должны быть доставлены извне. До некоторой степени показателем этого состояния является лихемия в крови; кроме того, поднимается уровень холестерина и фосфолипидов. Сжигание жиров приводит к тому, что создается значительное количество эндогенной воды, лишенной электролитов. Эта вода, застревая в организме, вызывает снижение уровня натрия во внеклеточном пространстве. Потеря жиров при травмах средней степени может составлять 1,5—2 кг, что соответствует 13500 до 18000 кал. В течение 5—7 дней это составляет в среднем 2500—3000 кал. в сутки (47, 54, 56, 87).

Водный и электролитный обмен. В посттравматических состояниях происходит задержка воды в организме с одновременным расширением внеклеточного пространства. Уровень натрия в этом пространстве падает, несмотря на то, что в эти периоды отмечается тенденция к задержке этого иона в организме (альдостерон). Одновременно происходит усиленное выделение калия, а после переломов костей — усиленное выделение извести.

Задержка воды в организме происходит сразу же после травмы, и даже наркоз тормозит выделение мочи. Причиной является прежде всего усилен-

ное выделение антидиуретического гормона. Перенасыщение организма водой происходит во время усиленного окисления белков и жиров, когда высвобождается большое количество эндогенной воды. Расширение внеклеточного пространства обуславливается, с одной стороны, задержкой воды, а с другой, — задержкой натрия в организме. Часть натрия переходит в поврежденные ткани. Эндогенная вода содержит незначительное количество этого иона. Эти два фактора вызывают снижение уровня натрия во внеклеточном пространстве (несмотря на его задержку в организме).

После травмы значительно уменьшается выделение натрия с мочой. В это время количество натрия в моче может составлять всего лишь 1 мEq/сутки при 130 мEq/сутки в нормальных условиях. Хлористый ион ведет себя наподобие натриевого, но изменения значительно менее выражены. После травмы средней тяжести выделяется в сутки от 60 до 100 мEq калия, причем калиевое равновесие возвращается к норме раньше, чем азотное. В мышечной ткани на 1 г азота приходится около 3 мEq калия. При распаде клеток соотношение азота и калия в моче такое же, как и в мышечной ткани, т.е. на 1 г азота приходится около 3 мEq калия. Сразу же после травмы потеря калия будет большей, чем это соответствовало бы распаду мышечной ткани. Отсюда следует, что кроме распада тканей происходит в клетках замена части калия на натриевые и водородные ионы. Это явление может зависеть, с одной стороны, от задержки натрия в организме (альдостерон), а с другой стороны, от уменьшения энергетического расхода на поддержание нормального распределения Na и K между внеклеточным пространством и клетками (натриевый насос). Наиболее измененной оказывается мышечная ткань (4, 14, 20, 21, 22, 29, 35, 37, 40, 45, 64, 74, 80, 81, 84, 85).

Поглощение кислорода. Сразу же после травмы происходит усиленное поглощение кислорода, причем при этом не отмечается отчетливого увеличения функции щитовидной железы. При небольших травмах может сжигаться в сутки от 200 до 500 г жиров, что дает 1800—4500 кал. за 24 часа, в то время, когда распад белка, при котором выделяется 20 г азота, дает лишь 500 кал. в сутки. Увеличение поглощения азота в послетравматических состояниях часто идет пропорционально с увеличением выделения азота с мочой. Наиболее усиленное поглощение кислорода отмечено у больных с обширными ожогами кожи, а также при септических состояниях (воспаление брюшины). Заметное сжигание жиров после травм и при септических состояниях обеспечивает организм достаточным количеством калорий. До сих пор не выяснено, каким путем организм использует для своих нужд столь большие энергетические запасы (47, 50, 58, 65, 71).

Падение веса тела и истощение. После травмы происходит усиление энергетических процессов в организме и в результате увеличенное поглощение кислорода. С другой стороны, после хирургических вмешательств, как и после механических травм, больные резко ограничивают прием пищи. Иногда нет возможности доставить организму парентеральным путем питание. Сумма этих двух факторов — увеличение основного обмена веществ и уменьшение числа калорий — приводят к значительному падению веса больного. После тяжелых травм и тяжелых хирургических операций средняя потеря веса составляет в течение первых 8 дней 300—600 г в сутки. В тех случаях, когда к симптомокомплексу метаболических изменений после травмы присоединяется инфекция, дневная потеря веса больного может доходить до 1000 г. Это наивысшая суточная потеря веса больного (для мужчины в среднем возрасте и весом около 70 кг) без одновременной усиленной потери воды внепочечным путем. Если больной в течение суток теряет больше, чем 1000 г своего веса, то это является доказательством отрицательного водного баланса (рис. 28).

В состав обезжиренной массы тела входят белки и углеводы, которые являются источником энергии организма. На основании проведенных исследований известно, что белки и углеводы находятся в клетках вместе с определенным количеством воды. Соотношение постоянных частей к воде равно 1 : 3. На одну часть белков или углеводов падает 3 части воды и поэтому при сжигании 1 кг обезжиренной массы тела организм получает не 4000 кал., а лишь $\frac{1}{4}$ этого количества, т.е. 1000. При этом освобождается из клеток вода в количестве 750 мл, к ней следует добавить также воду, возникшую во время сжигания 250 г белков и углеводов. Это составит 135 мл. Стало быть, сжигание 1 кг обезжиренной массы тела доставит организму 1000 кал. и 885 мл

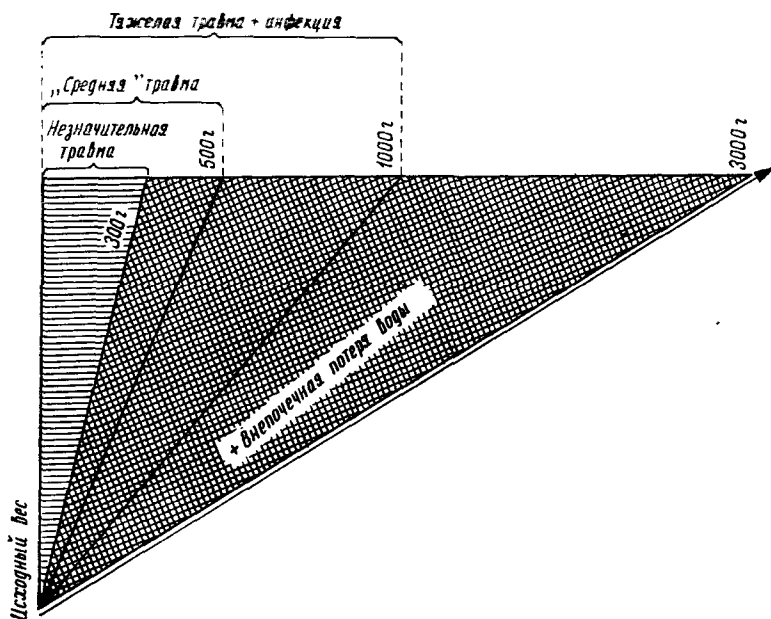


Рис. 28. Влияние травмы на организм АДН — антидиуретический гормон (потеря веса тела в граммах в течение 24 часов). Количество свыше 1 кг на 24 часа следует отнести к внеклеточной потере воды (M. Kinney)

воды. Один кг жира, который не содержит воды, дает организму после сжигания 9000 кал. и 1000 мл воды, возникшей во время этих процессов. В полстратравматических состояниях процессу сжигания могут подвергнуться как масса тела, так и жир. После нанесенной травмы очень важным является взаимосвязь между обезжиренной массой тела и жирами во время процесса сжигания. В течение первых 72 часов сжигается 80% обезжиренной массы тела и только в 20% жир. Эти количества соответствуют при потере 1 кг веса — около 2600 кал. В этот период исчезают в организме все запасы углеводов (исчезает гликоген печени) и по всей вероятности весь или большая часть „подвижного белка“ (рис. 29).

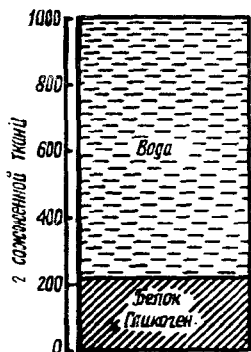
Потеря веса тела может быть меньшей, чем это следует из фактической потери клеточной массы. Отсюда следует, что одновременно существует тенденция к задержке воды, в особенности во внеклеточном пространстве, которая может завуалировать те фактические изменения, которые происходят в клеточной массе (АЛЬДОСТЕРОН, АДН).

На 4-е сутки после травмы обмен веществ в организме начинает подвергаться некоторым изменениям. Обезжиренная масса тела и жир подвергаются одно-

временному сжиганию (т.е. по половине одного и другого элемента). Это дает около 5000 кал. на потерянный 1 кг веса тела (рис. 30, 31, 32). Так происходит развитие и течение энергетического процесса в посттравматических состояниях. Усиление этого процесса зависит от ряда факторов:

- 1) от состояния больного в момент нанесения ему травмы;
- 2) от силы вредного фактора;
- 3) от характера лечебных мероприятий после травмы;
- 4) от наличия или отсутствия инфекции.

Если речь идет о состоянии питания, то от последнего зависит характер распада белка. У истощенных людей под влиянием вредных импульсов почти незаметны энергетические процессы. Считается, что у человека с нормальным питанием размер энергетических процессов после травмы будет пропорциона-



Обезжиренная масса тела = 1 кг
1000 кал.

+
750 мл освобожденной из ткани воды
135 мл воды, возникшей в результате
окислительных процессов

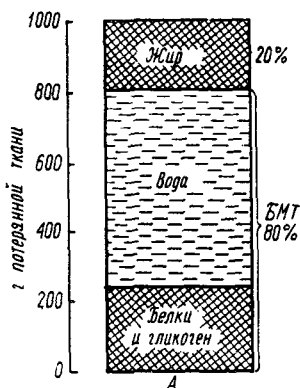
885 мл воды



Жир = 1 кг
9000 кал.

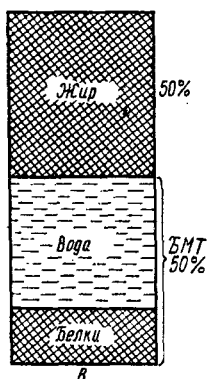
+
1090 мл воды, возникшей в результате
окислительных процессов

Рис. 29. Количество полученных калорий при сжигании 1 кг обезжиренной массы тела и 1 кг жира (М. Kinney)



А Первый период после травмы
БМТ = 800 кал.
Жир = 1800 кал.

Всего = 2600 кал.



В Вторая фаза после травмы, инфекция, истощение
БМТ = 500 кал.
Жир = 4500 кал.

Всего = 5000 кал.

Рис. 30. Энергетические источники организма в первой и второй фазах травмы

ден к тяжести последней. Если правильно вести больного в послетравматический период, то можно в какой-то степени, но не полностью повлиять на отрицательный азотный баланс.

Очень важным является инфекционный фактор, под влиянием которого может у больного развиться септический процесс.

Септическое состояние, которому часто сопутствует подъем температуры тела, вызывает заметно усиленный процесс сжигания в организме. Подъем температуры тела на 1° вызывает увеличение на 10% основного обмена веществ. Благодаря септическому состоянию (например, перитонит, странгуляционная непроходимость кишок) больные быстро истощаются. Генерализация инфекции неоднократно приводит больного к крайнему и необратимому истощению (47, 56, 57, 58).

Витамины. У травмированных больных снижается в крови уровень витамина С и увеличивается выделение его с мочой. В начальных фазах уменьшается выделение с мочой рибофлавина, в более поздних, наоборот, увеличивается его выделение (50, 55, 56).

Центральная нервная система. Психические расстройства, которые могут появляться в послетравматических состояниях, могут зависеть от аноксии мозга, возникающей в результате уменьшения циркулирующей крови и электролитных изменений в соотношении электролитов, которые сопутствуют послетравматическим состояниям. Степень сознания и ориентировки больного при этом зависит не столько от боли, сколько от страха, который ощущает человек перед своей дальнейшей судьбой. Однако, в общем в послетравматических состояниях не наблюдаются отчетливые изменения в нервной системе (56, 87).

Печень. После травмы может наступит „повреждение“ печени. Произведенные в послетравматических состояниях печеночные пробы выявили длительную задержку бромсульфофалейна и положительную реакцию агглютинации. Тимоловая проба остается без изменений. При пробе с бромсульфофтальеном может играть определенную роль ретикуло-эндотелиальная система, нормальная функция которой необходима для очистки крови от этого соединения. Таким тормозящим фактором в послетравматических состояниях может быть гемоглобин или миоглобин.

Положительная агглютинация указывает не столько на повреждение печени, сколько на те изменения, которые наступили в нормальных соотношениях (альбумин и глобулин) в белках плазмы. Известно, что в послетравматических состояниях уменьшается количество альбумина, с чем связана положительная реакция агглютинации. Положительная тимоловая проба зависит от высокого уровня глобулина в сыворотке. Непосредственно после травмы отмечается увеличение глобулина, в особенности α -глобулина, но часто они не достигают высокого уровня и поэтому тимоловая проба, как правило, нормальна. Отдельные авторы наблюдали после травм увеличенный уровень билирубина в крови, другие авторы этого не находили. При этих состояниях увеличенный уровень билирубина зависит прежде всего от изменения направления кровотока, от кровоизлияний и, наконец, от повреждения мышечных масс (миоглобин). Во всех случаях уровень билирубина не превышает 1,5 мг%.

Зависимость между наличием свободного гемоглобина в плазме и увеличенным уровнем билирубина отлично виден из следующего примера. У здорового человека, у которого уровень гемоглобина в сыворотке был равен около 100 мг%, уровень билирубина поднимается всего лишь на 0,2%. Если послетравматическое состояние сопровождается сепсисом, уровень билирубина может значительно повыситься. Почти при всех тяжелых травмах наблюдается понижение активности протромбина и увеличение уровня фибриногена. В це-

дом нет данных, свидетельствующих о серьезных повреждениях этого органа при травмах. Серьезное нарушение функции печени может затормозить не только процессы образования кортикоидов, но и процессы разложения гормонов, что в конечном итоге может привести к неправильному распределению их в организме (56, 57, 58, 69, 72, 82).

Пищеварительный тракт. Травма независимо от локализации вызывает уменьшение кишечной перистальтики; это особенно отчетливо видно при травме брюшной полости, когда развивается воспалительный процесс, уменьшается выделение пищеварительных соков, в особенности слюны. Сразу же после нанесения травмы уменьшается выделение желудочного сока, а спустя несколько часов может увеличиться секреция пепсина и соляной кислоты (действие 17-OH-KS). Травма может также быть причиной образования язв и их перфорации.

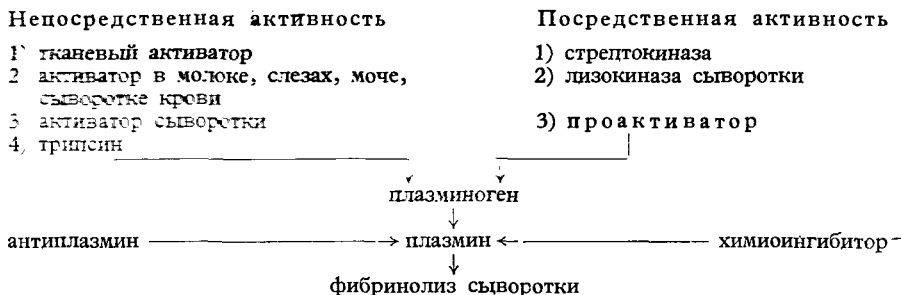
Почки. Сразу после травмы в почках происходит спазм кровеносных сосудов, продолжительность которого зависит от тяжести травмы и количества циркулирующей крови. В результате этого процесса может произойти уменьшение фильтрации клубочками и нарушение функции почечных канальцев. Если спазм почечных сосудов довольно сильный и долго длится, в результате недостаточного снабжения кислородом могут оказаться поврежденными клетки канальцев. После травмы антидиуретический гормон влияет на клетки дистальных канальцев, вызывая в них задержку воды. На этот же участок почечных канальцев, а также на петли Генле действует альдостерон, вызывая задержку натрия в организме и усиливая выделение калия. Стало быть, в посттравматических состояниях уменьшается количество выделяемой мочи, содержащей, однако, значительно большее количество калия (23, 56, 58).

Кровь. У травмированных уменьшается количество лимфоцитов и плазматических клеток, которые распадаются, а также количество циркулирующих эозинофилов. Распадающиеся плазматические клетки и лимфоциты высвобождают γ -глобулин и продукты распада нуклеопротеидов. Оба последние ингредиента попадают в организм. Неизвестна судьба исчезающих из крови эозинофилов. В крови снижается уровень протромбина. Снижается также уровень альбумина, увеличивается уровень α_1 - и α_2 -глобулина, фибриногена, иногда γ -глобулина. В посттравматических состояниях отмечаются следующие изменения в процессе свертываемости крови: сокращение времени свертывания, увеличение в крови почти в 2—3 раза количества кровяных пластинок и фибриногена. Снижается активность протромбина. Подъем уровня фибриногена в этот период связан с уменьшением протеолитической активности сыворотки крови. Это обстоятельство играет важную роль в хирургии и в особенности при переливании крови, поэтому следует на этом вопросе остановиться более подробно. Под влиянием травмы в крови поднимается уровень фибриногена, иногда даже на 300%. В организме протеолитический фермент разлагает фибриноген. Этот фермент циркулирует в крови в виде профермента плазминогена, химическая структура которого до сих пор не выяснена. Многие факторы могут активизировать плазминоген (некоторые соединения, находящиеся в крови, тканевые активаторы под влиянием трипсина, а также стрептокиназы). С другой стороны, в крови циркулирует антифермент — антиплазмин (синоним: антифибринолизин, антитриптаза), создающий равновесие между протеолитическими и антипротеолитическими факторами в сыворотке крови. Но известная протеолитическая активность сыворотки является необходимой для растворения излишка фибрина и некоторых продуктов белкового происхождения.

Под влиянием травмы увеличивается количество антиплазмينا в крови и снижаются ее протеолитические особенности. Важную роль в этом процессе

играет система АСТН — кора надпочечников. По всей вероятности, падение протеолитической активности сыворотки является причиной, но не единственной, подъема после травмы уровня фибриногена в крови. Это равновесие между протеолитической и антипротеолитической активностью сыворотки крови играет гораздо большую роль в патологии, чем это раньше предполагалось. Можно встретиться после хирургических вмешательств в особенности на легких и на матке, предстательной и поджелудочной железах, как и после массивных переливаний крови, с явлением внезапного увеличения протеолитической активности, с увеличением плазмينا и очень большой общей фибринолитической активностью. Все это вместе взятое, вызвано содержащимся в этих органах в больших количествах действенным активатором плазминогена. Такого рода общий фибринолиз является катастрофой. Это приводит во время хирургического вмешательства к профузному кровотечению. Произведенное в это время исследование содержания фибриногена выявляет резкое падение последнего. Если не создается сгусток крови, уровень фибриногена будет ниже 60 мг%. Как только обнаруживается фибринолиз, следует немедленно внутривенно ввести человеческий фибриноген, а при отсутствии последнего — набивную плазму, в 100 мл которой содержится от 200 до 400 мг фибриногена. Человеческий фибриноген является очень эффективным методом лечения этих состояний; существует, однако, опасность заноса инфекционной желтухи. В виде вспомогательного средства следует применять АСТН и препараты надпочечника, а также толуидин-блау.

Схема фибринолиза



Спустя несколько дней после травмы снижается уровень гемоглобина. До сих пор полностью не выяснена причина этого малокровия (уменьшение клеточной массы?). Кроме этого, в крови уменьшается уровень натрия, железа, аскорбиновой кислоты, уровень калия поднимается. Существует определенная склонность к снижению осмотического давления и сдвига реакции крови в сторону ацидоза (накопление молочной и пировиноградной кислот, кетокилот, сульфатов и фосфатов) (17, 18, 30, 32, 41, 43, 51, 61).

Морфологические изменения в клетках. Реакция клеток на различного рода травмы очень характерна. Происходит: а) увеличение клетки; б) помутнение цитоплазмы и появление в ней зернистости; в) увеличение клеточного ядра при уменьшенной способности его к окрашиванию; г) изменения в митохондрии. Все вышеперечисленные расстройства называются паренхиматозной дегенерацией (*trübe Schwellung, cloudy swelling*); они характеризуют: а) наиболее раннюю морфологическую картину повреждения клетки в наиболее мягкой форме; б) легко обратимые изменения; в) общие изменения различного рода травм.

На основании исследований, проведенных за последнее время, доказано, что увеличение клетки при паренхиматозной дегенерации не связано с на-

коплением в ней воды, а является результатом: а) изменений в митохондриях, которые нарастают вместе с увеличением бескислородного гликолиза и б) увеличения синтеза белка. Предполагается, что при вакуольной дегенерации происходит обратное явление, уменьшение в просвете клетки синтеза белка. В целом все метаболические изменения, с какими встречаются после травм, в значительной степени зависят от гормональных расстройств, которые появляются после травмы, а также от неизвестных еще гормонов, высвобождающихся на месте травмы. Определенную роль при этом играет неврогенный фактор. Степень реакции зависит от состояния организма, от возраста, пола, упитанности и функциональной способности органов.

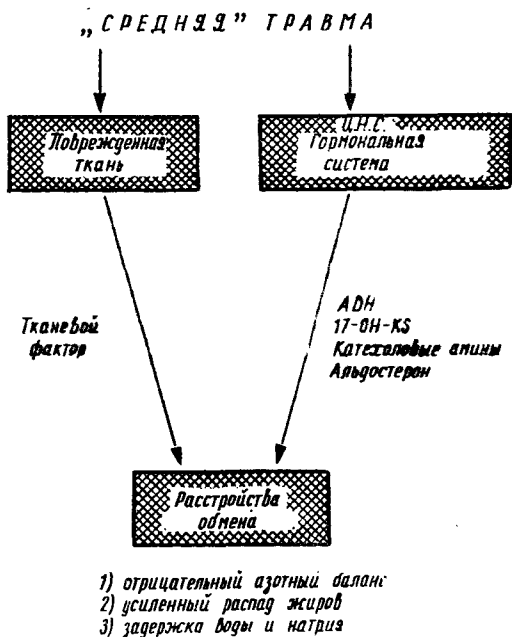


Рис. 31. „Средняя“ травма

Так представляются в общих чертах изменения, которые происходят в травмированном организме. Первая фаза этих изменений может быть схематически представлена следующими поэтапными явлениями:

- 1) отрицательный азотный баланс;
- 2) расстройства углеводного обмена (посттравматический диабет);
- 3) расстройства жирового обмена:
 - а) ускоренное сжигание жира;
 - б) липемия крови;
- 4) расстройство водного и электролитного обмена:
 - а) задержка воды в организме;
 - б) расширение внеклеточного пространства;
 - в) задержка натрия в организме при одновременном снижении его уровня во внеклеточной жидкости;
 - г) увеличенное выделение калия с мочой;
 - д) уменьшение выделения мочи;
- 5) увеличение поглощения кислорода;

- 6) увеличение уровня фибриногена и уменьшение активности протромбина, снижение альбумина и увеличение α_1 - и α_2 -глобулина;
- 7) уменьшение веса тела;
- 8) расстройства обмена некоторых витаминов;
- 9) морфологические изменения в клетках паренхиматозных органов типа паренхиматозной дегенерации (30, 37, 42, 43, 49, 58, 73, 87).

При посттравматических состояниях существенным является характер всех обменных и энергетических изменений и разработка на этой основе правильной тактики ведения больного.

В области водного и электролитного обмена следует не допускать в I фазе перенасыщения организма водой, когда последний находится под влиянием антидиуретического гормона и альдостерона и когда усиливается продукция эндогенной воды. Следует вводить соответствующее количество натриевых, калиевых и хлорных ионов, магния и фосфатных анионов. Выше подробно были изложены основные предпосылки этой тактики и нет необходимости вновь здесь все повторять. Следует, однако, помнить, что у некоторых больных можно встретиться со сниженным уровнем натрия. Учитывая это обстоятельство, по мере необходимости вводят больному концентрированный раствор хлористого натрия.

Недостача калия в посттравматических состояниях появляется в результате уменьшения его в клетках и увеличения его уровня во внеклеточном пространстве. Учитывая вышесказанное, необходима особая осторожность при применении этого иона (соответствующий диурез).

Как следует из изложенного, хирург, который ведет травматических больных, должен обращать особое внимание на качественные и количественные показатели энергетического баланса. Больного можно питать:

- 1) через рот;
- 2) путем интубации (желудочный зонд, гастростомия, еюностомия);
- 3) парентерально (внутривенно, подкожно).

Питание через рот является наиболее целесообразным, если, конечно, оно осуществимо. Больному следует давать высококалорийную пищу, с большим содержанием белка и витаминов. Следует следить за тем, чтобы около $\frac{1}{4}$ рациона были белкового происхождения. Врачи должны, конечно, при этом руководствоваться состоянием больного. Больные с обширными ожогами, а также септические больные (перитонит, странгуляционная непроходимость) нуждаются в высококалорийной пище. В первом периоде после травмы, когда отрицательный азотный баланс является наиболее интенсивным, подвоз белка хорошо упитанным лицам не меняет направления баланса, а только усиливает обмен веществ. В течение этой фазы следует вводить больше углеводов. Истощенным больным следует давать пищу с высоким содержанием белков. Таковую диету начинают применять с 4—5 дня после травмы, т.е. тогда, когда увеличение отрицательного азотного баланса уже приостановилось.

Питание через желудочный зонд, желудочные и кишечные фистулы требует специального состава пищи, который представлен в таблицах II и III.

Наиболее трудным является парентеральное питание. Принципиально невозможно удовлетворить калорийную потребность организма путем внутривенного введения углеводов и этилового алкоголя. Требовалось бы в таких случаях применять большие количества воды или концентрированных растворов, что отрицательно влияет на организм. Добавление этилового алкоголя в количестве 30—50 мл на 1000 мл 5—10% раствора глюкозы является хорошим средством (1 г алкоголя дает 7,1 калории). Можно для этой цели применять внутривенные введения заранее приготовленных растворов жира.

Таблица II

Жидкость для питания через желудочную фистулу

Составные части	№ 1 1000 мл $\frac{2}{3}$ кал. на 1 мл					№ 2 1000 мл 1 кал. на 1 мл					№ 3 1000 мл $1\frac{1}{3}$ кал. на 1 мл				
	к-во г	СНО г	белок г	жир г	кал.	к-во г	СНО г	белок г	жир г	кал.	к-во г	СНО г	белок г	жир г	кал.
Молоко в порошке	400	40	28	32	560	550	55	39	44	770	600	60	42	48	840
Вода	600					400					300				
Глюкоза	25	20			80	35	28			112	50	40		160	
Мякоть печени (или желток яйца)	30	2	6	1	41	30	2	6	1	41	30	2	6	1	41
Порошок из сборного молока						25	13	9		88	50	25	17		172
Сметана (19%)											50	2	2	10	106
Витамины, растворимые в воде	1,2					1,2					1,2				
Витамин С	250 мг					250 мг					250 мг				
ИТОГО:		62	34	33	619		98	54	45	1011		130	67	59	1319

Таблица III

Жидкость для питания через кишечную фистулу

Составные части	№ 1 1000 мл 700 кал.					№ 2 1000 мл 1000 кал.					№ 3 1000 мл 1129 кал.				
	к-во г	СНО г	белок г	жир г	кал.	к-во г	СНО г	белок г	жир г	кал.	к-во г	СНО г	белок г	жир г	кал.
Молоко в порошке	500	50	35	40	700	500	50	35	40	700	500	50	35	40	700
Вода	500					450					450				
Гидролизат крахмала						30	30			120	60	60		240	
Гидролизат белка						50		37		148	50		37	148	
Мякоть печени (или желток яйца)						30	2	6	1	41	30	2	6	1	41
Витамины, растворимые в воде	1,2					1,2					1,2				
Витамин С	250 мг					250 мг					250 мг				
ИТОГО:		50	35	40	700		82	78	41	1009		112	78	41	1129

Классическим примером является Липомул I. и V. в следующем составе:

хлопковое масло	15 г
соевый фосфат	1,2 г
полимер полиноксэтилен	0,3 г
глюкоза	4,0 г
вода до	100 г

Такой раствор можно применять в количестве около 500 мл в сутки, что дает около 800 калорий. К сожалению, этот раствор может вызвать сразу же или в более позднем периоде ряд токсических реакций, характерных для перегрузки организма жирами (спячка, подъем температуры, тошноты). После введения этих растворов отмечено повреждение печени и сердечной мышцы и поэтому в большинстве лечебных учреждений этот метод не применяется.

В случае гипопротейнемии следует поднять уровень белков плазмы, что можно достичь путем введения последней или еще лучше путем введения альбуминов.

Выравнивание белкового обмена путем внутривенного введения белков, практически невозможно, так как введя 1000 мл плазмы, вводят больному всего лишь 60 г белка, перегружая значительно кровообращение и чрезмерно насыщая организм натрием.

Неэффективным оказалось применение аминокислот, так как при этом увеличивается уровень их в организме, стимулируя одновременно процессы дезаминации. В результате усиливается выделение азота с мочой. Введение такого рода растворов может быть оправдано и допустимо только в случаях резкого истощения (47, 56, 58). Существенным является дача травматическим больным в большом количестве витаминов, в особенности витаминов B и C (47, 56, 58).

ШОКОВЫЙ СИНДРОМ

При нормальной реакции организма на травму преобладают изменения в процессе обмена веществ, направление и величина которых была охарактеризована выше. При шоковом же синдроме на первый план выступают явления нарушения кровообращения с вытекающей отсюда аноксией тканей. Суть шока сводится к диспропорции между емкостью сосудистого ложа и количеством циркулирующей крови. В громадном большинстве случаев эта диспропорция вызвана уменьшением массы циркулирующей крови и только в отдельных случаях — расширением сосудистого ложа при сохранившемся количестве циркулирующей крови. Такое несоответствие между массой крови и емкостью сосудистого ложа вызывает серьезные гемодинамические расстройства, которые в свою очередь приводят к аноксии тканей.

Изменения, приводящие в организме к уменьшению количества циркулирующей крови с последующей аноксией тканей (шок):

Уменьшение количества циркулирующей крови в среднем на 25% (абсолютная олиговолемиа)	Расширение сосудистого ложа (относительная олиговолемиа)
--	---

↓
Диспропорция между емкостью сосудистого ложа и количеством циркулирующей крови

↓
Симптомы шока

В случае, когда уменьшение циркулирующей крови приводит к шоковому синдрому у ранее здорового человека, предполагается, что потеря крови составляет, по крайней мере, 25%. Внезапное уменьшение циркулирующей крови может быть вызвано тремя классическими причинами:

- 1) полной потерей крови (при кровотечении);
- 2) потерей плазмы (например, ожоги, синдром разможнения);
- 3) потеря воды и электролитов (например, холера).

Потеря крови является наиболее частой причиной шокового синдрома. На этой форме шока следует остановиться подробнее.

АБСОЛЮТНАЯ ОЛИГОВОЛЕМИЯ. КРОВОТЕЧЕНИЕ И ПОСЛЕДУЮЩИЙ ШОК

Наиболее частой причиной уменьшения циркулирующей крови является кровотечение и поэтому изучение изменений, происходящих в организме в результате потери крови, объясняют много симптомов шока и его осложнений (26, 37, 47, 51, 60, 64).

В среднем для женщин количество крови равно 6,5% веса тела или 65 мл/кг, для мужчин — 7% или 70 мл/кг.

Количество циркулирующей крови определяют чаще всего на основании: 1) количества циркулирующей плазмы; 2) соотношения емкости плазмы к массе кровяных телец (т.е. показателя гематокрита) в венозной крови.

Наиболее часто применяемыми методами для определения количества плазмы являются красящие методы, суть которых сводится к разведению известного количества красителя и высчитывания таким образом количества циркулирующей плазмы (лазурь ЭВАНСА или ГЕЙГЕ).

Количество циркулирующей плазмы можно определять при помощи других соединений, как например, при помощи белка, связанного с J^{131} . На основании количества циркулирующей плазмы и показателей гематокрита определяется количество циркулирующей крови по нижеследующей формуле:

$$\text{циркулирующая кровь} = \frac{\text{объем плазмы}}{100 - \text{гематокрит}} \times 100 \quad (1)$$

Можно также определить количество циркулирующей крови, зная объем массы кровяных телец и показатель гематокрита. Объем массы кровяных телец высчитывается при помощи радиоактивного хрома (Cr^{51}), иногда железа (Fe^{59}); расчет циркулирующей крови производится согласно нижеследующей формуле:

$$\text{циркулирующая кровь} = \frac{\text{объем массы кровяных телец}}{\text{гематокрит}} \times 100 \quad (2)$$

Основная ошибка всех этих методик заключается в том, что показатели гематокрита в венозной крови не соответствуют „среднему гематокриту“ во всем организме. Показатели гематокрита во всем организме немного ниже и равны около 90% показателей венозного гематокрита.

При расчетах количества циркулирующей крови, сделанных на основании циркулирующей плазмы и гематокрита, следует ввести поправку 0,915. Стало быть, количество циркулирующей крови будет примерно на 10% меньше, чем это получится при обычных расчетах, сделанных на основании формулы (1). Поскольку нет возможности высчитать гематокрит во всем организме иным методом, чем путем одновременного определения количества цирку-

лирующей плазмы и массы кровяных телец, постольку самым лучшим методом расчета количества циркулирующей крови является одновременный подсчет циркулирующей плазмы и массы кровяных телец (например, использование лазури ЭВАНСА и Cr^{51}).

Отсюда:

циркулирующая кровь = объем циркулирующей плазмы + объем кровяных телец (3)

Показатель гематокрита, рассчитанного в пробирке, зависит не только от правильного центрифугирования, но также и от осмотического давления крови. В нормальных условиях осмотическое давление плазмы равно 285—295 mOsm/l; когда эти цифры увеличиваются, наступает сжатие кровяных телец, что влияет на показатели. Ниже приводится пример, показывающий, как влияет уровень венозного гематокрита на расчет количества циркулирующей крови. Объем плазмы равен 2500 мл.

$$\text{объем крови} = \frac{2500}{100 - 40} \times 100 = 4166 \text{ мл (гематокрит — 40)}$$

$$\text{объем крови} = \frac{2500}{100 - 45} \times 100 = 4545 \text{ мл (гематокрит — 45)}$$

$$\text{объем крови} = \frac{2500}{100 - 50} \times 100 = 5000 \text{ мл (гематокрит — 50)}$$

(Moore, 62).

Этот пример показывает, насколько даже небольшие изменения показателя гематокрита влияют на определение количества циркулирующей крови. И поэтому, если не принимать во внимание всех вышеприведенных поправок, при подсчетах количества циркулирующей крови, сделанных на основании циркулирующей плазмы и венозного гематокрита, можно сделать много ошибок.

Изменения, которые происходят в организме после кровотечения, зависят от:

- 1) размера кровотечения;
- 2) быстроты потери крови (артериальное кровотечение, венозное, капиллярное);

3) состояния организма к моменту начала кровотечения (степень упитанности, насыщенности водой, количество циркулирующей крови и т.д.).

У здорового мужчины венозное кровотечение, которое приводит к потере около 10% крови (т.е. около 7 мл на кг веса) не вызывает никаких гемодинамических расстройств. Систолическое давление крови не меняется. Иногда, в особенности у женщин, может наступить кратковременное раздражение блуждающего нерва, что может вызвать проходящую потерю сознания (syncopal hypotension).

Потеря 10—15% циркулирующей крови (т.е. около 7—11 мл крови на кг веса тела) вызывает падение артериального давления не больше, чем 15 мм ртутного столба. Появляющиеся при этом гемодинамические расстройства кратковременны и не вызывают серьезных изменений в организме.

Потеря 15—25% циркулирующей крови (т.е. 11—18 мл крови на 1 кг веса тела) вызывает уже серьезное падение систолического давления крови (40—50 мм ртутного столба). При падении систолического давления около 70 мм Hg появляются уже серьезные гемодинамические расстройства, вызванные олиговодемией и связанные с симптомами аноксии ткани. Это состояние называется шоком после кровотечения.

Потеря больше 25% количества циркулирующей крови (т.е. больше 18 мл крови на 1 кг веса тела) приводит к дальнейшему падению артериального давления и иногда не поддающегося определению. Увеличение гемодинамических изменений после кровотечения зависит также от быстроты потери крови. При быстрой потере крови достаточно потерять относительно небольшое количество ее, чтобы вызвать серьезные расстройства в насыщении тканей кислородом. Это минимальное количество крови при артериальном кровотечении легче всего вызывает шоковый синдром. У истощенных людей количество циркулирующей крови будет в отношении к массе тела нормальным или увеличенным. Количество циркулирующих красных кровяных телец будет у них значительно уменьшено. И поэтому у истощенных или анемичных людей требуется значительно меньшее количество крови, чтобы вызвать анексию организма, чем у хорошо упитанных людей. То же происходит у обезвоженных людей. Отсюда следует, что шоковый синдром наступает прежде всего у истощенных людей с резким артериальным кровотечением.

Изменения, которые происходят в организме в результате кровотечения (при потере около 25% количества циркулирующей крови), т.е. при потере крови, которая приводит к шоковому синдрому, можно разделить на две группы:

- 1) гемодинамические изменения;
- 2) изменения, связанные с анексией тканей (26, 60, 62, 77).

Гемодинамические изменения. После кровотечения падает давление в правом предсердии. Оно связано с уменьшением венозного кровотока, а также со снижением внутригрудного давления (*hypertное*). Уменьшается объемный сброс сердца, причем в начальном периоде еще поддерживается нормальный минутный объем (компенсаторная тахикардия). Спазм периферических сосудов в начальном периоде влияет на частичное выравнивание показателей кровяного давления, гипертензия является в этих случаях дополнительным фактором. После кровотечений, кровоток через капиллярные сосуды уменьшается пропорционально падению давления крови в аорте. При склерозе могут появиться расстройства в кровоснабжении сердечной мышцы, и дело может пойти даже до инфаркта. По всей вероятности, катехоламины являются главной, но не единственной причиной спазма периферических сосудов и ускорения сердечной деятельности.

Несмотря на эти компенсаторные факторы, происходит падение систолического давления крови, которое через синус шейной артерии вызывает дальнейшее ускорение дыхания и сердечной деятельности. В капиллярных сосудах образуются артериально-венозные свищи, через которые осуществляется непосредственное истечение крови.

Олиговолемия крови приводит к следующим изменениям в составе ее:

- а) переход тканевой жидкости в кровоток (явление, которое наступает немедленно);
- б) усиленная регенерация красных кровяных телец (более позднее явление).

Задержка в организме воды вместе с ионом натрия способствует прохождению жидкости в сосудистое ложе. Эта жидкость является межклеточной (по крайней мере, в первый период после кровотечения) и приводит к разведению крови. Это прохождение жидкости в сосудистое ложе продолжается в зависимости от степени кровотечения от 6 до 48 часов и даже дольше. Если кровотечение не является особенно сильным, эта жидкость компенсирует объем потерянной крови. Это явление приводит к постоянному снижению уровня гематокрита (до 30) и анемии. Учитывая степень разведения, можно

приблизительно рассчитать потерю крови, пользуясь при этом нижеследующей формулой:

$$\text{Потерянное количество крови} = \text{КК}_1 \times \frac{\text{гематокрит 1} - \text{гематокрит 2}}{\text{гематокрит 1}} \quad (4)$$

где КК_1 — количество циркулирующей крови, высчитанное на основании норм, гематокрит 1 — нормальный гематокрит для данного пола и возраста, гематокрит 2 — гематокрит после кровотечения, предполагая при этом, что наступило полное разведение крови.

Немедленно после кровотечения показатели гематокрита будут нормальными, и только спустя несколько минут обнаруживается падение его, наступающее в результате перехода в кровоток внеклеточной жидкости. В более поздний период происходит регенерация красных кровяных телец, увеличивается количество ретикулоцитов, быстрота этой регенерации будет меньше, чем объем попавшей в кровоток тканевой жидкости. Поэтому происходит постоянное падение гематокрита, минимальные показатели которого появляются спустя 48 часов после кровотечения. Даже после самых сильных кровотечений количество красных кровяных телец может вернуться к норме спустя 4—6 недель. Увеличение количества гемоглобина происходит медленнее, чем регенерация кровяных телец, в результате у больных появляется тенденция к анемии гипохромного типа.

После кровотечения уровень железа в плазме крови снижается и достигает минимальных величин периода выравнивания количества эритроцитов в кровотоке. Уменьшение количества железа в плазме крови чаще наступает в результате увеличенной продукции в костном мозгу красных кровяных телец, чем в результате мобилизации таких ингредиентов как ферритин и гемосидерин.

После кровотечений и при шоке наблюдается явление слипания красных кровяных телец в столбики (sludging). Это явление имеет серьезные последствия для гемодинамики в посттравматическом состоянии. В прекапиллярных сосудах это слипание способствует осевому сгущению телец, оставляя периферический участок сосудов для плазмы. Поэтому в этих сосудах движение красных кровяных телец будет более быстрым, чем плазмы. В капиллярах это явление способствует увеличению сопротивления кровообращения и может способствовать аноксии тканей (30, 37, 41, 61, 63, 64).

В результате потери около 25% циркулирующей крови острая олиговолемия приводит к аноксии тканей. Причина последней кроется в: а) уменьшении циркулирующего гемоглобина; б) падении кровяного давления; в) спазме артерий (адреналин, гипертензия); г) образовании артериально-венозных свищей и задержке крови в капиллярах. Все вышеприведенные факторы вызывают расстройства в снабжении кислородом тканей и это явление начинает после большого кровотечения доминировать в картине болезни.

Недостаточное снабжение тканей кислородом приводит к серьезным энергетическим расстройствам. В условиях нормального притока кислорода энергетический обмен в клетках состоит из трех основных этапов: а) распад пищи и высвобождение таким путем энергии, содержащейся в ней; б) концентрация энергии в клетках, богатых фосфорными соединениями (аденозинтрифосфорная кислота и фосфокреатин); в) использование этой энергии для синтеза новых соединений механической, электрической или осмотической энергии. В период аноксии расстраиваются все этапы обмена. Нарушается высвобождение энергии из питания, клетки теряют способность накапливать энергию в высокоэнергетических соединениях и соответственно ее использовать. В результате всего этого уменьшается количество аденозинтрифосфорной

кислоты и фосфокреатина с одновременным увеличением уровня неорганического фосфора.

В клетках накапливаются продукты распада нуклеотидов и нуклеозидов, адениловой кислоты и пентозы. Расстройства в процессе гликолиза приводят к количественным изменениям лактатов и пирувиноградной кислоты в клетках. В результате врачебного вмешательства или воздействия компенсаторных факторов организма улучшается кровообращение, а продукты, накопленные в клетках (неорганический фосфор, адениловая кислота, пентозы, молочная и пирувиноградная кислоты), попадают в кровоток, увеличивая уровень этих соединений в крови. Наличие адениловой кислоты в крови может быть одной из причин расширения сосудистого ложа и затруднять нормальную реакцию организма на переливание крови. Уменьшение энергетических расходов, которое сопровождается аноксией, вызывает также попадание натрия в клетки и переход калия во внеклеточное пространство. Такое же явление наблюдается при всех видах истощения. Накопление натрия в клетках тормозит активность ряда ферментов и уменьшает их сопротивляемость к действию вредных факторов. В период аноксии в клетки переходят также ионы хлора.

Расстройства, вызванные аноксией, влияют на обмен веществ больного, находящегося в состоянии острой анемии. В результате появляется метаболический ацидоз, в крови накапливаются молочная, пирувиноградная и адениловая кислоты, пентозы. Уменьшается уровень натрия и увеличивается уровень калия.

Кроме аноксии, нарушения обмена влияют также на функцию желез внутренней секреции. Как и при травмах, не осложненных расстройствами кровообращения, отмечается гиперфункция антидиуретического гормона и переходящий гиперальдостеронизм. В результате, в организме задерживается вода и натрий. Одновременно происходит падение систолического давления, которое уменьшает фильтрацию почечных клубочков, снижает диурез, что в свою очередь вызывает задержку калия во внеклеточном пространстве и увеличение уровня мочевины в крови. Увеличение активности коры надпочечников и уровня 17-ОН-KS в крови продолжается не долго, после чего эти явления быстро исчезают. Наблюдается также увеличенное выделение катехоловых аминов. Это приводит сначала к перенасыщению крови сахаром, которое впоследствии после исчерпания запасов гликогена переходит в состояние недостатка сахара.

Другие изменения в организме, вытекающие из аноксии, будут более подробно рассмотрены в разделе, посвященном функции органов при острой олиговолемии (12, 14, 17, 32, 45, 51).

Аноксия, которая отмечается после кровотечения, вызывает увеличение проницаемости капилляров. Влияет на это явление наличие некоторых соединений, возникающих в организме. К этим соединениям относятся:

- 1) гистамин и 5-гидрокситриптамин (серотонин);
- 2) ряд продуктов распада белка, недостаточно еще идентифицированных.

Высвобождаемые после травмы, а также при анафилактических состояниях гистамин и серотонин являются факторами, которые способствуют выходу плазмы через стенки капиллярных сосудов, в особенности в травмированных участках. Если речь идет о продуктах распада белка, которые влияют на проницаемость капилляров, то здесь играют роль некоторые полипептиды, возникающие под влиянием плазмينا на месте травмы. Эти полипептиды не только увеличивают проницаемость капиллярных сосудов, но могут также быть причиной воспалительных процессов, происходящих в некоторых кровеносных сосудах. К этой группе соединений следует причислить лейкотоксин и брадикинин. В равной мере во фракции α_2 -глобулин находится

белок, который после его активизации может оказаться фактором, увеличивающим проницаемость кровеносных сосудов (9, 29, 30, 32).

Гемодинамические изменения, которые возникают в результате уменьшения на 25% циркулирующей крови приводят к аноксии. К этому присоединяются расстройства обмена веществ, развившиеся на фоне полученной травмы. Сумма этих явлений отражается на функции органов, а последние в свою очередь влияют на течение болезни, в особенности после кровотечения и при шокном синдроме. Поэтому необходимо рассмотреть более подробно функции отдельных органов и систем при острой олиговолемии.

Центральная нервная система. Нет никаких данных, которые доказали, что во время шока происходило нарушение жизненно важных центров центральной нервной системы. Мозг нормально поглощает кислород и содержание последнего может даже увеличиться. Содержание высокоэнергетических фосфорных соединений, как и ассоциация глюкозы в мозговых клетках, остается без изменений. Содержание ацетилхолина увеличивается (все эти данные относятся к кровотечению больших размеров и к компенсаторному шоку (9, 21, 60, 62).

Печень. Печень находится в особых условиях кровоснабжения. Печеночная артерия доставляет этому органу около 30% крови, 70% попадает через воротную вену. Одинаковое количество кислорода попадает через печеночную артерию и воротную вену. Артериализация крови в воротной вене в нормальных условиях составляет около 75%. Доказано, что пропорционально падению артериального давления крови снижается артериализация крови в воротной вене. В состоянии шока после кровотечения снижение артериализации в воротной вене может дойти даже до 20%. Отсюда следует, что в состояниях после кровотечений и при шоке насыщение печени кислородом зависит от артериального кровообращения. Установлено, что после кровотечения происходит спазм внутрипеченочных кровеносных сосудов, в результате чего еще во время падения артериального давления (после кровотечения) у некоторых животных происходит увеличение кровяного давления в воротной вене. Система печеночного кровообращения и динамика процесса после кровотечения при шоке — все это благоприятствует появлению недостатка кислорода в печени.

Проведен ряд исследований, ставящих целью выяснить роль и функции печени во время шока. Морфологические исследования доказали, что при шоке, продолжающемся дольше суток, происходят изменения в структуре печеночной дольки. В центре имеется гиперемия, инфильтрация эозинофилов, иногда даже некроз. В ранних периодах шока наблюдались вакуольные изменения в центре долек. Интересно, что большинство морфологических изменений, которые происходят в печени при шоке, локализируются чаще в левой доле печени, чем в правой. Исследовано также поведение митохондрий в печени во время шока, учитывая, что эти морфологические элементы принимают участие в синтезе АТФ. Установлено, что они увеличиваются и меняют свою форму. После большого кровотечения в клетках исчезает запас гликогена и уменьшается количество фосфорных соединений. При хронической аноксии нельзя стабилизировать ферритин (имеются две формы отложения в организме железа — ферритин и гемосидерин). Это соединение белка апоферритина с железом. Активная форма этого соединения действует депрессивно, расширяет сосудистое ложе, содержит две сульфгидроловые группы, которые под влиянием кислорода переходят в сернистые соединения (инертная форма). После кровотечения в печени создаются особые условия, благоприятствующие ненасыщению этого органа кислородом; происходит накопление активной формы ферритина и как следствие — необратимый шок. Эта форма ферритина называется также соединением V.D.M.

В печени животных, в особенности у собак, встречается в нормальных условиях богатая бактериальная флора, в особенности анаэробная, которая в условиях аноксии после кровотоечения попадает в хорошие условия для быстрого развития. Имеется ряд экспериментальных данных, свидетельствующих о том, что анаэробные бактерии или их продукты жизнедеятельности могут быть одной из причин необратимого шока. Не только аноксия может влиять на развитие анаэробных бактерий. После кровотоечения наблюдалось уменьшение протердина в крови, что в свою очередь вызывает уменьшение сопротивляемости организма. Об этом свидетельствует защитная функция ряда антибиотиков с широким спектром действия (ауреомицин, неомицин) и предохраняющие животные от гибели при кровотоечении. На основании этих наблюдений можно сделать вывод, что печень после кровотоечений страдает от недостатка кислорода и что в результате этого высвобождаются соединения, отрицательно влияющие на систему кровообращения, такие, как ферритин (V.D.M.), бактериальные токсины или бактерии, или другие, до сих пор мало изученные соединения.

Аноксия печени является непосредственной причиной возникновения ряда изменений в обмене веществ, какие встречаются при шоке. В моче увеличивается количество мочевины, аммиака и аминокислот, что, по всей вероятности, связано с катаболическими процессами в организме при одновременном повреждении почек. В дальнейшей картине шока уровень мочевины снижается, что связано с нарастающим повреждением печени. Увеличение амиднокислот в крови, по всей вероятности, связано не только с расстройствами дезаминации, но является также результатом уменьшенного кровотока через печень. Здесь может играть роль пониженная способность поглощения аминокислот через клетки кислородоголодающей печени, в особенности тогда, когда усиливается их приток через воротную вену. Увеличивается в крови уровень фосфоранов и сульфанов. Все это является, с одной стороны, следствием аноксии организма, а с другой, — усиленного катаболизма белков при уменьшенной функции почек. Усиливается ацидоз, снижается уровень бикарбонатов. Установлено, что при шоке уменьшается продукция протромбина, что связано также с повреждением печени. Уменьшается гликоген в печени; сначала увеличивается уровень сахара в крови, который по мере того, как запасы гликогена сжигаются, снова снижается. Одновременно увеличивается в крови уровень молочной кислоты, что способствует образованию метаболического ацидоза.

После кровотоечения отмечается значительный подъем уровня калия в печеночной вене и снижение запасов его в печеночных клетках. В результате уменьшается расход энергии.

Проведенные за последнее время исследования доказали, что все те изменения, которые происходят в печени после кровотоечения, вплоть до аноксии, являются сложными процессами. Некоторые изменения, в особенности касающиеся сахарного обмена, освобождения калия из клеток, можно с успехом отнести за счет действия катехоловых аминов.

Повреждение печени влияет также на расстройства липоидного обмена. После кровотоечения увеличиваются фракции всех липопротеидов и прежде всего фракции Goffman S-F-20-100. Некоторые авторы считают, что это является результатом мобилизации липидов после кровотоечения, блокады нормального метаболизма липопротеидов и уменьшенной способности переноса жирowych кислот альбуминами. При шоке наблюдалось увеличение уровня билирубина в плазме; это явление усиливалось у больных с большим кровотоечением. Этот симптом свидетельствует, однако, о повреждении печени. Проведен целый ряд печеночных проб (у животных и людей) во время шока и установлено, что у этих больных удлиняется время пробы с бромсульффта-

леином, что целый ряд реакций выявляет патологические отклонения, снижается активность протромбина. Проба с бромсульфоталейном является очень чувствительной, она появляется у животных после кровотечения при кровяном давлении около 90 мм Hg. Однако проба с бромсульфоталейном не всегда адекватна с нарастающим шоковым синдромом.

Аноксия печени является одним из факторов, вызывающих ряд расстройств обмена веществ во время шока. Выявлено, что увеличенное содержание кислорода в крови воротной вены оказывает влияние на течение шока.

Перфузия воротного кровообращения, чаще всего производимая через селезеночную артерию при помощи перекрестного кровообращения, увеличила шансы спасения жизни во время шока, а даже в некоторых случаях у животных способствовала переходу необратимого шока в обратимый. Ряд других исследований подтвердили эти наблюдения. Необходимо здесь обратить внимание на то, что фактором, влияющим на изменения в печени во время шока, может быть не только аноксия печени, но и аноксия кишечника. Проведенные в этом направлении исследования, улучшение кислородного насыщения кишечника при шоке, указывает на то, что этот фактор должен быть тоже учтен (3, 29а, 31, 38, 39, 41, 49, 55, 74).

Почки. Мочеотделение прекращается при систолическом давлении ниже 60 мм Hg. После кровотечения кровотоки через почки уменьшается двукратно. Причины последнего:

- 1) уменьшение массы циркулирующей крови;
- 2) исключительно сильный спазм кровеносных сосудов (реакция на олиговолемию, а также действие катехоловых аминов).

Отсюда понятно, почему после сильных кровотечений уменьшается количество выделяемой мочи. Если это состояние продолжается дольше, появляется аноксия клеток почечных канальцев, что вызывает образование фермента ренина. Этот фермент, действуя на гипертензиноген (белок, вырабатываемый в печени), вызывает образование гипертензина, соединения, поднимающего кровяное давление. По всей вероятности, гипертензин схож с соединениями VEM, действует на прекапиллярные констрикторы и на артериолы. Следовательно, после кровотечения выявляются факторы, непосредственно увеличивающие кровяное давление и посредством антидиуретический гормон и альдостерон. Если состояние аноксии почек продолжается длительное время, начинают появляться дегенеративные изменения в петлях Генле и дистальных извилистых канальцах, у которых до этого были воспалительные реакции. Эти морфологические изменения называли синдромом нижнего нефрона. Этот синдром наблюдался после многих травм, после гемолитических реакций и при целом ряде отравлений; он является результатом затянувшегося спазма почечных сосудов и аноксии. После кровотечения, когда восстанавливается функция почек могут появиться вредные факторы (гемоглобин в почечных канальцах, миоглобин и продукты распада этих соединений — порфирин). Гемоглобин чаще всего высвобождается из крови, а миоглобин — из поврежденной мышечной ткани. Как только эти соединения попадают в канальцы, они не только блокируют их просвет, но и действуют „токсически“ на почку; миоглобин является более токсичным. Порфирины действуют непосредственно на клетки почечных канальцев (4, 39, 63, 64, 75, 79) и причиняют им определенный вред.

Из вышеизложенного отчетливо видно, насколько в тканях и целых органах нарушается во время шока энергетический обмен. Основная причина этих расстройств — аноксия.

Классическая картина шока, наступившего после кровотечения: систолическое давление чаще всего падает ниже 75 мм Hg, пульс учащен,

бледность кожных покровов, что является показателем компенсаторного спазма кровеносных сосудов. Кровоток через центральную нервную систему не нарушается. Больные, находящиеся в состоянии шока, чаще всего не теряют сознания, но и не ощущают боли. Аноксия, которая возникает в результате уменьшенного кровотока через ткани, затрагивает прежде всего печень и почки, а в более позднем периоде — и сердце. Уже вскоре после кровотечения появляется ацидоз, уменьшается уровень натрия и увеличивается уровень калия в крови (тем быстрее, чем сильнее повреждение тканей, чем резче аноксия, недостаточность почек и т.д.). Накапливаются продукты обмена белков, углеводов, жира. Положение до некоторой степени ухудшает увеличенное выделение адреналина, который вызывает усиленную потребность тканей в кислороде. Расстройства, которые отмечаются в области снабжения тканей кислородом, могут привести к росту бактериальной флоры из группы

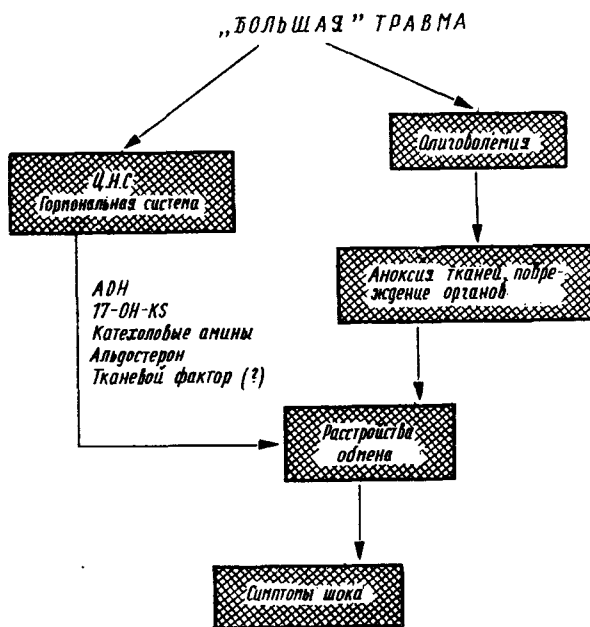


Рис. 32. „Большая“ травма. АДН — антидиуретический гормон

анаэробов, чему способствует (в особенности после кровотечения и во время шока) уменьшенная сопротивляемость организма и уменьшенное количество пропердина. Это отчетливо отмечается у некоторых животных; следует помнить об инфекционном факторе и у человека, который может усугубить тяжелые расстройства в организме.

В таком положении только исключительно сильные биологические особи могут „самостоятельно“ выйти из состояния шока. Происходит это за счет огромных биологических потерь, требующих впоследствии длительного периода реконвалесценции. У большинства больных шок в результате необратимых изменений в паренхиматозных органах и сердечной мышце (уменьшенный кровоток через венечные сосуды, гиперкалиемия) кончается смертью.

Основной проблемой при шоке является компенсация объема крови, ибо только последняя может улучшить гемодинамические условия и в конечном итоге улучшить газообмен в тканях и выравнять метаболические расстройства. Компенсация количества циркулирующей крови во время шока, вызванного

кровотечением, является эффективной до определенного времени, т.е. до того, пока в жизненноважных органах не возникнут необратимые изменения или не накопятся различные соединения, вызывающие гипотензию.

У животных во время шока, вызванного кровотечением, обнаружены в крови токсины типа бактериальных эндотоксинов со структурой липополисахаридов. Источником этого токсина являются Грам-отрицательные бактерии, а фактором, благоприятствующим их развитию и высвобождению большого количества токсина — уменьшение активности во время шока ретикуло-эндотелиальной системы. К другим „токсинам“ следует отнести продукты обмена веществ во время шока (адениловая кислота, активная форма ферритина, ряд полипептидов, продукты распада нуклеотидов и нуклеозидов, повышенный уровень кальция в плазме и т.д.) (рис. 32).

ШОК, ВЫЗВАННЫЙ ПОТЕРЕЙ ПЛАЗМЫ, А ТАКЖЕ ПОТЕРЕЙ ВОДЫ И ЭЛЕКТРОЛИТОВ

При потере плазмы может наступить такое уменьшенное количество крови, которое вызывает типичные симптомы шока. Шоковый синдром появляется при следующих условиях:

- а) при обширных ожогах кожи;
- б) при обширных размозжениях тканей, в особенности мышечной;
- в) при потере плазмы вместе с водой и электролитами в различных полостях тела, например, при непроходимости кишечника, при перитоните;
- г) при потере плазмы в клетках, в которых развивается острая инфекция, например, газовая гангрена (см. септический шок).

Потеря плазмы, которая приводит к олиговолемии, вызывает одновременно сгущение крови и увеличивает показатели гематокрита. Это не значит, чтобы в этих состояниях не происходило движения тканевой жидкости по направлению к сосудистому ложу, наподобие того, как это происходит после кровотечений. Это движение имеется, но оно не будет адекватным потере крови, поэтому происходит сгущение крови.

Поскольку увеличение показателей гематокрита связано с потерей плазмы, постольку можно высчитать ориентировочную потерю плазмы, пользуясь нижеприведенной формулой:

$$\text{недостача плазмы} = \text{КК}_1 - \frac{\text{КК}_1 \times \text{гематокрит } 1}{\text{гематокрит } 2} \quad (5)$$

где КК_1 — количество циркулирующей крови, высчитанное на основании веса, возраста и пола;

гематокрит 1 — средний гематокрит для здорового человека, принято считать его равным 45;

гематокрит 2 — гематокрит исследуемого больного.

Сгущенная кровь вызывает увеличенную вязкость, усиливает сопротивление, и поэтому давление крови в начале удерживается на более высоком уровне, чем это должно было бы соответствовать уменьшенному количеству циркулирующей крови. В более позднем периоде эти обстоятельства ухудшают циркуляцию крови, нарушая периферическое кровообращение в значительно большей степени, чем этого следовало бы ожидать при данной олиговолемии.

Аноксия тканей при уменьшенном количестве циркулирующей крови, вызванном потерей плазмы, поэтому и является столь заметной после кровотечений (несмотря на то, что количество циркулирующих кровяных телец остается без изменений).

Потеря плазмы может происходить наружу, например, при ожогах кожи; в этих случаях она безвозвратно потеряна для больного. В особенности, в первом периоде, как только начал действовать термический фактор; происходит уменьшение внеклеточного пространства. В других случаях, например, при перитоните, непроходимости кишечника или при разможениях, плазма остается в организме и только перемещается из сосудистого ложа. Это количество плазмы, „выделенной“ в полости тела, в просвет кишечника, в измененных тканях является в дальнейшем функциональной частью внеклеточного пространства. И поэтому уменьшенное количество циркулирующей крови адекватно нормальному или расширенному внеклеточному пространству. Как только кровообращение возвращается к норме, происходит энергичное всасывание в сосудистое ложе выделенной части внеклеточной жидкости, что вызывает резкое падение гематокрита и внезапное увеличение циркулирующего количества крови.

Эта выделенная часть плазмы подвергается, как говорят, секвестрации, т.е. она функционально связана с внеклеточным пространством (обмен радиоактивных изотопов, обмен химических показателей внеклеточного пространства), но не влияет непосредственно на количество циркулирующей крови наподобие того, как это имеет место с межклеточной жидкостью. Отдельные авторы рассматривают эту часть плазмы как „третье пространство“. Поэтому в этих состояниях происходит уменьшение количества циркулирующей крови вместе с уменьшенным количеством межклеточной жидкости при нормальном или даже расширенном внеклеточном пространстве.

Во время второй мировой войны выделили особую несколько измененную форму шока, которая получила название синдрома разможения (*crush syndrome*). Этот синдром чаще всего появлялся у людей, прижатых во время бомбежек, и отличался обширными повреждениями мышечных тканей с последующим повреждением почек. Он является отдельной формой олиговодемического шока, вызванного потерей значительного количества плазмы и крови. Повреждение почек связано не только с аноксией, но и с повреждением почечных канальцев, вызванных продуктами распада мышц и прежде всего, миоглобином.

В хирургической практике не наблюдается потеря исключительно воды, которая вызвала бы острую олигоолемию. Зато одновременная потеря воды и электролитов может быть причиной уменьшения циркулирующего количества крови, чаще всего сопровождающейся потерей плазмы. Это наблюдается при непроходимости пищеварительного тракта, при наружных свищах, в особенности в высоколежащих отрезках кишечника, а также при желчных или поджелудочных фистулах. Однако чаще всего такого рода уменьшенное количество циркулирующей крови протекает медленнее и поэтому шоковые симптомы не появляются в такой форме, с какой встречаются после кровотечения. При холере, когда происходит резкая потеря воды и электролитов, может появиться классический шок. Такого типа олиговолемия протекает всегда вместе с явлением сгущения крови. В тех случаях, когда причиной уменьшения количества крови является только потеря крови и электролитов, отмечается увеличение уровня белка в плазме. Если к этому присоединяется потеря плазмы, уровень белка будет нормальным или сниженным.

Кроме указанного, шок, вызванный потерей плазмы или потерей воды и электролитов, протекает в основном так, как классическая его форма. В равной мере и здесь появляются типичные гемодинамические расстройства; преобладает картина аноксии тканей и появляются описанные расстройства обмена веществ (18, 19, 26, 37, 54, 59, 60, 68).

ОТНОСИТЕЛЬНАЯ ОЛИГОВОЛЕМИЯ

Первичное расширение сосудистого ложа как причина внезапного уменьшения циркулирующей крови.

Если ввести внутривенно животному взвесь микроорганизмов, то она вызывает расширение сосудистого ложа с прогрессирующей относительной олиговолемией и с симптомами шока. С такими же состояниями можно встретиться также у людей. Они будут рассмотрены в подразделе, посвященном септическому шоку.

Иногда после травмы мозга, а также во время анафилактического шока можно отметить относительную олиговолемию.

При анафилактическом шоке расширение сосудистого ложа сопровождается одновременным увеличением проницаемости капилляров, при этом относительная олиговолемия может очень быстро перейти в абсолютную олиговолемию. Состояние увеличенного объема сосудистого ложа, которые приводят к шокловому синдрому, следует дифференцировать с синдромом раздражения блуждающего нерва (*syncopal hypotension*). При этих синдромах, возникающих чаще всего в результате каких-либо эмоциональных раздражений, происходит переходящее расширение артериол, в особенности в области брюшной полости, сопровождающиеся временным снижением кровяного давления. В этих условиях объем сброса сердца остается нормальным, венозное давление также нормальное и после изменения положения кровообращения быстро выравнивается.

СЕПТИЧЕСКИЙ ШОК

Среди всех видов шоковых синдромов выделяется особым течением септический шок, который в настоящее время признан нозологической единицей. При септическом шоке у больного с бактериемией внезапно появляется олиговолемиа.

При экспериментальных исследованиях у животных введение последним большого количества взвеси микроорганизмов может вызвать острую олиговолемию. В этих случаях уменьшение количества циркулирующей крови связано или с 1) уменьшением жидкости в месте развивающейся инфекции (например, потеря плазмы при газовой гангрене) или с 2) расширением капиллярного ложа, вызванного действием бактериального яда (токсины стафилококков и менингококков) или с 3) обоими указанными факторами.

Подобное состояние наблюдалось также у людей и оно определялось как септический шок. Чаще всего такие состояния встречаются при перитонитах. Впервые этот синдром описал в 1831 году Laënnec. Суть синдрома сводится к секвестрации плазмы в тех местах, где наиболее сильно развивается инфекция. Эта секвестрация может быть настолько рельефной и выступать настолько неожиданно, что приводит к острой олиговолемии и к классическим симптомам шоклового синдрома. Такого рода отделение плазмы и органических жидкостей может произойти в полости брюшины, в разможенных мышцах, в кишечных петлях. По всей вероятности, к этому присоединяется фактор увеличенной проницаемости сосудов, вызванный микробами или их токсинами.

Следует также помнить о том, что бактерии, как и их токсины, могут поражать сердечную мышцу, печень и почки и таким путем облегчают появление шока.

Септический шок может также появиться без выделения жидкости из внеклеточного пространства, причиной внезапного уменьшения количества цир-

кулирующей крови будет повреждение системы кровообращения и резкое увеличение объема сосудистого ложа. Преимущественно действуют здесь стафилококковые и менингококковые токсины. Септический шок можно диагностировать, если у больного с бактериемией произойдет резкое падение кровяного давления.

Лечение септического шока должно проводиться по нижеследующему плану:

- 1) следует восполнить количество циркулирующей крови (кровь, плазма);
- 2) если после этого кровяное давление не поднимется, следует применить норадреналин (2—4 мг на 1 л жидкостей, лучше всего в растворе 5% глюкозы при скорости до 60 капель в минуту)*;
- 3) произвести посев крови. Он необходим для обнаружения патогенетического фактора и подбора соответствующего антибиотика; до этого применять большие дозы антибиотиков с широким спектром действия (11, 26, 28, 38, 46, 62).

НЕОБРАТИМЫЙ ШОК

Если у больного, которому во время шока вводилось соответствующее количество крови, не повышается кровяное давление, то можно предполагать, что:

- 1) больной находится в состоянии необратимого шока;
- 2) исчезла активность коркового вещества надпочечников, наступило повреждение сердечной мышцы;
- 3) если после введения гидрокортизона, норадреналина или сердечных средств у больного кровяное давление не повышается, все это вместе говорит о состоянии необратимого шока. К сожалению, этот вид шока встречается довольно часто.

Необратимый шок возникает как в результате повреждения некоторых органов, в особенности печени и сердечной мышцы, так и накопления в организме гипотензивных соединений. К таким соединениям относятся, между прочим, активная форма ферритина, адениловая кислота, повышенный уровень калия в сыворотке крови, развивающаяся бактериальная флора, в особенности анаэробная, бактериальные токсины. В этом периоде переливание большого количества крови не эффективно, кровяное давление не повышается, сосудистое ложе и прежде всего капиллярное резко расширяется. До сих пор не известны способы выравнивания этого состояния у людей; на основании данных, полученных экспериментальным путем у животных, известно, что перфузия артериальной крови другого животного через возвратные вены может повлиять на обратимость синдрома. Не выяснено также, играет ли роль степень снабжения печени кислородом (2, 3, 9, 17, 27, 28, 38, 40, 43, 56, 57, 59).

ЛЕЧЕНИЕ АБСОЛЮТНОЙ ОЛИГОВОЛЕМИИ

Поскольку наиболее частой причиной шока является потеря крови, часто вместе с плазмой и водой (например, синдром разможнения, обширные ранения), постольку переливание крови является наиболее часто применяемым

* В настоящее время имеются данные, подтверждающие эффективность применения при септическом шоке сосудорасширяющих средств. Необходимо только до применения этих средств восполнить объем циркулирующей крови. К таким средствам, между прочим, относится дибензиллин.

терапевтическим средством. Кровь можно вводить или: а) профилактически, предупреждая возможную потерю ее при хирургических вмешательствах или б) как терапевтический фактор во время уже развившегося шока или в предшоковом состоянии.

Применяется свежая кровь, взятая непосредственно от донора или (чаще) консервированная кровь. Консервированная кровь подвергается ряду изменений, знакомство с которыми имеет существенное значение для персонала, занимающегося переливанием крови. В консервированной крови кровяные тельца распадаются. а часть, около 15%, повреждается уже во время взятия крови. Остальная часть кровяных телец медленно распадается со скоростью 0,83% в сутки. По мере того, как снижается уровень глюкозы, главного энергетического фактора крови, происходит уменьшение последнего и тогда, наподобие того, как и в других клетках организма, происходит переход калия из кровяных телец в плазму, а на его место поступает ион натрия. Уровень калия в плазме поднимается и спустя 14 дней достигает около 20—30 mEq/l. Вместе с увеличением в кровяных тельцах количества калия уменьшается их сопротивляемость, они легче подвергаются гемолизу, и спустя 2 недели консервированная кровь содержит уже около 100 мг% гемоглобина в плазме. Такая кровь еще годна для переливания.

При переливании крови необходимо придерживаться правила, что лучше перелить немного больше крови, чем меньше и способствовать таким путем развитию аноксии в организме. Однако излишнее переливание крови является также вредной, как и недостаточное ее введение. При капельных переливаниях оптимальная скорость составляет 3—4 мл в 1 минуту. У здоровых людей переливание крови можно производить более быстро, около 8 мл на 1 минуту, а при шоке до 30 мл на 1 минуту. Чаще всего кровь применяется с профилактической целью во время хирургических вмешательств или сразу же после операции для компенсации потерянного количества крови.

В настоящее время считается, что во время хирургических вмешательств или после операции, если она не сопровождалась большой кровопотерей, лучше применять капельное переливание с электролитными жидкостями или глюкозой, а также с заменителями крови.

Целесообразно переливание крови производить после того, как больной будет выведен из состояния наркоза, ибо во время последнего врач не может наблюдать за его реакцией на переливание. После переливания у больного могут наблюдаться следующие отклонения:

- 1) реакции, которые появляются в результате серологических несовместимостей;
- 2) реакции в результате инфицирования организма;
- 3) реакции при переливании несоответствующей группы крови или старой крови;
- 4) реакции после массивных переливаний и изменений в составе крови;
- 5) реакции после массивного и непоказанного переливания.

Серологические реакции, с которыми сталкиваются при переливании крови, наступают в результате ошибок, допущенных обслуживающим персоналом. Следует, однако, отметить, что эти реакции могут также наступать и при совершенно правильной (с серологической точки зрения) технике. Гемолитические реакции являются основной причиной летальных исходов, связанных с переливанием крови. Эти осложнения составляют около 0,2% при летальности около 50%. Высвобождающийся из кровяных телец гемоглобин вызывает клинические осложнения в почках. Уровень свободного гемоглобина в плазме (в нормальных условиях) не должен превышать 5 мг%. При

гемолитических осложнениях возникают дегенеративные очаги в почечных канальцах и повреждается базальный слой. Больные жалуются на боли в поясничной области, ознобы, тошноты, рвоты, а также на боли в области сердца. Кровяное давление снижается. У больных, находящихся в состоянии наркоза, на первый план выявляется „непонятное“ снижение кровяного давления. Повреждение почек вызывает расстройство мочеотделения (уменьшение последнего) со всеми вытекающими отсюда последствиями. У некоторых больных могут появляться аллергические реакции (крапивница). Редко, в виде исключения, появляется отек лица и голосовых связок. При появлении сывороточной болезни следует применить симптоматическое лечение и АСТН.

Количество случаев инфицирования крови после переливания превышает 5%. Чаще всего инфекции вызываются Грам-отрицательными палочками. У большинства больных появляются незначительные клинические симптомы, которые не являются серьезными осложнениями. Однако в отдельных случаях появляется септический шок, кончающийся смертью. Принято считать, что количество летальных исходов, вызванных инфекцией крови при переливании, составляет 0,02%. Можно также встретиться с простыми реакциями организма, вызванными термостабильными факторами, возникшими в дистиллированной воде из находящихся там сапрофитов.

Следует различать непосредственную инфекцию крови от переноса болезни. Здесь необходимо иметь в виду такие заболевания, как инфекционная желтуха, сифилис и малярия. В настоящее время наиболее тяжелым осложнением при переливаниях крови является инфицирование больного вирусом инфекционной желтухи. Это осложнение встречается в 0,8%. Инкубационный период продолжается от 1 до 3 месяцев. Течение болезни различное; в некоторых случаях отмечается цирроз печени. До сих пор, к сожалению, нет эффективных средств и методов борьбы с этим вирусом. Тщательно собранный анамнез у доноров может уменьшить возможность инфицирования больных.

Увеличение риска заноса инфекционной желтухи зависит от количества переливаемой крови. Например, при переливании 500 мл, риск заноса инфекции составляет 1,6%, при 1000 мл — 2,7%, при 2,5 л — 4,2%. С другой стороны, если у взрослого мужчины потеря крови составляет меньше 1000 мл, то после компенсации циркулирующей плазмы не встречаются серьезные расстройства насыщения тканей кислородом. Следует помнить, что риск инфицирования больного инфекционной желтухой является слишком большим и что в таких случаях следует стремиться к тому, чтобы восполнить плазму кровозаменяющими жидкостями.

При переливании крови можно также инфицировать больного сифилисом и малярией. Если кровь хранить в течение 96 часов при температуре 4°, исчезают спирохеты. Стало быть, опасность заноса сифилитической инфекции существует в основном при непосредственном переливании.

Предупредить инфицирование малярией можно только путем тщательного отбора доноров.

При переливании старой крови реакции организма сводятся к: а) гемоглобинемии и затем к гемоглобинурии, что может повредить почки; б) гиперкалиемии, которая встречается редко. Лечение такое же как и при всякой гиперкалиемии (глюкоза, инсулин, известковые соли).

Органические реакции, вызванные массивным переливанием крови (пропорциональными в отношении к ее потере в организме), являются очень сложными. Их можно разделить на следующие подгруппы:

- а) увеличение вязкости крови;
- б) отравление цитратом;

в) отравление аммиаком;
г) послетрансфузное кровотечение (тромбопения, уменьшение уровня фибриногена в крови, серологическая реакция).

В результате потери крови увеличивается ее вязкость. Во время массивных переливаний крови увеличивается просачивание плазмы через стенки сосудов (задержка выделения антидиуретического гормона, гипоальдостеронизм), увеличивается уровень гематокрита и создаются условия для тромбообразования. Лечение заключается в введении плазмы и электролитных растворов.

Гораздо сложнее является отравление цитратом. Введение в организм большого количества этого соединения (применяемого при консервации крови) вызывает в условиях нормального снабжения кислородом, переходящее снижение уровня ионизированной извести. Это снижение вызвано соединением аниона цитрата с известью, что в конечном итоге связывает возбуждение нервно-мышечной системы. Если в условиях компенсации кровообращения ввести в организм большое количество цитратов, то это приводит к большой алкализации организма, ибо ион цитрата окисляется до бикарбоната и воды.

Совершенно иначе происходит дело, если перелить кровь больному, находящемуся в состоянии шока или с поврежденной печенью. В этих случаях происходят серьезные расстройства в снабжении кислородом и цитратный анион некоторое время циркулирует в крови, повреждая при этом капиллярные сосуды и вызывая кровотечения. Если лишённые кислорода цитратные анионы достигают в плазме 40—50 мг%, тогда гипокальцемия достигает такой степени, что может возникнуть спазмофилия и характерные для этого состояния изменения в электрокардиографической картине. Вместо алкалоза появляется ацидоз. Одновременно с уменьшением уровня кальция поднимается уровень калия в крови, а тенденция к гиперкалиемии будет большей, если одновременно с перелитой кровью довольно большое количество этого иона попадает в круг кровообращения. И поэтому при переливании большого количества цитратной крови у людей в состоянии аноксии или имеющих поврежденную печень, появляется ацидоз и гипокальцемия. Эти симптомы настолько серьезны, что вызывают не только расстройства ритма сердца, но и даже задержку сердечной деятельности (в состоянии диастолы). При цитратных отравлениях могут также появиться расстройства свертываемости крови. Последние явления связаны не столько со снижением уровня кальция, сколько с повреждением капиллярных сосудов. Следует считаться с возможностью цитратных отравлений не только тогда, когда повреждена печень, но и тогда, когда во время хирургического вмешательства она оказалась выключенной из круга кровообращения. Это может происходить при закрытии грудного отдела аорты и во время операции в области воротной вены. Лечение заключается в том, чтобы в первую очередь выравнить во внеклеточном пространстве уровень кальция путем введения 1 г *Calcium gluconatum* на 500 мл цитратной крови.

У печеночных больных переливание большого количества крови может вызвать симптомы отравления аммиаком, отличающиеся расстройством ориентации и спячкой. Эти симптомы обусловлены наличием большого количества аммиака в консервированной крови. Лечение заключается в исправлении функции печени и введении больному большого количества глюкозы с инсулином.

Очень важным послетрансфузным осложнением являются кровотечения после переливания крови. Различны причины этих кровотечений, и они будут поочередно рассмотрены. Консервированная кровь не содержит кровяных пластинок. Это может иметь значение при переливании большого количества крови. Довольно частой причиной кровотечений после переливания

является резкое снижение уровня фибриногена в крови. В среднем, уровень последнего составляет от 200 до 400 мг%. Имеется много причин, вызывающих снижение уровня его в крови. Во-первых, это явление имеет место после кровотечений в полостях тела. В этих случаях отмечается преходящее снижение уровня фибриногена в крови и при таких обстоятельствах введение больному цельной крови или плазмы способствует нормализации ее вязкости.

Совершенно другой проблемой является увеличение активности плазмينا в крови, которое может появиться после операции на предстательной железе, легком, матке и поджелудочной железе. В этих случаях отмечается в организме общий фибринолиз и в результате последнего опасные для жизни кровотечения. Такого рода фибринолиз может возникать также после массивных переливаний крови и после травм. Выше рассмотрены были терапия и патология этих состояний. Часто переливание несоответствующей группы крови является причиной кровотечений, которые могут создавать врачу больше хлопот, чем гемолиз. Причиной этих кровотечений может быть также усиленная активность фибринолизина.

Чрезмерное переливание крови (в отношении к потере крови и степени олиговолемии) приводит прежде всего к недостаточности левого желудочка, в особенности у людей с недостаточностью венозного кровообращения. После массивных переливаний, которые были непропорциональными в отношении к количеству потерянной крови появляются такие симптомы, как беспокойство больного, одышка, чрезмерное наполнение венозных сосудов, увеличение венозного давления. Это признаки недостаточности левого желудочка и отека легких. Чаще всего чрезмерное переливание крови вызывает не увеличение артериального давления, а недостаточность сердечной мышцы, способствуя понижению давления. Врач, который плохо ориентируется в этих вопросах, может эти явления рассматривать с точки зрения того, что больной не получил еще достаточного количества крови; исходя из этого, больному продолжают переливать кровь, что может довести его до летального исхода.

Как только после массивного переливания появляются симптомы отека легких, необходимо:

- а) произвести кровопускание;
- б) постоянно давать больному кислород; последний необходимо пропустить через этиловый спирт (этиловый спирт уменьшает поверхностное напряжение слизи и облегчает удаление ее из бронхов);
- в) давать больному препараты наперстянки;
- г) произвести отсасывание содержимого бронхов.

После всех этих манипуляций в большинстве случаев удается больному вывести из состояния недостаточности левого желудочка и отека легких; при этом следует помнить, что после массивных переливаний кровь сгущается и затрудняется кровообращение.

Сгущение крови происходит из-за того, что слишком большое количество циркулирующей крови является стимулирующим фактором для усиленного удаления воды через почки и задержки антидиуретического гормона и альдостерона. При изнуряющих хронических заболеваниях уменьшается количество циркулирующих красных кровяных телец пропорционально к уменьшенной клеточной массе организма. С другой стороны, у этих больных внеклеточное пространство увеличивается, и количество циркулирующей плазмы является либо нормальным, или увеличенным в отношении веса больного. В результате уменьшается гематокрит, часто даже ниже 20. Возникает проблема, каким способом восполнить перед операцией недостающее количество кровяных телец? Если бы у этих больных пополнились кровяные тельца путем переливания цельной крови, необходимо было бы для поднятия пока-

зателя гематокрита от 20 до 40 у мужчины весом 65 кг перелить около 4000 мл консервированной крови, что в свою очередь вызвало бы все указанные осложнения от чрезмерно массивного переливания крови (с явлениями недостаточности левого желудочка и отека легких). В этих случаях следует перелить эритроцитную массу и таким путем перед операцией добиться увеличения количества переносчиков кислорода.

Иначе выглядит дело у больных, у которых анемия возникла на фоне хронического кровотечения (например, при язвенной болезни) и компенсаторного разбавления крови. В таких случаях в зависимости от гемодинамических условий (артериальное давление) больному переливается частично цельную кровь и частично эритроцитную массу (5, 8, 32, 40, 42, 62, 70, 73).

Если потеря плазмы является первичной причиной уменьшения циркулирующей крови (высокий гематокрит, сниженный уровень белка плазмы), следует восполнить этот дефицит путем переливания плазмы. Последняя содержит в среднем около 140 мEq/л натрия; к этому следует еще добавить определенное количество его, содержащегося в фиксирующих жидкостях. В некоторых случаях значительное содержание натрия может являться фактором, тормозящим применение переливания большого количества плазмы. При быстром введении большого количества плазмы следует также считаться с возможностью отравления организма цитратами. Выше были уже рассмотрены причины, вызывающие осложнения и течение последних.

Таблица IV

Содержание при перерасчете на 1 л жидкости

Жидкость	СНО	Белок	N	Na	K	кал.
		г		mEq		
Консервированная кровь (цельная кровь вместе с консервирующим средством)	6,0	148,8	23,68	72,0	39,04	24
Плазма (цитратная)	40,0	60,0	10,0	160,0	4,8	160
Концентрированный человеческий альбумин (25%)	0	250,0	40,0	2,0	0	0
Гидролизат белка 5% в 5% растворе глюкозы	50,0	0	6	42	2	200

В плазме содержится незначительное количество элементов крови, необходимых для свертывания ее. Если плазма сохраняется в жидком состоянии при температуре 32° в течение 1/3 года, тогда значительно снижается активность протромбина и фибриногена. Если плазма сохраняется в течение 6 месяцев при температуре 33°, тогда происходит ее автостерилизация и вирусы инфекционной желтухи погибают. При применении порошкообразной сыворотки создается большая опасность инфицирования больного вирусом желтухи. Эта проблема является столь серьезной, что в настоящее время введен ряд кровозаменяющих жидкостей, которые могут быть применены не только вместо плазмы, но и вместо самой крови и не являются опасными в смысле заноса инфекции. Эти жидкости могут с успехом компенсировать (у хорошо упитанного человека) потерю крови в объемах, меньших, чем 1000 мл. К этим жидкостям относятся:

- 1) растворы альбуминов; 2) декстраны; 3) поливинилпиrolидон (PVP); 4) оксиполижелатин.

Наиболее ценной кровозаменяющей жидкостью является раствор альбуминов. К сожалению, эти жидкости являются очень дорогими и поэтому мало доступными. Такого рода растворы неопасны в смысле заноса инфекции

вируса желтухи, ибо последний гибнет при нагревании в течение 10 часов при температуре 60°. Растворы альбуминов можно также подвергнуть диализу, они содержат минимальное количество соли и могут компенсировать сниженный уровень альбуминов при нефрозе. Введение больному концентрированных растворов (чаще всего 25%) быстро поднимает осмотическое давление в сосудистом ложе. Это происходит без дополнительного введения большого количества воды. При этом у больного происходит обезвоживание клеток. Для выравнивания дефицита циркулирующей плазмы или крови лучше всего применить 5% раствор альбуминов.

Часто применяется в качестве кровозаменяющих жидкостей растворы декстранов. Последние являются смесью полисахаридов с различным удельным весом от 25 тысяч до 4 миллионов. При внутривенном введении эти растворы вызывают следующие изменения в крови:

а) увеличивают количество циркулирующей крови, одновременно разбавляя последнюю. Следовательно, не следует применять декстран там, где уровень гематокрита уже с самого начала является низким.

Растворы декстранов с большим успехом применяются при всех олиговолемиях, протекающих со сгущением крови.

б) в течение первых 24 часов удаляются через почки небольшие частицы декстранов (ниже 50000), и они вызывают в этот период усиленный диурез. Более крупные частицы остаются в течение определенного времени в кругу кровообращения, затем подвергаются метаболическому преобразованию.

Поливинилпирролидон (PVP) является полимером муравьиного альдегида и уксусной кислоты. Приготавливается в растворах, осмотическое давление которых приблизительно равно давлению плазмы. Этот раствор легко стерилизовать. Отрицательной стороной этого раствора является то, что он очень долго остается в организме. Еще спустя 6—8 месяцев наблюдались в тканях отложения бесформенной массы, окрашивающейся основными красками. Эта масса связана с PVP.

Оксиполижелатин. Растворы оксиполижелатина не являются токсическими, быстро удаляются с мочой (до 24 часов) и в настоящее время являются наиболее физиологическими со всех синтетических кровозаменяющих жидкостей. Не дают пирогенной реакции.

Однако отмечено, что после введения синтетических средств (декстрин, PVP, оксиполижелатин) удлиняется длительность кровотечения. После применения этих средств во многих случаях происходили кровотечения, причину которых выяснить полностью не удавалось. Это явление усиливается пропорционально количеству введенных растворов. У больных, которым вводили меньше 1 л жидкости, кровотечения появляются в около 10% случаев, а больным, которым вводили больше 1 л — около 30%.

В тех случаях, когда уменьшается количество циркулирующей крови, кровозаменяющую жидкость вводят внутривенно, в исключительных случаях — внутриартериально. Целесообразно вводить жидкости через артерии только в тех случаях, когда необходимо для улучшения венозного кровообращения резко поднять кровяное давление в аорте (при острой недостаточности сердечной мышцы и одновременной олиговолемии) (41, 47, 62, 70, 73).

Литература

I. Расстройства обмена веществ после травмы

1. Abels J. C., Young N. F., Taylor H. C. Jr.: Effects of testosterone and of testosterone propionate on protein formation in man. J. Clin. Endocrinol., 4, 198, 1944. — 2. August J. T., Nelson don H., Thorn G. W.: Response of normal subjects to large amounts of aldosterone. J. Clin. Invest.

v. 3, 1549, 1958. — 3. *Barter F. G., Liddle G. W., Duncan L. E. Jr., Barbar J. K., Delea C.*: The regulation of aldosterone secretion in man: the role of fluid volume. *J. Clin. Invest.* 35, 1306, 1956. — 4. *Basset S. H., Elden C. A., McCann W. S.*: The mineral exchanges of man. I. Organization of metabolism and analytical methods. *J. Nutrition*, 4, 235; 1951. — 5. *Bogoroch R., Timiras P.*: The response of the thyroid gland of the rat to severe stress. *Endocrinol.* 49, 548 (1951). — 6. *Braasch J. W.*: Protein metabolic response to trauma. *Surg. Gynec. Obst.* 88, 473; 1949. — 7. *Browne J. S. L., Schenker V., Stevenson J. A. F.*: Some metabolic aspects of damage and convalescence. *J. Clin. Investigation*, 23, 932; 1934. — 8. *Buchner H.*: Eiweissstoffwechsel und Trauma. *Arch. Klin. Chir.*, 283, 361, 1956. — 9. *Bull J. P.*: Nitrogen Balance after Injuries *Proc. Nutr. Soc.* 17, 114; 1958. — 10. *Chassin J. L., Mc Dougall H. A., Stahl W., MacKay M., Localio S. A.*: Effect of adrenalectomy on wound healing in normal and in stressed rats. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 86, 446; 1954.

11. *Chytil F.*: Poranienie a przemiana białkowiń. *Czeskoslowenska Gastroenterologia a Wyziva.* 10, 224; 1956. — 12. *Clark A. H.*: The effect of diet on the healing of wounds. *Bull. John Hopkins Hosp.* 30, 117; 1919. — 13. *Cope C., Nardi G. L., Quijano M., Rivit R. L., Stanbury G. B., Wight A.*: Metabolic rate and thyroid function following acute thermal trauma in man. *Ann. Surg.* 137, 165; 1953. — 14. *Corsa L. Jr., Olney J. M. Jr., Steenburg R. W., Ball M. R., Moore F. D.*: The measurement of exchangeable potassium in man by isotope dilution. *J. Clin. Investigation*, 29, 1280; 1950. — 15. *Cuthbertson D. P.*: The distribution of nitrogen and sulfur in the urine during conditions of increased catabolism. *Biochem. J.* 25, 236; 1931. — 16. *Cuthbertson D. P.*: The disturbance of metabolism produced by bony and non-bony injury with notes on certain abnormal conditions of bone. *Biochem. J.* 24, 1244; 1930. — 17. *Cuthbertson D. P.*: Interrelationship of metabolic changes consequent to injury. *Brit. M. Bull.* 10, 33; 1954. — 18. *Cuthbertson D. P.*: The disturbance of protein metabolism following physical injury. The biochemical response to injury. *Oxford* 193; 1960. — 19. *Cuthbertson D. P.*: Protein metabolism in relation to energy needs. *Metabolism. Clinical and Exp.* vol. VIII. No. 6, 787; 1959. — 20. *Darrow D. C.*: Body-fluid physiology: the relation of tissue composition to problems of water and electrolyte balance. *New England J. Med.*, 233, 91; 1945.

21. *Duncan L. E. Jr., Meyer R. J., Howard J. E.*: Mineral balance during brief starvation, The effect on serum electrolytes and mineral balance of maintaining the intake of certain mineral constituents. *J. Clin. Investigation*, 27, 389; 1948. — 22. *Elkinton J. R., Winkler A. W.*: Transfers of intracellular potassium in experimental dehydration. *J. Clin. Investigation*, 23, 93, 1944. — 23. *Engel F. L.*: The endocrine control of metabolism. *Bull. New York Acad. Med.* 29, 819; 1953. — 24. *Engstrom W. W., Markardt B.*: The effects of serious illness and surgical stress on the circulating thyroid hormone. *J. Clin. End.* 15, 953; 1955. — 25. *Evans E. I.*: Potassium deficiency in surgical patients: its recognition and management. *Ann. Surg.*, 1931, 945; 1950. — 26. *Fine D., Meiselas E., Auerback T.*: The effect of acute hypovolemia on the release of „aldosterone“ and on the renal excretion of sodium. *J. Clin. Invest.* 37, 232; 1958. — 27. *Forbes A. P., Donaldson E. C., Reifenstein E. C. Jr., Albright F.*: The effect of trauma and disease on the urinary 17-ketosteroid excretion in man. *J. Clin. Endocrinol.* 7, 264; 1947. — 28. *Генес С. Г.*: Об участии эндокринных желез в восстановлении организма, после хирургического воздействия. *Хирургия* 5, 69—77; 1960. 29. *Gillette R. W., Mansberger A. R. Jr., Oppenheimer J. H., Johnston C. E., Kokootsedes G. J.*: A new preparation for the study of experimental shock from massive wounds V. Changes in some serum electrolytes and nitrogenous fraction values. *Surgery* 43, 740; 1958. — 30. *Green H. N., Stoner H. B., Whiteles H. J., Eglin D.*: The effect of trauma on the chemical composition of the blood and tissues of man. *Clin. Sci.* 8, 65; 1949.

31. *Hanburg E. M.*: Thyroid Function after trauma in man. *Metabolism. Clin. and exper.* vol. VIII. No. 6, 913; 1959. — 32. *Hammond W. C., Aronow L., Moore F. D.*: Studies in surgical endocrinology. III. Plasma concentration of epinephrine and nor-epinephrine in anaesthesia, trauma and surgery as measured by modification of the method of Weil-Malehrbe and Bone. *Ann. Surg.* 144, 715; 1956. — 33. *Hardy J. D.*: Surgery and the endocrine system; physiologic response to surgical trauma — operative management of endocrine dysfunction. *W. B. Saunders Co., Philadelphia.* 1952. — 34. *Hayes M. A., Brandt R. L.*: Carbohydrate metabolism in the immediate postoperative period. *Surgery.* 32, 819; 1952. — 35. *Hayes M. A., Williamson R. J., Heidenreich W. F.*: Endocrine mechanisms involved in water and sodium metabolism during operation and convalescence. *Surgery.* 41, 353; 1957. — 36. *Hayes M. A.*: Adrenocortical function during surgical procedures. *Surgery.* 32, 811; 1952. — 37. *Hayes M. A., Collier F. A.*: The neuroendocrine control of water and electrolyte excretion during surgical anesthesia. *Surg. Gynec. Obst.* 95, 142; 1952. — 38. *Hill S. R. Jr et al.*: Studies on adrenocortical and psychological response to stress in man. *A. M. A. Arch. Int. Med.* 97, 269; 1956. — 39. *Holden W. D., Krieger H., Levey S., Abbott W. E.*: The effect of nutrition in nitrogen metabolism in the surgical patient. *Ann. of Surg.* 146, 563; 1957. — 40. *Howard J. E., Bigham R. S. Jr., Eisenberg H., Wagner D., Bailey E.*: Studies on convalescence. IV. Nitrogen and mineral balances during starvation and graduated feeding in healthy young males at bed rest. *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 78, 282; 1946.

41. *Hume D. M.*: The neuro-endocrine response to injury; present status of the problem. *Ann. Surg.* 138, 548; 1953. — 42. *Hume D. M., Nelson D. H.*: Adrenal cortical function in surgical

shock. *S. Forum.* 5, 568, 1955. — 43. Hormones in human plasma. Nature and transport. ed. by Antoniadis H. N. Little, Brown and Comp. Boston, Mass. 1960. — 44. *Ingle D. J.*: Permissive action of hormones. *J. Clin. Endocrinol and Metab.* 14, 1272; 1954. — 45. *Ingle D. J., Meeks R. C., Thomas K. E.*: The effect of fractures upon urinary electrolytes in non-adrenalectomized rats and in adrenalectomized rats treated with adrenal cortex extract. *Endocrinology* 49, 703; 1951. — 46. *Keys A., Brozek J., Henschel A., Michelson O., Taylor H. L.*: The biology of human starvation. University of Minnesota Press, Minneapolis. Minn. 1950. — 47. *Kinney J. M.*: Influence of intermediary metabolism on nitrogen balance and weight loss: some considerations basic to an understanding of injury. vol. VIII. No. 6, 809; 1959. — 48. *Kozol D., Mok W. T.*: Studies in nitrogen metabolism. *J. Lab. Clin. Med.*, 32, 1403; 1947. — 49. Lecture Outlines Postgraduate course on pre and postoperative care. 44 th Annual Clinical Congress, October, 1958, Chicago, Illinois. — 50. *Levenson S. M., Green R. W., Taylor F. H. L., Robinson P., Page R. C., Johnson R. E., Lund C. C.*: Ascorbic acid, riboflavin, thiamin, and nicotinic acid in relation to severe injury, hemorrhage, and infection in the human *Ann. Surg.*, 124, 840; 1946.

51. *Levenson S. M., Howard J. M., Rosen H.*: Studies of the plasma amino acids and amino conjugates in patients with severe battle wounds, *Surg. Gynec. Obst.* 101, 35; 1955. — 52. *Lockwood J. S.*: Postoperative nitrogen loss: a comparison of the effects of trauma and of caloric readjustment. *Ann. Surg.*, 130, 688; 1949. — 53. *Long C. N. H.*: The role of epinephrine in the secretion of the adrenal cortex. In *Wolstenholme, G. E. W.* ed. Ciba foundation colloquia on endocrinology, vol. IV. J. A. Churchill Ltd. London, England, 1952. — 54. *Masora E. J.*: The effect of physical injury on lipid metabolism. The biological response to injury. Oxford 175; 1960. — 55. *Мерезинский М. Ф.*: Травма, адаптация и значение в этом аскорбиновой кислоты, пантотеновой кислоты и пиридоксина. *Хирургия* II, 75—78; 1960. — 56. *Moore F. D.*: Metabolic care of the surgical patient. Philadelphia, London, 1959. — 57. *Moore F. D.*: Bodily changes in surgical convalescence. I. Normal Sequence — observations and interpretations. *Ann. Surg.* 137, 289; 1953. — 58. *Moore F. D., Ball M. R.*: The metabolic response to surgery. Charles C. Thomas, Springfield III, 1952. — 59. *Moore F. D., Steenburg R. W., Ball M. R., Wilson G. M., Myrden S. A.*: Studies in surgical endocrinology. 1. The urinary excretion of 17-hydroxycorticoids and associated metabolic changes, in cases of soft tissue trauma of varying severity and in bone trauma. *Ann. Surg.* 141, 145; 1955. — 60. *Müller A. F., Riondel A. M., Mach R. S.*: Control of aldosterone excretion by changes in volume of body fluid. *Lancet* 1, 831; 1956.

61. *Nardi G. L.*: Essential and nonessential amino-acids in the urine of the severely burned patients. *J. Clin. Invest.* 33, 847; 1954. — 62. *Noble R. L., Toby C. G.*: The role of the adrenal glands in protein catabolism following trauma in the rat. *J. Endocrinol.* 5, 303; 1948. — 63. *Окунов В. Н.*: Изменение азотистого обмена мышц при наложении и после снятия кровостоаавливающего жгута. *Эксперим. Хирургия* 6, 47—53; 1956. — 64. *Oszacki J., Marczyńska A., Adamczyk B.*: Wpływ urazu operacyjnego (częściowej resekcji żołądka) na gospodarkę elektrolitową i białkową u chorych na raka żołądka. *Pol. Przegl. Chir.*, 30, 13; 1958. — 65. *Oszacki J., Marczyńska A., Laskownicki A., Finowicka K.*: Metabolizm pooperacyjnego okresu u chorych na nadczynność tarczycy i wole obojętne. *Pol. Przegl. Chir.* 30, 347; 1958. — 66. *Oszacki J., Marczyńska A., Adamczyk B.*: Wpływ obustronnego wycięcia nadnerczy na gospodarkę elektrolitowo-wodną i białkową. *Pol. Przegl. Chir.* — 67. *Oszacki J., Sowińska B., Adamczyk B., Marczyńska A., Gedliczka O.*: Wpływ urazu operacyjnego (częściowej resekcji żołądka) na poziom elektrolitów krwi i białek osocza u chorych na wrzód żołądka i dwunastnicy. *Pol. Przegl. Chir.* 31, 159; 1959. — 68. *Perry W. F., Gemmel J. P.*: The effect of surgical operations on the excretion of iodine, corticosteroids and uric acid. *Canad. J. Research.* 27, 320; 1949. — 69. *Russel Scott Jr., Olney J. M., Howard J. M.*: Hepatic function of the battle casualty w Battle Casualties in Korea — Col. Hame Washington D. C., 1956. — 70. *Schreier K., Karch H. L.*: Über den Einfluss von chirurgischen Eingriffen auf den Aminosäurenstoffwechsel. *Arch. klin. Chir.* 280, 515, 1955.

71. *Schoenheyder F., Heilskow N. S. C., Olsen K.*: Isotopic studies on mechanismism of negative nitrogen balance produced by immobilization. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 6, 178, 1954. — 72. *Scott R., Howard J. M., Olney J. M.*: Hepatic function of the battle casualty — the systemic response to injury. *Int. Abstr. of Surg.* 102, 209; 1956. — 73. *Selye H.*: The physiology and pathology of exposure to stress. A treatise based on the concepts of the general-adaptation-syndrome and the diseases of adaptation. Acta Inc. Montreal. Canada, 1952. — 74. *Soberman R. J., Brodie B. B., Levy B. B., Axelrod J., Hollander V., Steele J. M.*: The use of antipyrine for the measurement of total body water in man. *J. Biol. Chem.*, 179, 31; 1949. — 75. *Steenburg R. W., Lemminhan R., Moore F. D.*: Studies in surgical endocrinology. II. The free blood 17-hydroxycorticoids in surgical patients. Their relation to urine steroids, metabolism and convalescence. *Ann. Surg.* 143, 180; 1956. — 76. *Taylor H. L., Erickson L., Henschel A., Keys A.*: The effect of bed rest on the blood volume of normal young men. *Am. K. Physiol.* 144, 277; 1945. — 77. *Thorn G. W., Jenkins D., Laidlaw J. C.*: Adrenal Response to stress in man. Recent progress in hormone research. 8, 171; 1953. — 78. *Thorn G. W., Ross E. J., Crabbe J., Hoff vant W.*: Studies on Aldosterone secretion in man. *Br. Med. J. v. 2,* 955; 1957. — 79. *Trémolières J., Derache R.*: Metabolisme des composés phosphorés et spécialement des nucleotides dans le tissue tramatisé. The Biochemical

response to surgery. Oxford, 23. — 80. Verney E. B.: Absorption and excretion of water; the antidiuretic hormone. Lancet, 2, 739; 1946.

81. Verney E. B.: Some aspects of water and electrolyte excretion. Surg. Gynec. Obst. 106, 441, 1958. — 82. Wilhelm A. E., Russel J. A., Engel M. G., Long C. N. H.: Some aspects of nitrogen metabolism of liver tissues from rats in hemorrhagic shock. Am. J. Physiol. 144, 674, 1945. — 83. Willkins L., Fleischmann W.: The influence of various androgenic steroids on nitrogen balance and growth. J. Clin. Endocrinol., 6, 383, 1946. — 84. Wilkinson A. W., Billing B. H., Nagy N., Stewart C. P.: Excretion of sodium and chloride after surgical operations. Lancet, 1, 640; 1949. — 85. Wynn V.: Some problems of water metabolism following surgery. The biochemical response to injury. Oxford, 291; 1960. — 86. Zak G. A., Brun C., Smith H. W.: The mechanism of formation of osmotically concentrated urine during the antidiuretic state. J. Clin. Invest. 33; 1064; 1954. — 87. Zimmerman L. M., Levine R.: Physiologic principles of surgery. W. B. Saunders Comp. Philadelphia and London, 1957. — 88. Zimmermann B., Casey J. H., Block H. S., Bickel E. Y., Covrik K.: Excretion of aldosterone by the post operative patients. S. Forum. 6, 3; 1956.

II. Кровотечение, олиговолемия, шоковые синдромы

1. Altmeier W. A., Cuthbertson W. B.: Progress Reports, Committee on Shock, 1957. — 2. Aub J. C.: Toxic factor in experimental traumatic shock. New Eng. J. Med. 231, 71; 1944. — 3. Baez S., Zweifach B. W., Shorr E.: Influence of liver arterialization on hemorrhagic shock; relation to hepatic VDM (ferritin) mechanisms. Federation Proc. 12, 8; 1953. — 4. Baez S., Zweifach B. W., Pellon R., Shorr E.: Renal factor in vascular response to hemorrhagic and traumatic shock. Am. J. Physiol. 166, 658; 1951. — 5. Багдасаров А. А., Аграненко В. А.: Опасности и осложнения, связанные с переливанием крови и методы их профилактики. Хирургия 9, 59—65; 1960. — 6. Bartter F. C.: The role of aldosterone in normal homeostasis and in certain diseases states. Metabolism 5, 369; 1956. — 7. Beecher H. K., Craig F. N.: Tissue metabolism following shock induced by hemorrhage. J. Biol. Chem. 148, 383; 1943. — 8. Bellinger W. F., Cohn H. E.: The preservation of whole blood. Int. Abstr. of surg. 112, 411; 1961. — 9. Biochemical response to injury. A symposium ed. H. B. Stoner Blackwell, Oxford, 1960. — 10. Blalock A.: Experimental shock VI. Arch. Surg. 22, 598; 1931.

11. Borden C. W., Wendell H. H., Gold D.: A study of experimental shock produced by meningococcus toxin. J. Lab. Clin. Med. 42, 787; 1953. — 12. Buchner H.: Eiwei ß stoffwechsel und Trauma. Arch. klin. Chir. 283, 361, 1957. — 13. Cannon W. B.: Traumatic shock Appleton. New York 1923. — 14. Chytil F.: Poranění a přezměna bílkovin. Československa Gastroenterologia 10, 244; 1956. — 15. Conway E. J.: Nature and significance of concentration relation of potassium and sodium ions in skeletal muscle. Physiology. Rev. 37; 84. — 16. Cuthbertson D. P.: The disturbance of metabolism produced by bony and nonbony injury. Biochem. J. 24, 1244; 1931. — 17. Cuthbertson D. P.: The disturbance of protein metabolism following physical injury. Biochemical response to injury. Oxford, 1960. — 18. Данилов М. Г.: Проблемы реактивности и шока. Медгиз; 1952. — 19. Davis J. H.: Shock and allied forms of failures of the circulation. Crune and Stratton New York, 1949. — 20. Дьяченко П. К.: Спорные вопросы обезболивания и шока. Хирургия 8, 121—130; 1961.

21. Деульская Е. Д., Серков Ф. Н.: Биопотенциалы коры головного мозга при острой кровопотере. Хирургия 6, 18—21; 1957. — 22. Ефимшин Н. С.: Некоторые вопросы внутриартериального переливания крови при тяжелом шоке. Хирургия 11, 19—23, 1958. — 23. Elkinton J. R., Danowski T. S., Winkler A. W.: Hemodynamic changes in salt depletion and in dehydration. J. Clin. Invest. 25, 120, 1946. — 23a. Erskine J. M.: The relation of the liver to shock. Int. Abstr. of surg. 106, 207, 1958. — 24. Engel F. L.: Shock and circulatory homeostasis. Josiah Macy Found, 1953. — 25. Fine J., Frank E. D. и соавт.: The bacterial factor in traumatic shock. Biochemical response to injury. — 26. Frank H. A.: Hemorrhage and shock, Physiologic principles of surgery (ed. Zimmerman L. M.) Saunders, 1957. — 27. Fomneau A.: Changes in energy transformation as an early response to cell injury. Biochemical response to injury. Oxford, 1960. — 28. Frank E. D., Fine J., Pillemer L.: Serum propeidin levels in hemorrhagic shock. Proc. Soc. exper. Biol. N. Y. 89, 223, 1955. — 29. Frank E. D., Frank H. A., Jacob S., Zigel H. A. E., Korman H., Eize J.: Effect of norepinephrine on circulation of the dog in hemorrhagic shock. Am. J. Physiol. 186, 74, 1956. — 30. Frank N. A., Jacob S. и др.: Traumatic shock Amer. J. Physiol. 168, 150, 1952.

31. Friedman E. W., Milrod S., Frank H. A., Fine J.: Hepatic circulation in haemorrhagic shock in rat. Proc. Soc. Exper. Biol. 8 Med. 82, 636, 1953. — 32. Goransoj E. S., Hamilton J. E., Haist R. E.: Changes in phosphate and carbohydrate metabolism in shock. J. Biol. Chem. 174, 1, 1948. — 33. Guynn V. L., Reynolds J. T.: The use and abuse of blood transfusions. Surg. Clinics of N. America Feb. 1958. — 34. Green H. N., Stoner H. B.: Biologica actions of the adenine nucleotides. H. K. Lewis London. 1950. — 35. Gregersen M. I.: Shock. Ann. Rev. Physiol., 1946. — 36. Hardy E. G., Morris J. C., и соавт.: Studies of the role of bacteria in irreversible hemorrhagic shock in dogs. Ann. Surg. 139, 282, 1954. — 37. Heinemann H. O., Smythe C. M., Marks P. A.: Effects of hemorrhagen on estimated hepatic blood flow and renal blood flow on dogs. Am. J. Phy-

siol. 174, 352, 1953. — 38. *Horsley J. S., Cosse J. J., Hood M., Sager N.* и др.: Elevation of blood ammonium in hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* 146, 949, 1957. — 39. *Howard J. M.* (editor) *Battle casualties in Korea.* Washington D. C., 1958. — 40. *Иванов В. Ю., Юхтина Е. М.*: К учению о шоке. *Хирургия* 3, 47—54, 1960.

41. *Jacob S., Weizel H., Gordon E., Korman H., Schweinburg F., Frank H., Fine J.*: Bacterial action in development of irreversibility to transfusion in hemorrhagic shock in the dog. *Am. J. Physiol.* 179, 523, 1954. — 42. *Johnson D. H.*: The effect of haemorrhage and hypotension on the liver blood flow. *J. Physiol.* 126, 413, 1954. — 43. *Judah J. D., Spector W. G.*: Reaction of enzymes to injury. *Brit. Med. Bull.* 10, 42, 1954. — 44. *Кочерин Ю. Г., Руфанов Ю. Г.*: Травматический шок в трудах советских ученых. *Хирургия* 1, 31—37, 1956. — 45. *Ковалевский Г. В.*: Редуцированное кровотечение в почках при острой смертельной кровопотере в эксперименте. *Эксперим. Хирургия — Анастезиология* 6, 39—45, 1961. — 46. *Lamson P. D., Roca J.*: The liver as a blood concentrating organ. *J. Pharmacol. 8 Exper. Therap.* 17, 481, 1921. — 47. *Le Page G. A.*: Biological energy transformation during shock as shown by tissue analyses. *Am. J. Physiol.* 146, 267, 1946. — 48. *Le Page*: The effect of hemorrhage on tissue metabolism. *Am. J. Physiol.* 147, 446, 1946. — 49. *Лухтенберг Ю.*: Об экспериментальном и клиническом изучении травматического послеоперационного шока. *Хирургия* 1, 87—89, 1957. — 50. *Lippert L., Lepow I. H., Ross O. A., Todd E. W., Wardlaw A. C.*: The properdin system and immunity: I. Demonstration and isolation of a new serum protein, properdin, and its role in immune phenomena. *Science* 120, 279, 1954.

51. *Manery J. F.*: Water and electrolyte metabolism. *Physiol. Rev.* 34, 344, 1954. — 52. *Mazur A., Litt I., Shorr E.*: The relation of sulfhydryl groups in ferritin to its vasodepressor activity. *J. Biol. Chem.* 187, 485, 1950. — 53. *Mazur A., Shorr E.*: Hepatorenal factors in circulatory homeostasis; identification of hepatic vasodepressor substance, VDM, with ferritin. *J. Biol. Chem.* 176, 771, 1948. — 54. *Mazur A., Baez S., Shorr E.*: The mechanism of iron release from ferritin as related to its biological activities properties. *J. Biol. Chem.* 213, 147, 1955. — 55. *Мельников Р. М.*: К вопросу о распределении крови при травматическом шоке. *Хирургия* 3, 73—75, 1957. — 56. *Millican R. C.*: Fluid, electrolyte and plasma protein disturbances in shock. Biochemical response to injury. Oxford, 1960. — 57. *Moon V. H.*: Shock, its dynamics, occurrence and management. Lea-Febiger Philadelphia, 1942. — 58. *Moore F. D.*: The metabolic response to thermal injury. Washington D. C., 1951. — 59. *Moore F. D.*: Metabolic care of the surgical patient. Saunders, 1959. — 60. *Oszacki J.*: Badania doświadczalne nad krwotokiem. *Folia med. cracoviensa*, 1, 212, 1959.

61. *Oszacki J.*: Dalsze badania doświadczalne nad krwotokiem. *Pol. Przegl. Chir.* 33, 1309, 1961. — 62. *Парфенов А. П.*: Применение норадреналина в комплексном лечении шока и терминальных состояний у больных с заболеваниями сердца, легких и пищевода. *Хирургия* 4, 18—21, 1961. — 63. *Paton W. D. M.*: The release of histamine. *Progr. Allergy* 5, 79, 1958. — 64. *Покровский Г. А.*: Венозное давление при травматическом шоке мирного времени. *Хирургия* 6, 48—51, 1961. — 65. *Rehman M. K., Frasier L. E.* и др.: Electrolyte imbalance and intracellular potassium sodium exchange. *Arch. Pathol.* 63, 154, 1957. — 66. *Rosenbaum D. K., Frank E. D.* и др.: High energy phosphate content of liver tissue in experimental hemorrhagic shock. *Amer. J. Physiol.* 188, 86, 1957. — 67. *Sayman W. A., Allem J. G.*: Blood, plasma and expanders of the plasma volume in the treatment of hemorrhagic shock. *Surg. Clin. N. Amer.* 39, 133, 1959. — 68. *Selye H., Heuser G.*: Fifth annual report on stress, 1955. — 69. *Selkurt E. E., Brecher G. A.*: Splanchnic hemodynamics and oxygen utilisation during hemorrhagic shock in the dog. *Circul. Res.* 4, 693, 1956. — 70. *Shields T. W., Rambach W. A.*: Whole blood transfusions in surgical practice. *Surg. Clin. N. Amer.* 39, 121, 1959.

71. *Shoemaker W. C., Walker W. F., Turk L. N.*: The role of the liver in the development of hemorrhagic shock. *Surg. Gyn. Obst.* 112, 327, 1961. — 72. *Shorr E., Zweifel B. W., Furchgott R. F., Baez S.*: Hepatorenal factors in circulatory homeostasis. IV. Tissue origins of the vasotropic principles, VEM and VDM, which appear during evolution of hemorrhagic and tourniquet shock. *Circulation* 3, 42, 1951. — 73. *Stoner H. B.*: Studies on the mechanism of shock. *Brit. J. exper. pathol.* 36, 306, 1958. — 74. *Wiggers C. J.*: Physiology of shock. New York, 1950. — 75. *Wiggers C. J., Opdyke D. F., Johnson J. R.*: Portal pressure gradients under experimental conditions, including hemorrhagic shock. *Am. J. Physiol.* 146, 192, 1946. — 76. *Zweifel B. W., Shorr E., Baez S., Rosenfeld S.*: Hepatorenal factors in circulatory homeostasis. XVIII. Relation of adrenals to formation of a renal vaso-excitator principle. *J. Clin. Endocrinol.* 7, 460, 1947. — 77. *Zweifel B. W., Metz D. B., Shorr E.*: Participation of VDM mechanism in drum shock and in development of „resistance“ to drum trauma. *Am. J. Physiol.* 164, 91, 1951.

4

Патофизиология воспаления

Воспаление представляет собой динамический процесс в организме, состоящий из ряда реакций сосудистой и лимфатической систем, а также из биохимических и клеточных изменений, в результате которых имеет место локализация воздействия патогенетического фактора. Воспаление всегда является симптомом тяжелого расстройства физико-химического равновесия в клетках и тканях и проявляется у высших животных.

Местные симптомы воспаления — покраснение, местное повышение температуры, боль, отек, расстройство функции известны давно. Вместе с тем, по мере того как изменялось наше понимание основных законов физиологии и биологии организма, изменялись и наши взгляды на сущность воспалительного процесса. После открытия Гарвеем закона кровообращения считалось, что воспалительный процесс прежде всего является симптомом расстройства сосудистой системы. После описания Мечниковым явления фагоцитоза начали считать, что именно фагоцитоз является сущностью воспалительного процесса, другие же тканевые реакции являются лишь сопутствующими.

В свете современных данных ясно, что воспалительный процесс является комплексом сложных реакций, каждая из которых может доминировать в клинико-патологической картине и которые приводят к расстройствам физического и биохимического равновесия в тканях (Ehrlich, 1961).

Расстройство метаболического равновесия в тканях проявляется в начальном периоде воспалительного процесса и обусловлено физическими и химическими свойствами фактора, вызвавшего воспаление. Эти первоначальные изменения можно определить как первичную воспалительную реакцию. Вторичная реакция проявляется изменениями в сосудистой и нервной системах и в соединительной ткани. Вторичная реакция начинается воспалительной гиперемией, образованием экссудата и накоплением в измененных тканях многоядерных лейкоцитов и других фагоцитирующих клеток, что приводит к развитию воспалительного инфильтрата.

Воспалительный процесс ведет к уничтожению патогенного фактора, удалению омертвевших клеток и тканей и компенсации расстройств метаболического равновесия.

Воспалительный процесс во многих случаях протекает с общей реакцией организма, к которой можно отнести повышение температуры, лейкоцитоз, изменение состава белков плазмы и т.д. Общие реакции такого вида могут вызывать в организме так называемую реакцию напряжения (стресс). В ре-

зультате стресса дело доходит до возбуждения гормональной функции в системе гипофиз — кора надпочечников, влияние гормонов может проявиться смягчением воспалительного процесса. Таким образом, явления стресса (Selye) (31) и воспалительный процесс оказывают друг на друга взаимное влияние; когда реакция стресса является реакцией в системе подбугорье — передняя доля гипофиза — кора надпочечников, воспалительный процесс является прежде всего местной тканевой реакцией, течение которой зависит от расстройств физико-химического равновесия в месте действия патогенного фактора.

В каждом воспалительном процессе происходит:

- 1) первичная воспалительная реакция;
- 2) развитие гиперемии;
- 3) появление экссудата;
- 4) образование инфильтрата и воспалительной пролиферации;
- 5) репаративная фаза воспалительного процесса.

Первичная воспалительная реакция

Первичная воспалительная реакция начинается физическими и химическими изменениями в пораженной воспалительным процессом ткани, особенно в соединительной. Течение и интенсивность этой реакции зависят от:

I. Физических и химических свойств фактора, вызвавшего воспалительный процесс.

II. Физических и химических изменений, вызванных этим фактором в тканях.

I. **Физические и химические свойства фактора**, вызвавшего воспаление, имеют большое значение для течения явлений, из которых складывается первичная воспалительная реакция. Многие факторы вызывают типичный, свойственный им вид воспаления, с характерным и типичным течением, что дает возможность правильно оценить этиологию патологического процесса на основании клинической картины и морфологических изменений. Физическими факторами, вызывающими воспалительный процесс, являются прежде всего следующие:

- а) механические травмы;
- б) термические и химические травмы;
- в) ионизирующая радиация.

Патогенные бактерии вызывают воспалительную реакцию и влияют на течение ее главным образом благодаря своим химическим свойствам и химическому составу продуктов их обмена веществ.

1. Бедки. Группа А гемолитических стрептококков содержит белок М специфического строения, обладающий антифагоцитарным действием. При отделении этого белка от стрептококков группы А последние теряют свою патогенность (9). От белка, содержащегося в микобактериях туберкулеза (туберкулопротеин), зависят туберкулиновые реакции. Палочка сибирской язвы обладает высокой патогенностью благодаря полипептидам, содержащим α -глутаминовую кислоту.

2. Углеводы. Оболочка и тело микробов содержит углеводы, преимущественно мукополисахариды. Содержание этих веществ в оболочке увеличивает патогенность микробов, так как затрудняет уничтожение их фагоцитами (39).

3. Жиры (липиды), имеющиеся в оболочке некоторых микроорганизмов, например, микобактерий туберкулеза и проказы, вызывают особый, проли-

феративный, характер воспалительного процесса с образованием специфических гранулем. Основную роль в образовании гранулем играют фосфолипиды (30).

4. Сложные соединения. Среди них необыкновенно важное влияние на интенсивность и течение воспалительного процесса оказывают эндотоксины, белково-полисахариδο-жировые соединения. Они в основном находятся в Грам-отрицательных микроорганизмах и придают им именно этот признак. Полисахариды, входящие в состав эндотоксинов, связаны со специфическими иммунологическими реакциями; от состава жировых соединений зависит токсичность эндотоксинов (36—37).

Полисахариδο-жировые соединения, будучи изолированы из микроорганизмов и введены внутривенно, вызывают тяжелые общие реакции в виде гранулоцитопении, лимфопении, фибринолиза, повышения температуры и поражения пропердиновой системы, обладающей бактерио- и вирусцидным действием. Эти соединения повреждают также сосудистый эндотелий и увеличивают проницаемость капиллярных сосудов (35).

Westphal и сотрудники (1958) занимались исследованием пирогенного действия химических соединений, содержащихся в эндотоксинах. Этим авторам удалось выделить из кишечной палочки полисахариδο-жировое соединение, которое после внутривенного введения в дозе 0,001—0,002 г/кг веса тела вызывает резкое повышение температуры. Механизм пирогенного действия эндотоксинов раскрыли исследователи Grant, Bennett и Wood (1954, 1946). Оказывается, что температура повышается через 30—60 минут после внутривенного введения жировой фракции, а через час начинается действие другого эндогенного, пирогенного фактора. Bennett и Beeson (1953) установили, что этот фактор вырабатывается гранулоцитами и ретикулоэндотелиальной системой.

5. Метаболиты патогенных микробов. Микроорганизмы содержат ряд ферментов, как нуклеаза, протеаза и липаза. Многие стрептококки вырабатывают нуклеазу, известную под названием стрептодорназы, которая расщепляет нуклеопротейды и облегчает всасывание экссудата. Многие микроорганизмы вызывают ферментацию глюкозы и других углеводов с образованием молочной кислоты. Поэтому воспалительный экссудат всегда обладает кислой реакцией. Особую роль в развитии симптомов воспаления и в течении этого процесса играет гиалуронат-лиаза, вырабатываемая стафилококками, стрептококками, пневмококками, а также анаэробной флорой. Исследования Duran Reynals показали, что гиалуронат-лиаза путем деполимеризации стромы соединительной ткани облегчает распространение микробов, увеличивает патогенность их и тяжесть инфекции. Самое большое количество гиалуронат-лиазы выделяют стрептококки группы А.

Другим ферментом, увеличивающим тяжесть воспалительного процесса, является кластридиопептидаза А, растворяющая коллагеновые волокна и приводящая к тканевому распаду.

Кластридиопептидаза А вырабатывается анаэробными микробами, вызывающими образование газа в тканях. Эти микробы также продуцируют лецитиназу, которая, растворяя лецитин, вызывает растворение оболочек эритроцитов и гемодиз их, в результате чего увеличивается тяжесть инфекции.

Многие микробы вырабатывают вещества, вызывающие осаждение фибрина. Среди этих субстанций лучше всего изучено действие коагулазы, выделяемой стафилококками. Вызывая отложение фибрина на поверхности стафилококков, этот фермент мешает фагоцитозу. Накопление значительного количества фибрина в воспалительном очаге является одним из факторов, иммобилизирующих микробы, и объясняет тот факт, почему в случаях ста-

филококковой инфекции гораздо чаще возникают осумкованные абсцессы, чем обширные флегмоны. Стрептококки же, выделяя стрептокиназу, тормозят образование фибрина, что способствует распространению воспалительного процесса с образованием флегмоны.

Последнюю группу бактериальных метаболитов, играющих роль в течении воспалительного процесса, составляют экзотоксины. Они отличаются от эндотоксинов тем, что являются более токсичными и обладают сильным антигенным действием. Эндотоксины являются характерным продуктом бактерий из группы Грам-отрицательных, тогда как экзотоксины — Грам-положительных. Известно наркотическое действие экзотоксинов, например, дифтерийной палочки и микробов дизентерии. Большинство экзотоксинов является белками с низким молекулярным весом, благодаря чему они легко проникают через микробную оболочку.

При воспалительном процессе экзотоксины могут вызвать ряд изменений, а именно:

- а) поверхностный некроз слизистой оболочки при дифтерии и дизентерии;
- б) гемолиз при стрептококковой инфекции;
- в) распад гранулоцитов при гнойных воспалительных процессах.

II. Морфологические изменения и химические и физико-химические расстройства в тканях. Морфологические изменения в ткани, пораженной воспалительным процессом, заключаются в дегенерации стромы и клеток соединительной ткани. В строме задерживается вода и наступает отек коллагеновых волокон, ввиду чего барьерная функция ее на воздействие патогенного фактора падает. Уже в раннем периоде воспалительного процесса повреждаются клетки соединительной ткани — фибробласты и тучные клетки. Тучные клетки крови образуются в костном мозге из так называемых базофилобластов, а тучные клетки соединительной ткани — из околосоудистых и недифференцированных мезенхимальных клеток. Топографическая локализация этих клеток в соединительной ткани различна и зависит от вида, к которому относится исследуемая особь. Зернистость тучных клеток содержит гепарин, гистамин, у мышей и крыс — также серотонин, что обнаружено путем введения в состав клетки серы S^{35} . При остром течении воспалительного процесса имеет место распад зернистости или разрушение тучных клеток в течение 5—15 минут от воздействия вредного фактора. Фибробласты также претерпевают отечные изменения, причем увеличивается их базофильность. Наиболее интересным явлением, обнаруженным в фибробластах, является захватывание ими гепарина, освобожденного из тучных клеток и переработка его в течение 2—6 часов. Возможно, что из переработанного гепарина фибробласты доставляют материал для построения мукополисахаридов и соединительной ткани (15).

Химические изменения в тканях, пораженных воспалительным процессом, характеризуются увеличением распада углеводов и белка и резким увеличением свободного гистамина, серотонина и других факторов, косвенно влияющих на течение воспалительного процесса.

Усиленное расщепление углеводов происходит как в аэробных, так и анаэробных условиях, и приводит к накоплению в тканях молочной кислоты. Молочная кислота играет основную роль в развитии ацидоза, сопутствующего воспалительным процессам.

Другой отличительной чертой биохимических процессов, происходящих в воспалительно-измененных тканях, является рост активности протеолитических ферментов, что приводит к распаду белка и освобождению полипептидов (33). В группе полипептидов имеется ряд тел, играющих важную роль в дальнейшем течении воспалительного процесса. Среди них следует

указать на так называемый фактор Menkin, брадикинин и фактор проницаемости Spector.

а. Фактор Menkin. Согласно взгляду Menkin (1940, 1950, 1960), клетки, пораженные воспалительным процессом, освобождают ряд белковых соединений, обладающих специфическим действием. Основным соединением этой группы является лейкотаксин, растворимый полипептид, который увеличивает проницаемость капиллярных сосудов и проникновение лейкоцитов за пределы сосудистой стенки (лейкодиapedез). Сходное действие, увеличивающее проницаемость капиллярных сосудов, оказывает экссудин, действующий особенно сильно в кислой среде. Другим фактором, который появляется в воспалительных экссудатах, является субстанция, увеличивающая лейкоцитоз (L.P.F. — leucocytosis promoting factor). Эта субстанция вместе с термостабильным фактором сходного действия объясняет механизм увеличения количества лейкоцитов при воспалительных процессах, в результате

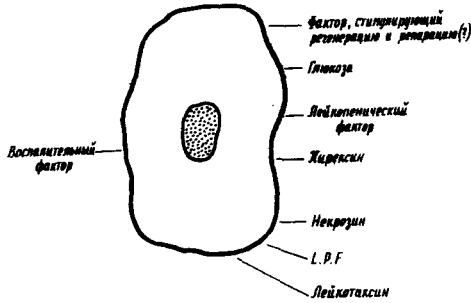


Рис. 33. Субстанции, вырабатываемые в клетке, поврежденной под воздействием воспалительного фактора (Menkin, 1960). LPF — Leucocytosis promoting factor (фактор увеличивающий лейкоцитоз)

раздражения мегакариоцитов в костном мозге. Из эйглобулиновой фракции экссудатов, обладающей протеолитическими свойствами, Menkin выделил субстанцию с сильным токсическим действием, так называемый некрозин. Соединением, вызывающим повышение температуры, является термостабильный фактор, имеющийся в экссудатах, так называемый пироксин, наконец, лейкопению при некоторых видах воспалительных процессов, по-видимому, вызывает, согласно теории Menkin, лейкопенический фактор, имеющийся в кислой среде, и лейкопенин, освобождающийся в экссудатах со щелочной реакцией (рис. 33).

Все эти субстанции, полученные из экссудатов плевральной полости, вызванных применением терпеновых соединений, являются промежуточным звеном между патогенным фактором при воспалительном процессе и наступающей затем реакцией со стороны сосудистой системы. Однако нет категорических доказательств того, что эти факторы действительно обладают специфическим действием и играют такую огромную роль в развитии воспалительного процесса, какую приписывает им Menkin. Spector (1956) установил, что многие полипептиды увеличивают проницаемость капиллярных сосудов; обнаружены также другие соединения, влияющие на увеличение числа лейкоцитов. Таким образом, выводы Menkin идут слишком далеко и являются односторонними; однако огромная заслуга этого автора заключается в том, что он значительно расширил диапазон наших сведений о биохимических изменениях при воспалительных процессах. Исследования в этой области автор проводит 30 лет

б Брадикинин был получен у собак путем воздействия плазмينا на псев-

доглобулины. Эта субстанция, которая по всей вероятности увеличивает проницаемость капиллярных сосудов, быстро разлагается под влиянием пептидазы.

в. Фактор проницаемости („permeability factor“), выделенный Spector из экссудата плевральной полости, является соединением, происходящим из белка сыворотки. Он обладает особенно большой активностью в раннем периоде воспалительного процесса с острым течением, и максимум его действия проявляется через 6 часов от момента воздействия фактора, вызвавшего воспалительный процесс. Он значительно увеличивает проницаемость капиллярных сосудов и липкость сосудистого эндотелия.

Для химических изменений, развивающихся при воспалительном процессе, характерно появление в соединительной ткани и в крови гистамина и серотонина. Гистамин появляется в результате действия декарбоксилазы на аминокислоту — гистидин. Содержание гистамина в тканях различно, нарастает при увеличении количества тучных клеток. Paton (1956) считает, что гистамин увеличивается под влиянием:

- 1) аллергических факторов;
- 2) повреждения тканей (травма, действие токсинов);
- 3) протеолитических ферментов (трипсин);
- 4) введения высокомолекулярных растворов (декстран, лошадиная сыворотка).

Увеличенное образование гистамина имеет место также после применения химических и симпатикомиметических лекарственных препаратов.

Роль, которую гистамин играет в развитии симптомов воспаления, явилась предметом многочисленных исследований (Ehrlich, 1961). По мнению Lewis (1928), гистамин вызывает так называемую тройную реакцию (triple reaction), заключающуюся в образовании 3 типичных полей гиперемии в воспалительном очаге, и является посредником между воспалительным фактором и сосудистой реакцией. Фармакологическое действие гистамина преходяще, он легко разлагается и быстро выделяется из организма.

Сходное действие приписывают серотонину.

Из других соединений, вызывающих сосудистую реакцию при воспалительном процессе, следует назвать факторы, являющиеся продуктами метаболизма нуклеопротеинов. Из факторов этой группы большую роль приписывают адениловой кислоте и аденозину как соединениям, сильно расширяющим сосуды, стимулирующим выход лейкоцитов за пределы сосудов и способствующим увеличению лейкоцитоза (6).

Физико-химические изменения в тканях, пораженных воспалительным процессом, являются следствием увеличенного гликолиза, накопления молочной кислоты и усиленного распада белков. В результате этого всего развивается воспалительный ацидоз и увеличивается осмотическое давление в тканях.

Воспалительный ацидоз. рН нормальной соединительной ткани 7,2. При тяжелых формах воспаления эта величина может упасть до 5,4. Frunder (1953) при воспалительном процессе различает ацидоз, развивающийся немедленно после воздействия патогенного фактора, и так называемый, вторичный ацидоз, развивающийся в более позднем периоде и прогрессирующий с развитием основного процесса. Ацидоз имеет огромное значение при воспалительном процессе: он вызывает отек соединительной ткани, увеличение проницаемости капиллярных сосудов и стимулирует лейкодиapedез. Таким образом, ацидоз является существенным фактором, который вызывает образование воспалительного экссудата и инфильтрации. Многоядерные лейкоциты гибнут при рН 6,7, поэтому нарастание ацидоза приводит к дезинтеграции лейкоцитов, что особенно характерно для гнойной формы воспаления.

Другим физическим фактором, влияющим на развитие симптомов воспаления, является гиперосмос. Распад клеток приводит к значительному увеличению количества молекул и как результат — осмотического давления. Увеличение осмотического давления влечет за собой усиление проницаемости капилляров и лейкодиapedез, в результате чего образуется экссудат и клеточная инфильтрация (рис. 34, 35). Давление в воспалительно измененной ткани в среднем десятикратно превосходит нормальное давление. При давлении примерно 30 см H_2O развивается клеточный некроз.

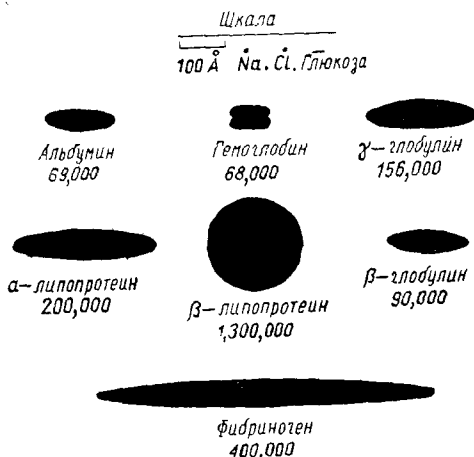


Рис. 34. Схема, показывающая сравнительную величину и форму молекул белка в сравнении с молекулами Na, Cl и глюкозы (Cohn, согласно Florey, 1958).

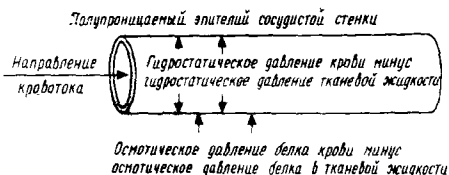


Рис. 35. Гидростатическое давление в сосудах вызывает фильтрацию жидкости через сосудистую стенку, которая в нормальных условиях непроницаема для белка. Жидкость притягивается из тканевых пространств благодаря осмотическому давлению белков крови, концентрация которых в сосудистой системе является более высокой, чем вне сосудов. В нормальных условиях осмотическое и гидростатическое давление уравновешены. При воспалительном процессе сосудистая стенка становится проницаемой для белка, ввиду чего количество его в тканях увеличивается. Гидростатическому давлению предстоит преодолеть пониженное осмотическое давление, ввиду чего жидкость проникает из сосудов в ткани

Воспалительная гиперемия, экссудат и застой

Согласно исследованиям Ricker (1924) (по Ehrich 1961) воспалительную гиперемию можно разделить на 3 фазы:

- 1) расширение капиллярных сосудов с ускорением кровотока (*fluxio*);
- 2) сужение капилляров с ускоренным кровотоком (*ischemia*),
- 3) расширение капилляров с замедлением и, наконец, прекращением кровообращения (*praestasis et stasis*).

Дальнейшие исследования показали, что изменения кровотока являются симптомами расширения и сужения сосудов, т.е. зависят от сосудодвигательных расстройств (17, 40).

Активная гиперемия является результатом паралича мелких кровеносных сосудов, которые не реагируют на адреналин и на раздражение симпатических нервов. Характерными чертами воспалительной гиперемии являются: поражение мелких сосудов, чему сопутствует образование экссудата, изменения наиболее интенсивны в периоде застоя (*stasis*). Старые взгляды, согласно которым неврогенные факторы играют основную роль в развитии воспалительной гиперемии, в настоящее время несколько потеряли свое значение. Участие рефлексов здесь несомненно (рис. 36), однако основное влияние на развитие воспалительной гиперемии оказывают химические факторы, как гистамин, серотонин, полипептиды, продукты распада нуклеиновых кислот и др. Активная гиперемия объясняет местное покраснение и повышение температуры (*rubor, calor*) в области воспалительного процесса, и способствует усиленному снабжению тканей кислородом, что особенно ярко выражено в раннем периоде воспаления.

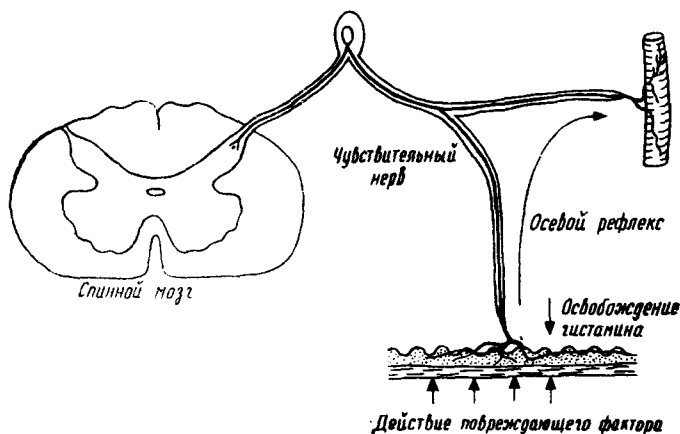


Рис. 36. Механизм рефлекторного расширения близлежащих артериальных сосудов после воздействия на кожу повреждающего фактора (Florey, 1958)

Экссудат — накопление жидкости в воспалительном очаге. Проникновение лейкоцитов за пределы сосудистой стенки является началом воспалительной инфильтрации (*infiltratio inflammatoria*). Механизмы развития экссудата и воспалительной инфильтрации различны.

Воспалительный экссудат отличается от трансудата более высоким содержанием белка и более высокой концентрацией высокомолекулярных субстанций. В трансудате уровень белка не превосходит 0,5%, тогда как в экссудате он может быть выше 5%. Исследования с применением радиоактивных изотопов и электрофореза на бумаге показали, что экссудат содержит все белковые фракции плазмы. Экссудаты отличаются от трансудатов еще и тем, что они нарушают консистенцию тканей (*desmolyosis*), что является результатом исчезновения ферментов и их активаторов из воспалительного очага.

Функциональное значение экссудата различно и зависит от наличия или отсутствия в нем фибрина. Серозный экссудат вызывает разжижение воспалительного фактора и его патогенных продуктов.

Ускоряя отток лимфы, серозный экссудат облегчает удаление вредных продуктов из воспалительного очага. Антитела и ферменты, проникающие в серозный экссудат, не всасываются пораженными кровеносными сосудами и, собираясь в тканях, способствуют обезвреживанию патогенного фактора и удалению разрушенных тканей.

Функциональное значение фибринозного экссудата иное. Благодаря наличию фибрина различные вредные факторы задерживаются в воспалительном очаге. Это явление Menkin (1950, 1960) назвал *fixatio inflammatoria*. Чем сильнее действие патогенного фактора, тем более резко выступает явление, заключающееся в иммобилизации этого фактора. Этому явлению способствуют:

1) блокада межклеточных пространств и лимфатических сосудов скоплениями фибрина, что делает невозможным перемещение фактора, вызвавшего воспаление;

2) понижение тканевой проницаемости;

3) резкое местное увеличение осмотического давления в результате накопления продуктов распада тканей.

Как мы уже указывали, накопление фибринозного экссудата увеличивается параллельно тяжести воспалительных изменений ткани. Эту зависимость Menkin (1950) выразил следующей формулой:

$$D = \frac{Kt}{I}, \text{ где}$$

D — диссеминация,
t — длительность микробной инвазии,
I — степень местного повреждения тканей,
K — константа.

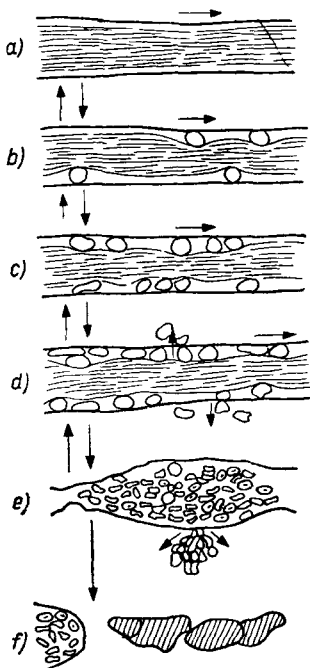


Рис. 37



Рис. 38

Рис. 37. Периоды воспалительных изменений со скоплением лейкоцитов по краям проникновения их в ткани и распадом сосудистого эндотелия, a — норма, b — прилипание лейкоцитов к сосудистым стенкам, c — все более плотное прилегание лейкоцитов к сосудистой стенке, d — начинающийся распад лейкодиапедеза, e — местные экстравазаты эритроцитов, начинающийся распад эндотелия, f — полный и необратимый распад эндотелия (Florey)

Рис. 38. Сосуды, наполненные жидкостью, в периоде воспалительного застоя. Наибольшая деформация сосудов в месте выхождения лейкоцитов за их пределы (Florey)

Застой (*stasis*). В периоде сосудистых изменений и ускорения кровотока в начальном периоде воспалительной гиперемии, циркулирующая кровь начинает разделяться на области: в периферической части сосуда течет плазма, в осевой части — морфологические элементы крови. По мере увеличения паралитического состояния сосудов и их расширения замедляется скорость тока крови. В этом периоде можно обнаружить наличие лейкоцитов по периферии

сосуда и, наконец, склеивание их со стенками мелких сосудов и капилляров. Вначале струя крови отрывает отдельные лейкоциты, приклеившиеся к сосудистой стенке; однако с течением времени они все прочнее удерживаются на ней. Лейкоциты становятся более плоскими и вытягиваются вдоль оси сосуда. По мере нарастания воспалительного процесса кровоток становится все более замедленным и после периода безуспешных колебательных движений

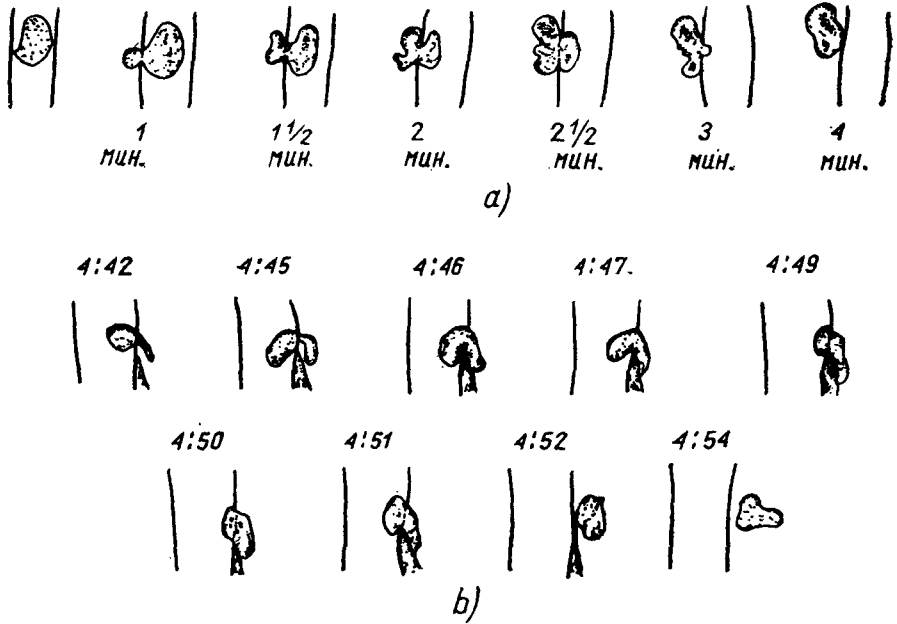


Рис. 39. Фазы выхождения лейкоцитов за пределы капиллярных сосудов (Florey)

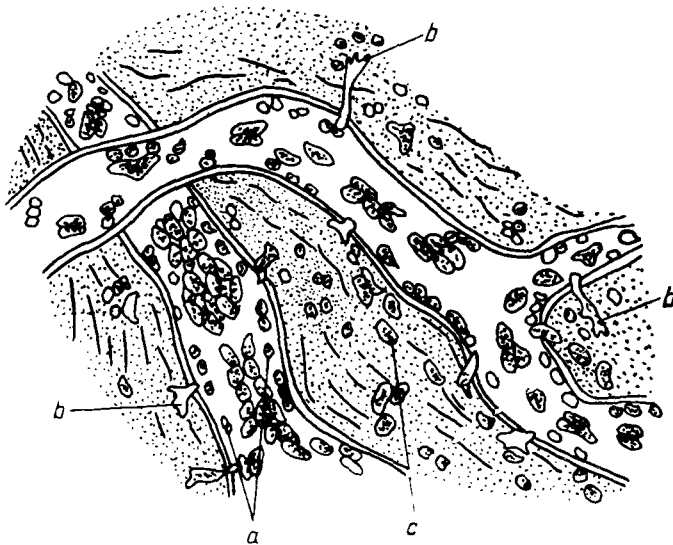


Рис. 40. Брюшайка лягушки в воспалительном состоянии: *a* — лейкоциты в венах занимают крайнее положение, *b* — эритроциты, проникшие в воспалительно измененные ткани, *c* — образование инфильтратов из лейкоцитов (Florey)

полностью прекращается. В настоящее время застой объясняется прежде всего поглощением плазмы воспалительно измененными тканями. Потеря плазмы приводит к сгущению крови, а морфологические элементы ее, лишенные жидкой среды, перестают двигаться. Застоем предшествует усиленное проникновение лейкоцитов за пределы сосудистой системы после их склеивания со стенками капилляров. В периоде полного застоя прекращается образование экссудата и переход лейкоцитов в ткани. В этом периоде дело доходит до быстрого падения доставки кислорода. Результатом длительного застоя является аноксия и некроз тканей (рис. 37, 38, 39, 40).

Воспалительная инфильтрация (*infiltratio inflammatoria*)

Термином воспалительной инфильтрации определяется накопление в тканях лейкоцитов, которые проникли в воспалительный очаг из циркулирующей крови или из окружающих тканей. Накопление воспалительных клеток, вызванное усиленным делением их, называют воспалительной пролиферацией (*proliferatio inflammatoria*). Лейкоциты, составляющие основную массу воспалительного инфильтрата, это нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы и макрофаги. Нейтральные лейкоциты и эозинофилы возникают в костном мозге, тогда как макрофаги, по мнению одних авторов, происходят из лимфоцитов, согласно другим — из циркулирующих моноцитов и тканевых гистиоцитов (Ehrlich 1961). Циркулирующие моноциты и гистиоциты являются клетками ретикулоэндотелиальной системы.

Наши современные сведения о ретикулоэндотелиальной системе несовершенны. Мы знаем точно, что одной из функций этой системы является фагоцитоз, но роль многих элементов ретикулоэндотелиальной системы и их связь с мезенхимальными клетками еще не выяснены. Согласно современным данным, постоянные ретикулоэндотелиальные клетки в лимфатических узлах, селезенке, печени и других органах встречаются вместе со сходными клетками, которые плохо различимы и не обладают фагоцитарными способностями. Клетки этого типа имеются также в адвентициальном слое мелких кровеносных сосудов. Имеются данные, свидетельствующие о том, что это недифференцированные мезенхимальные клетки. Из них образуются макрофаги и клетки ретикулоэндотелиальной системы. Макрофаги в воспалительном инфильтрате происходят из моноцитов крови, тканевых гистиоцитов и недифференцированных мезенхимальных клеток. Происхождение моноцитов, макрофагов, лимфоцитов и плазматических клеток представлено на рис. 41.

Механизм образования воспалительного инфильтрата. В начальном периоде воспалительного процесса в воспалительном инфильтрате преобладают нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы и макрофаги. После 3-го дня начинают преобладать макрофаги, гранулоциты через 2—3 дня подвергаются распаду (7, 14).

Прохождение лейкоцитов за пределы сосудистой системы происходит скорее в области мелких вен, чем капилляров. Наблюдения последних лет свидетельствуют о том, что воспалительный фактор, проникая в капиллярные сосуды, вызывает изменения в эндотелии к периферии от места проникновения, т.е. в мелких венах. В воспалительном очаге фагоциты подвергаются хемотаксису, т.е. притягиваются определенными химическими субстанциями. Механизм этого явления изучен McCutcheon (1955) и Harris (1954), причем хемотаксические свойства обнаружены по отношению к нейтрофильным лейкоцитам; лимфоциты не обладают этими качествами.

Со времени Мечникова известно, что нейтрофильные лейкоциты, эозинофилы и макрофаги обладают фагоцитарными свойствами, поглощая и пере-

варивая микроорганизмы и фрагменты распавшихся тканей. Подробные исследования фагоцитоза, которыми занимались Ehrich (1956) и Harris (1954), помогли глубже понять механизм этого явления. В настоящее время общепринято мнение, что фагоцитоз в основном обусловлен наличием глобулинов на поверхности частичек. Многие частички, образующие взвесь в растворе соли, не подвергаются фагоцитозу. При погружении этих частичек в плазму начинается фагоцитоз. Глобулины, которые обуславливают начало фагоцитоза, называются опсонинами. Наиболее активными в этом отношении являются специфические антитела, называемые иммуноопсонинами. Однако иногда фагоцитоз может иметь место без наличия опсонин, что установле-

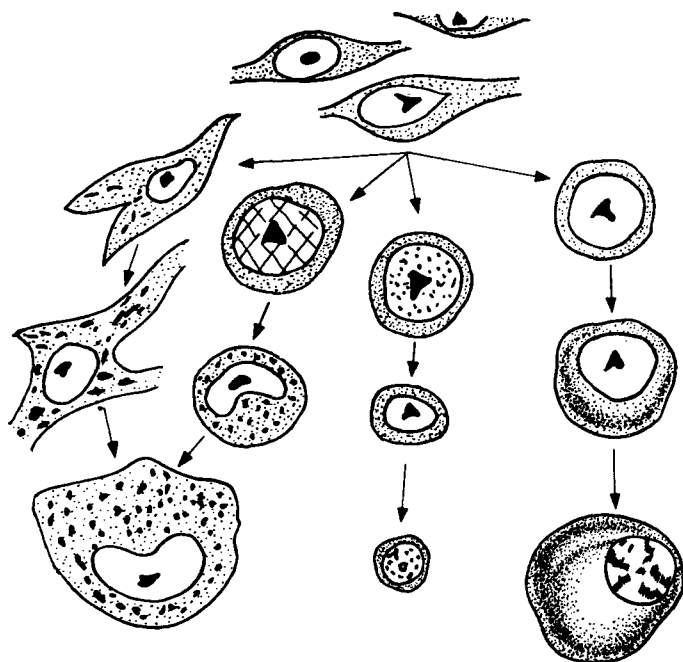


Рис. 41. Схема, представляющая развитие недифференцированных мезенхимальных клеток, из ретикулярных клеток, моноцитов и макрофагов (слева), лимфоцитов (середина) и плазматических клеток (справа) (Ehrich, 1961)

но по отношению к Грам-положительным микроорганизмам (стафилококкам и стрептококкам). Многие другие факторы могут также оказать влияние на фагоцитоз. Этими факторами являются: концентрация ионов, осмотическое давление в воспалительном очаге, витамины и гормоны, возраст больного, температура тела и мн. др. Wood и Smith (1949) установили, что фагоцитоз зависит от физических свойств ткани, в которой он происходит. Оказалось, что фагоцитарные свойства клеток в воспалительном инфильтрате проявляются в гораздо меньшей степени на гладкой поверхности, так как в этих условиях фагоцитам гораздо труднее иммобилизовать и поглотить микробы. На неровной шероховатой поверхности микроорганизмы легче поглощаются протоплазмой фагоцитов. Wood назвал это явление поверхностным фагоцитозом.

Эффективность фагоцитоза значительно повышают профилактические

прививки, а фагоцитарные способности ослабляет блокада ретикулоэндотелиальной системы коллоидальными растворами или торотрастом. Не без влияния на этот процесс оказывается ионизирующее излучение; для торможения фагоцитоза необходима соответственно высокая доза лучей, характера смертельной дозы. Гормональные препараты, особенно тестостерон, ДОСА и кортизон не оказывают особого влияния на течение фагоцитоза. Гипотермия (22—26°) тормозит фагоцитоз.

Переваривание поглощенных фагоцитами частичек микробных тел и фрагментов тканей происходит благодаря имеющимся в лейкоцитах и макрофагах ферментам, как нуклеаза, протеаза, карбогидраза и липаза. Благодаря этому фагоциты играют антидтоксическую и бактерицидную роль. Бактерицидное действие фагоцитов зависит от наличия в них так называемых эндогенных антибиотиков, как гистон и лизоцим, разрушающих осмотический барьер микроорганизмов (16).

Судьба конечных продуктов внутриклеточного переваривания нуждается в дальнейших исследованиях. Часть из них выводится фагоцитами, некоторые продукты, как нуклеопротеины, распавшиеся на пуриновые и пиримидиновые соединения, используются для ресинтеза белка. Известно также, что часть переваренного материала может отлагаться в макрофагах и оставаться в них неограниченный период времени. Установлено, что человеческий альбумин может храниться в ретикулоэндотелиальной системе в течение 100 дней. Ферменты, освободившиеся при распаде лейкоцитов, могут сохранить свою биологическую активность и содействовать растворению и всасыванию клеточного детрита и положить начало явлениям регенерации.

Воспалительная пролиферация (*proliferatio inflammatoria*)

Понятие воспалительной пролиферации означает накопление лимфоидных (лимфоцитообразных) клеток, прежде всего плазматических, и лимфоцитов. Гранулоциты и макрофаги действуют главным образом в области воспалительного очага, лимфоидные клетки размножаются в периферических лимфатических узлах. Местную пролиферацию этих клеток называют также лимфоцитарной круглоклеточной инфильтрацией.

Плазматические клетки образуются в процессе созревания плазмобластов, что обнаружено в лимфатических узлах и очагах множественной миеломы вида плазмоцитомы. Плазмобласты происходят из недифференцированных мезенхимальных клеток; нет данных, которые бы указывали на их связь с лимфоцитами и макрофагами. Основная функция плазматических клеток заключается в синтезе антител и других γ -глобулинов. Доказательства того, что плазматические клетки действительно синтезируют гуморальные антитела, можно видеть из следующего:

1. Синтез белка нуждается в наличии цитоплазмы, богатой рибонуклеиновыми кислотами. Плазматические клетки обладают такой цитоплазмой, лимфоциты и макрофаги лишены ее.

2. У новорожденных и людей с агаммаглобулинемией плазматические клетки отсутствуют.

3. Все случаи гипергаммаглобулинемии, наблюдавшиеся в клинике, протекали с резким ростом количества плазматических клеток в костном мозге, селезенке и лимфатических узлах.

4. Синтез антител у экспериментальных животных растет параллельно увеличению количества плазматических клеток.

В свете этих фактов, взгляды некоторых авторов, утверждающих, что ретикулоэндотелиальная система и лимфоциты могут являться источником

образования антител, не могут быть безоговорочно приняты (Ehrlich 1961).

Реакция антиген-антитело может быть быстрой и замедленной. Клиническими примерами быстрой реакции являются сенная лихорадка, бронхиальная астма, сывороточная болезнь, замедленной — туберкулиновые реакции, аллергии бактериальной этиологии. Быструю гиперэргическую реакцию вызывают гуморальные антитела, переносимые сывороткой крови, замедленные реакции зависят от клеточных антител. Гуморальные антитела являются γ -глобулинами, физико-химические свойства клеточных антител до настоящего времени не изучены. С серологической точки зрения антитела можно разделить на преципитирующие (агглютинины, антитоксины, лизины и опсоины) и неprecипитирующие (блокирующие и аллергизирующие антитела).

Поскольку роль плазматических клеток в воспалительном процессе изучена, постольку значение лимфоцитов остается одним из наиболее трудных для выяснения вопросов. Малые лимфоциты скорее всего являются полностью дифференцированными конечными формами, тогда как большие и средние лимфоциты являются смесью клеток, таких как плазмобласты, недифференцированные гемоцитобласты. В первом периоде воспалительного процесса количество лимфоцитов при воспалительной пролиферации быстро увеличивается, однако позже они подвергаются распаду в тканях. Распад лимфоцитов происходит особенно быстро на вершине действия стрессовых факторов. При помощи биохимических исследований установлено, что лимфоциты могут играть роль в метаболизме измененных в воспалительном процессе тканей, и что доставляя материал и энергию для синтеза, они играют роль питательных клеток, так называемых трефоцитов. Трефоцитарную теорию относительно роли лимфоцитов изучали Kalsall и Crabb (1959).

Сопоставляя приведенные выше данные, можно кратко представить важнейшие изменения при воспалительном процессе:

1. Сосудистая система:

расширение артериол и капилляров, увеличение давления в капиллярах и увеличение их проницаемости. Увеличение проницаемости вызвано действием гистамина, серотонина, лейкотоксина, фактора Spector. По мере развития воспалительного процесса — застой и локальный тромбоз сосудов.

2. Лимфатическая система:

увеличение давления и лимфотока в лимфатических сосудах, увеличение их проницаемости. Через 24—48 часов проницаемость лимфатических сосудов уменьшается, наступает блокада сосудов (отложение фибрина).

3. Клеточные изменения:

проникновение клеток сквозь стенку капиллярных сосудов, вначале многоядерных лейкоцитов (рН 7,2—7,4), затем макрофагов (рН 6,8—6,9). При рН 6,7 наступает гибель лейкоцитов и образование гноя. Лейкоциты и макрофаги обладают фагоцитарными свойствами, плазматические клетки вырабатывают антитела, лимфоциты исполняют роль питательных клеток. Клетки L.P.F. Menkin и адениловые соединения стимулируют лейкоцитоз.

4. Биохимические изменения:

проникновение альбуминов, глобулинов и фибриногена из капиллярных сосудов в воспалительный очаг, образование отложений фибрина в лимфатических и кровеносных сосудах. Увеличение потребления кислорода в ткани, пораженной воспалительным процессом. Усиленный распад белка с образо-

ванием аминокислот, полипептидов и освобождением азота. Усиление протеолитической функции ферментов. Катаболизм углеводов с накоплением молочной кислоты, местный воспалительный ацидоз. Накопление калия и специфических субстанций (лейкотаксина, экссудина, L.P.F., некрозина, пирексина, лейкопенического фактора, брадикинина, фактора Spector), гистамина, серотонина (Davies и Dragstedt 1957).

ОБЩИЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВОСПАЛЕНИЯ

Воспалительные процессы, встречающиеся в хирургической клинике, чаще всего вызваны местной или общей инфекцией, которая приводит к ряду симптомов со стороны многих систем и органов:

1 Система кровообращения. Одним из наиболее частых симптомов воспалительных процессов и хирургической инфекции является повышение температуры, которое вызывает ряд изменений со стороны органов кровообращения. При ознобе отмечается спазм кровеносных сосудов, особенно капилляров кожи, мозга и почек. Ускоряется пульс, артериальное давление вначале повышается, увеличивается потребление кислорода. Когда повышенная температура достигает максимальных цифр, наступает значительное расширение кровеносных сосудов, кожа становится горячей на ощупь, краснеет. Артериальное давление падает, однако объем циркулирующей крови не изменяется. При тяжелой инфекции (гемолизирующий стрептококк, анаэробная инфекция, септические состояния, разлитой перитонит) может наступить шок.

Причиной шока в этих случаях является:

а) уменьшение количества циркулирующей крови в результате выделения определенного количества плазмы в инфицированных очагах (абсолютная олиговолемия);

б) реже первичное расширение сосудистого русла под влиянием токсического действия микроорганизмов и их продуктов обмена (относительная олиговолемия).

Синдром шока при септических состояниях усиливается поражением паренхиматозных органов — сердца, печени и почек.

При лечении, кроме введения антибиотиков, следует иметь в виду компенсацию расстройств водно-электролитного баланса, переливание крови и применение лекарственных препаратов, повышающих артериальное давление.

2 Дыхательная система. При ознобе отчетливо увеличивается минутная вентиляция и частота дыхания, увеличивается содержание CO_2 в альвеолярном воздухе, а также в венозной и артериальной крови. При повышении температуры эти расстройства исчезают, однако содержание кислорода в венозной крови является более высоким, а CO_2 более низким, чем в физиологических условиях.

3. Биохимические расстройства вытекают из выше описанных изменений. Они характеризуются усиленным распадом белка, отрицательным азотным балансом, гипергликемией и глюкозурией; накопление молочной кислоты может привести к метаболическому ацидозу. У больных с высокой температурой нередко имеет место обезвоживание, что вместе с функциональными расстройствами почек приводит к увеличению уровня мочевины и калия, снижению уровня натрия и хлора и сгущению крови.

4. Анемия. Результатом некоторых хронически протекающих инфекций и воспалительных процессов является гипохромная анемия. Она является следствием замедленного синтеза гемоглобина, регенерация крови запаздывает. Гемолизирующие микробы увеличивают тяжесть гематологических симптомов. Увеличивается выделение уробилиногена с мочой, уровень железа в плазме падает ниже нормы. Падение уровня железа в плазме объясняется значительным накоплением этого элемента в воспалительно измененных тканях.

5. Инфекция и функция надпочечников. Известно, что удаление надпочечников резко уменьшает сопротивляемость организма к инфекции. При хронических воспалительных процессах нередко наблюдается гипертрофия коры надпочечников. О гиперфункции коры надпочечников при инфекции свидетельствует увеличение количества метаболитов кортизола в моче. Современные исследования указывают на то, что противовоспалительное действие лустизола и АСТН является результатом торможения функции

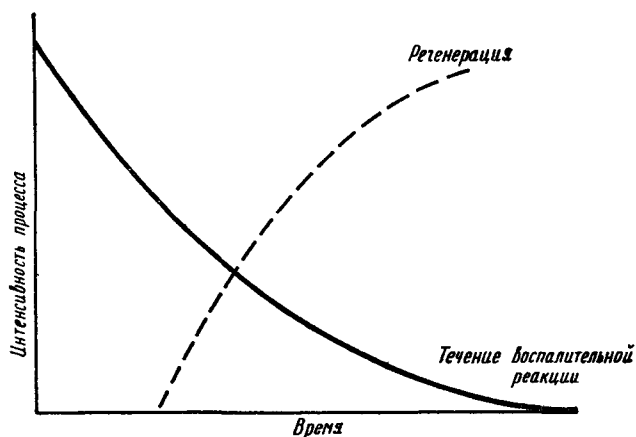


Рис. 42. Зависимость воспалительного процесса и регенерации от фактора времени (Menkin)

клеток, пораженных воспалительным процессом (Menkin, 1960), которые в этих условиях не могут освобождать большого количества субстанций, усиливающих воспалительный процесс, как лейкотаксин, экссудин и др. Однако, с другой стороны, кортизол или АСТН обостряют течение некоторых воспалительных процессов, например, перитонита. В этих случаях гормоны, вероятно, тормозят образование спаек, которые ограничивают воспалительный очаг и препятствуют распространению воспалительного процесса.

Общие правила лечения воспалительных процессов и хирургической инфекции известны. Они заключаются в применении антибиотиков, к которым чувствительна микробная флора, вызвавшая воспаление, дренировании гнойных очагов. Диета должна быть богата белками и содержать большое количество витамина С и В. Для увеличения сопротивляемости организма и борьбы с анемией больным следует производить переливание крови. Абсолютный покой, иммобилизация и, в зависимости от топографических условий, возвышенное положение части тела, пораженной воспалительным процессом, уменьшает отек и боль. При некоторых инфекциях (гемолитическом стрептококке), местное применение холода в течение 6—8 часов способствует ограничению воспалительного процесса и уменьшению интенсивности его.

Восстановительный период воспаления

С того момента, когда организм справился с расстройствами, имеющими место при воспалительном процессе, начинается последний период — регенерация поврежденных тканей. Регенерация может начаться при еще продолжающемся воспалительном процессе (рис. 42). Регенерация клеток и тканей происходит путем клеточного деления, увеличения количества фибробластов и значительной пролиферации эндотелия капиллярных сосудов. Образуются новые капилляры и лимфатические сосуды, развитие которых является сущностью так называемой сосудистой организации. Через некоторое, довольно продолжительное время, в ткани начинает откладываться коллаген и в воспалительном очаге образуется рубец. В качестве фактора, стимулирующего увеличение количества фибробластов и рост сосудистого эндотелия, Menkin называет субстанцию, освобождающуюся из поврежденных клеток — growth promoting factor. Частные вопросы регенерации и заживления ран будут изложены в дальнейшем.

Литература

1. Benditt E. P.: Morphology, chemistry and function of the mast cells Ann. N. Y. Acad. Sc., 73, 204, 1958. — 2. Bennett I. L., Beeson P. B.: Studies on the pathogenesis of fever J. Exp. Med. 98, 477, 1953. — 3. Davies H. A., Dragstedt L. R.: Surgical Physiology. Hoeber, Hooper New York 1957. — 4. Duran Reynals F.: Tissue permeability and spreading factors in infection. Bact. Rev. 6, 197, 1942. — 5. Duran Reynals F., Mc Crea J. F.: The ground substance of the mesenchyme in inflammation. in Mech. of Inflammation (Jasmin and Robert) 160 (Montreal 1953). — 6. Ehrlich W. E.: Die Entzündung. Handb. Allg. Path. V, VII, I., 1, (Springer — Berlin 1956). — 7. Ehrlich W. E.: Inflammation Progr. Surg. Karger. Basel — New York, 1, 1—70, 1961. — 8. Florey H.: General Pathology. изд. II. Lloyd-Leuke 1958. — 9. Foley M. J., Wood W. B.: Studies on the pathogenicity of group A streptococci. J. Exp. Med. 110, 617, 1959. — 10. Fritze E., Doering P.: Der Einfluss der Pyrogengewöhnung (Toleranz) auf die Verteilung eines markierten Endotoxins in Organismus. Zt. Ges. exp. Med. 132, 337, 1959.
11. Frunder H.: Die Stoffwächsel des entzündeten und geschädigten Gewebes — Mech. of Inflammation (Jasmin and Robert) 175, (Acta Inc. Montr., 1953). — 12. Grant R., Wahlen W. J.: Latency of pyrogen fever, appearance of a fastacting pyrogen in the blood of febrile animals and in plasma incubated with bacterial pyrogens. Am. J. Physiol. 173, 47, 1953. — 13. Hale J. H., Smith W.: Influence of coagulase on phagocytosis of staphylococci. Brit. J. Exp. Path. 26, 209, 1945. — 14. Harris H.: Role of hemataxis in inflammation. Physiol. Rev. 34, 529, 1954. — 15. Higginbotham R. D., Dougherty T. F.: Micellophagosis and detoxification R. E. S. Bull. 2, 27, 1956. — 16. Hirsch J. G.: Bacteriocidal action of histone. J. Exp. Med. 108, 925, 1958. — 17. Illig L.: Physiologic and Physiologie des Kapillarbetts. In: Angiologia (Ratschow) 124, Thieme. — Stuttgart 1959. — 18. Kelsall M. A., Crabb E. D.: Lymphocytes and Mast Cells. Williams, Willkins Baltimore 1959. — 19. Kowalczykowa J.: Zarys anatomii patologicznej ogólnej i szczegółowej PZWL, 111—136, 1960. — 20. Lewis T.: Die Blutgefäße der menschlichen Haut. Karger-Berlin 1928.
21. Menkin V.: Dynamics of Inflammation (Mc Millan — New York 1940). — 22. Menkin V.: Newer Concepts of Inflammation — Thomas Springfield 1950. — 23. Menkin V.: Biochemical mechanism in inflammation. B. Med. J. — 21. May 1521—1528, 1960. — 24. McCutcheon M.: Chemotaxis and locomotion of leucocytes. Ann. N. Y. Acad. Sc. 59, 941, 1955. — 25. Mc Goven V. J.: The mechanism of inflammation. J. Path. Bact. 73, 99, 106, 1957. — 26. Paszkiewicz L.: Anatomia Patologiczna T. III, ч. 1, PZWL 1953. — 27. Paton W. D. M.: The mechanism of histamine release. In Histamine (Ciba found). Little Brown Co. Boston 59, 1956. — 28. Perry W. L. M.: Skin histamine — In histamine ibid, s. 242. — 29. Ricker G.: Die Pathologie als Naturwissenschaft: Springer Berlin 1924. — 30. Roulet F.: Der Tuberkelbazillus und das tuberkulöse Granulom. Klin. Wschr., 21, 41, 1949.
31. Selye H.: Stress życia. PZWL, 1960. — 32. Spector W. G.: The mediation of altered capillary permeability in acuta inflammation J. Path. Bact. 72, 367, 1956. — 33. Ungar G.: The fibronolytic system in inflammation in the Med. of Inflammation (Jasmin and Robert) Acta — Montreal 1953. — 34. Ungar G.: Mechanism of histamine release. In Histamine (Ciba found) 431, Little, Brown Co — Boston 431, 1956. — 35. Westphal O.: Properdin, Ärztl. Fortbildg. (9), 1957. — 36. Westphal O., Lauderitz O.: Chemische Erforschung von Lipopolysacchariden Gram-negativer

Bakterien. Zt. Ang. Chem. 66, 407, 1954. — 37. *Westphal O.* и соавт.: Die Inaktivierung der endotoxischen Lipoid Komponente (Lipoid A) bakterieller Lipopolysaccharide durch Pferdeserum. Zt. Naturforsch. 13, 572, 1958. — 38. *Wood W. B., Smith M. R., Watson B.*: Studies on the mechanism of recovery in pneumococcal pneumonia. J. Exp. Med. 84, 387, 1946. — 39. *Wood W. B., Smith M. R.*: The inhibition of surface phagocytis by the „slime layer“ of pneumococcus Тип III. J. Exp. Med. 90 : 85, 1949. — 40. *Zweifach B. W.*: An response of the inflammatory reaction through the response of the terminal vascular bed to micro-trauma. Mech. of inflamm. (Jasmin and Robert) 77 (Acta Ine Montreal 1953).

5

Регенеративные и репаративные процессы

При воспалительных процессах, а также в результате хирургических операций, происходит разрушение клеток и части тканей. Удаление и всасывание поврежденных и разрушенных тканей происходит путем их парентерального переваривания фагоцитами и выделяемыми ими ферментами.

Всасывание мертвых тканей частично происходит в месте действия патогенного фактора, частично вдали от него, в кровеносной и лимфатической системах. Иногда может иметь место удаление омертвевших тканей и других морфологических элементов из воспалительного очага наружу (рис. 43, 44, 45). Организм старается заполнить образовавшийся дефект ткани; это свойство носит название регенерации. В результате регенерации ткани возвращаются к исходному анатомическому и функциональному состоянию. Если образовавшийся дефект будет замещен другой тканью (обычно соединительной), то это явление носит название репарации.

Процессы регенерации и репарации являются результатом сложных изменений, происходящих в клетках и тканях под влиянием действия патогенных факторов. Поскольку каждая хирургическая операция является тканевой травмой, вызывающей более или менее интенсивную воспалительную реакцию, с явлением регенерации и репарации тесно связан вопрос заживления ран. Уже 200 лет тому назад John Hunter высказал мнение, что воспалительная реакция в результате операции является целесообразной и необходимой, так как кладет начало регенерационным процессам.

Способность регенерации и репарации различна у разных живых существ. Наиболее активными регенерационными способностями обладают животные, стоящие на низком уровне филогенетического развития.

С точки зрения возможности регенерации ткани человека можно разделить на 3 группы:

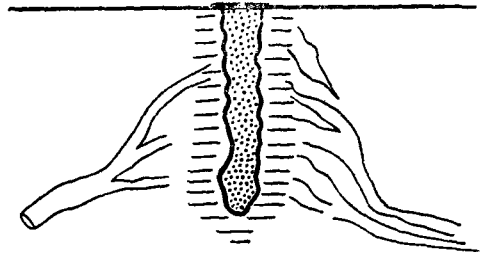


Рис. 43. Удаление некротических тканей путем их всасывания (Delague, 1953)

- 1) ткани, обладающие активными регенерационными способностями;
- 2) ткани с ограниченными регенерационными способностями, ткани, в которых эти процессы происходят медленно;
- 3) ткани, которые никогда не регенерируются.

К первой группе относится кожный эпителий, эпителий слизистой оболочки ротовой полости, желудочно-кишечного тракта, мочевых и дыхательных путей, брюшина, плевра, фасции. Легкостью регенерации отличаются капиллярные кровеносные и лимфатические сосуды, а также симпатические нервные волокна.

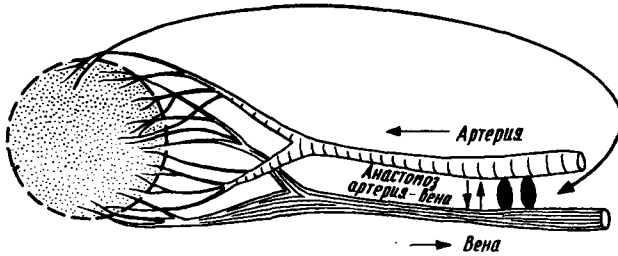


Рис. 44. Всасывание кровеносной системой продуктов тканевого некроза, вызванного воспалительным процессом вдали от места повреждения (Delarue, 1958)

Ко второй группе тканей относятся чувствительные и двигательные периферические нервы, хрящи, кости и сухожилия.

К третьей группе относятся ткани центральной нервной системы (головной и спинной мозг), почечная ткань, сердечная мышца и скелетные мышцы. В этих тканях исходом воспаления или операционной травмы является ре-

парация путем заполнения дефекта соединительной тканью, в центральной нервной системе — глиальной тканью.

Схематически течение регенерации и репарации может быть представлено следующим образом (Delarue 1954).

Процессам регенерации или репарации предшествует ряд метаболических изменений в клетках и тканях, на которых мы подробно остановились в главе о воспалительных процессах. Распад омертвевших и поврежденных клеток в результате

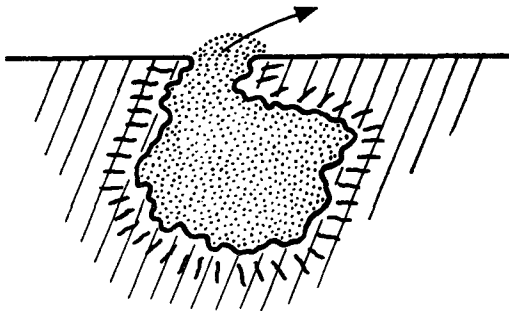
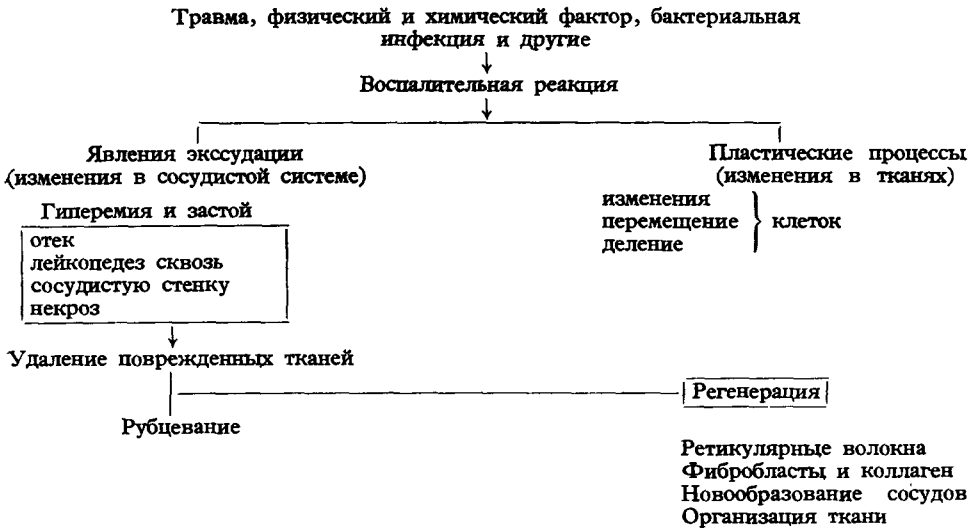


Рис. 45. Удаление мертвых тканей путем выделения их из воспалительного очага наружу (Delarue, 1958)

застоя, гипоксии и метаболического ацидоза, увеличенного фагоцитоза и активности протеолитических ферментов, кладет начало катаболическому процессу. Экспериментальные исследования Delarue (1954) показали, что в воспалительном очаге уже через 48 часов наступает заметная пролиферация соединительной ткани. Через 5 дней по мере успешного удаления поврежденных тканей отмечается все более значительное разрастание фибробластов, образование ретикулярных волокон и коллагена, а также новообразование капиллярных кровеносных сосудов.

В это время в воспалительно измененных тканях и в краях операционных ран увеличивается содержание гексоамина и степень метахромазии, что

Повреждение тканей (травма, физический и химический фактор)



указывает на рост количества мукополисахаридов, являющихся существенной составной частью опорной субстанции и проколлагеном. После различной длительности воспалительного процесса, в зависимости от формы его и интенсивности, наступает анаболический период. Этот период в процессе заживления хирургических неинфицированных ран начинается от 4—6 дня после операции. В это время наступает компенсация расстройства водного и электролитного баланса в клетках и тканях, что ускоряет образование коллагеновых волокон, размножение фибробластов и дальнейшее развитие сети капиллярных сосудов. Все эти элементы ведут к развитию грануляций.

Происхождение клеток в молодой грануляционной ткани все еще является предметом дискуссии; многие клиницисты считают, что регенерация соединительной ткани является исключительно локальным процессом, зависящим от находящихся здесь фибробластов. Исследования Allgöwer (1954), однако, показали, что в образовании грануляций принимают участие не только фибробласты, а также клетки, образующие стенки кровеносных сосудов, и одноядерные лейкоциты. Эти последние составляют подвижный клеточный резерв, помогающий грануляционным процессам. Образование новых капилляров не всегда наступает путем почкования из сосудов, существовавших уже перед этим. Новые сосуды образуются также в результате формирования трубок из ретикулярных волокон, которые выстилаются фибробластами и одноядерными клетками крови (начало регенерации эндотелия). Образовавшаяся молодая грануляционная ткань недифференцирована, она таит в себе потенциальные возможности созревания в разных направлениях. Эта ткань, которую можно сравнить с зародышевой мезенхимой, является строительным материалом для зрелой и дифференцированной соединительной ткани (Delague 1954).

Течение процессов регенерации и репарации в результате воспаления, а также происходящие в это время клеточные и тканевые изменения, иллюстрируют рис. 46, 47, 48.

В процессе заживления раны, начиная от 4 до 10 дня, увеличивается количество коллагена, а наряду с этим сопротивление коллагеновых волокон на растяжение. Анаболический период заживления ран кончается примерно

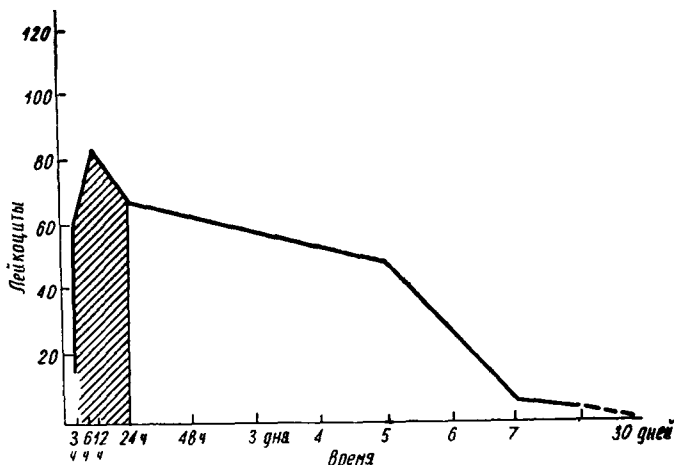


Рис. 46. Падение числа лейкоцитов в воспалительном очаге с течением времени (Delarue, 1958)

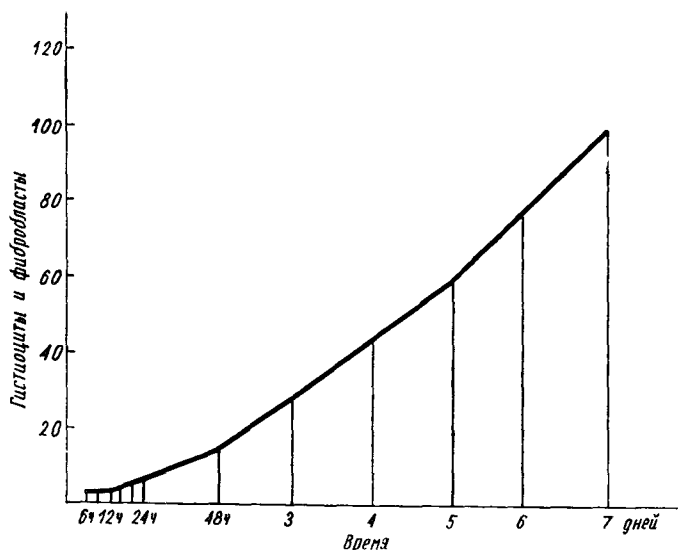


Рис. 47. Увеличение числа клеток соединительной ткани при экспериментально вызванном воспалительном процессе (Delarue, 1958)

через 15 дней после ранения. Этому сопутствует постепенное уменьшение количества капиллярных сосудов и накопление коллагеновых волокон в грануляциях. Количество сосудов уменьшается до момента полного образования и дифференциации рубцовой ткани. Процесс рубцевания заканчивается полностью по истечении 6—12 месяцев (Butcher 1959) (рис. 49).

Огромное влияние на явление регенерации и репарации тканей в результате воспалительных процессов и в процессе заживления ран оказывают многочисленные факторы общего и частного характера. Обезвоживание организма, анемия, голодание и значительный дефицит белка, авитаминоз С, возраст больного, состояние гормональной системы организма, вид и тяжесть инфек-

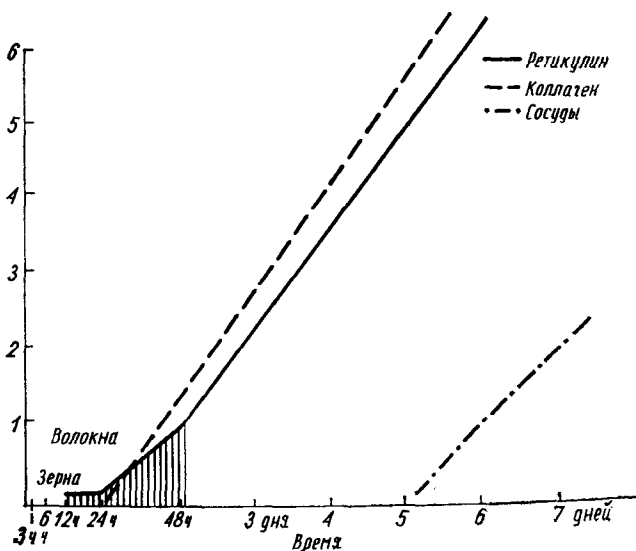


Рис. 48. Развитие коллагеновых и ретикулярных волокон и новообразование сосудов в воспалительном очаге (Delarue, 1958)

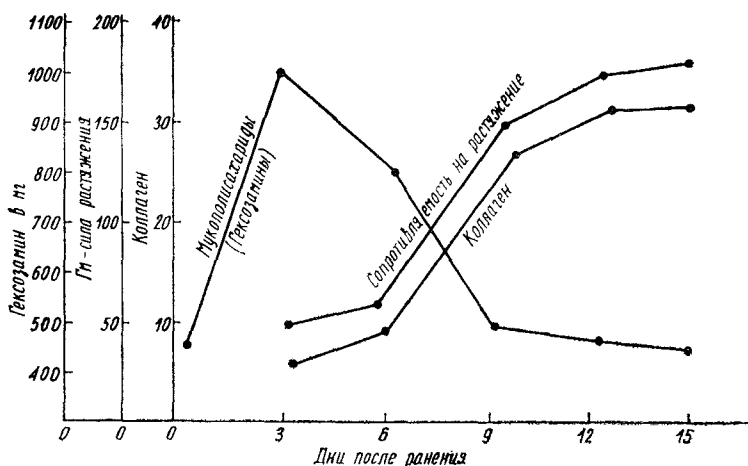


Рис. 49. Схема, иллюстрирующая нормальное заживление раны крысы (Dunphy, цит. по Butcher, 1959)

	Лейкоциты	Макрофаги	Фибробласты	Ретикулин	Коллаген
3 часа	+	0	0	0	0
6 часов	++++	+	0	0	0
12 часов	+++++	+	+	±	0
24 часа	+++++	++	+	+	±
48 часов	+++++	++++	++	++	++
5 дней	+++	+++	+++	++++	++++
7 дней	+	++	++++	++++	++++
30 дней	0	++++	++++	+++	++++

ции, локализация воспалительного процесса и раны — все это играет серьезную роль. В обезвоженных или отечных тканях при недостатке кислорода и ишемии расстраиваются все регенеративные и репаративные процессы, главным образом в результате уменьшения количества фибробластов, замедленного созревания их и замедленного образования ретикулярных волокон и коллагена. Дефицит белка резко замедляет заполнение и заживление тка-

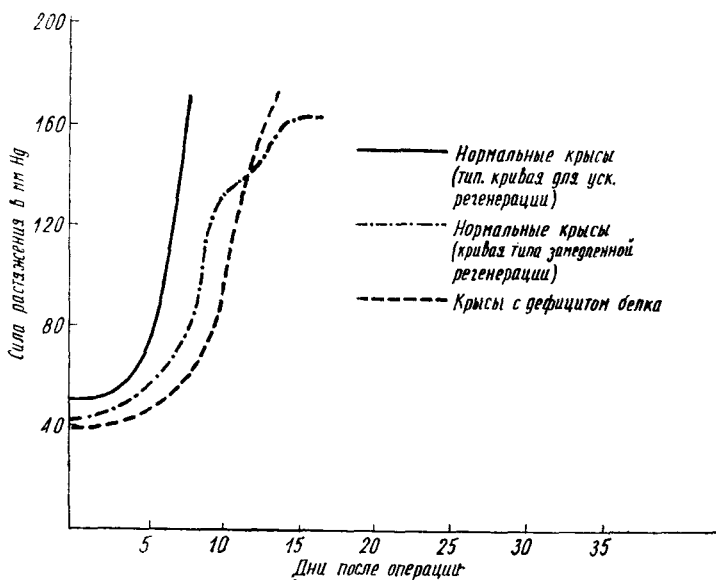
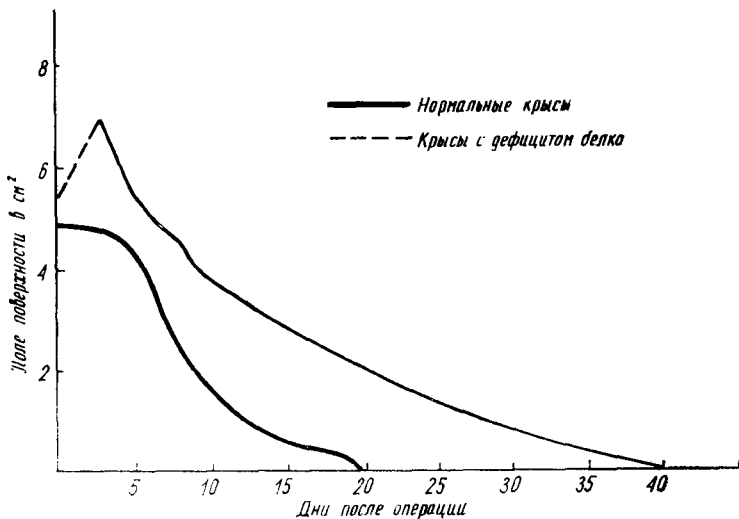


Рис. 50. Регенерация эпителия и увеличивающаяся сопротивляемость ран на растяжение у нормальных крыс и крыс с дефицитом белка. Некоторые авторы установили в нормальных условиях ускоренную регенерацию, другие же — кривую, свидетельствующую о замедленной регенерации (Davies и Dragstedt, 1957)

невых дефектов. У животных, получавших диету, бедную белками, обнаружено, что основным фактором, препятствующим процессам регенерации, является отсутствие метионина, содержащего группу SH. Эта группа входит в состав ферментов, катализирующих метаболические процессы, необходимые для накопления мукополисахаридов, образования коллагена и нормального развития соединительной ткани. Применение диеты, богатой белками, усиливает

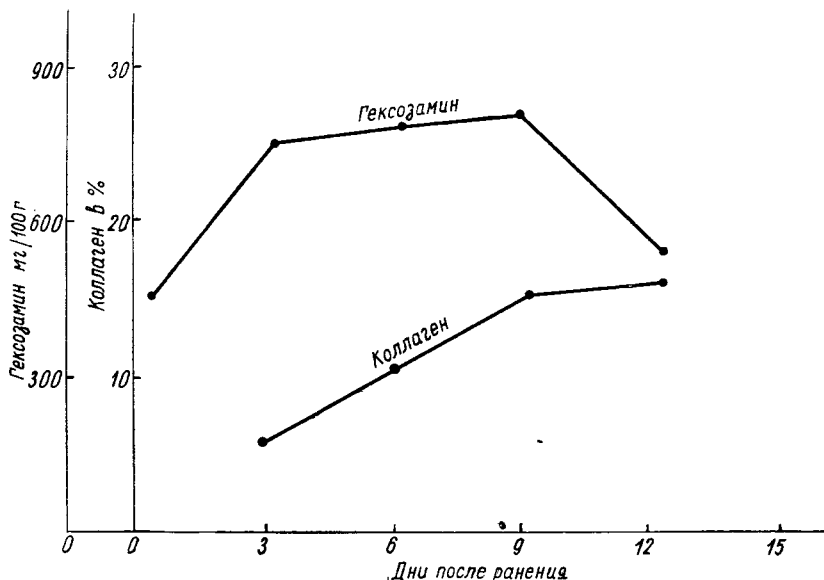


Рис. 51. Схема, иллюстрирующая заживление ран у крыс с гипопроотеинемией (Butcher, 1959)

процессы регенерации и репарации, как показали клинические и экспериментальные данные. Избирательное введение метионина особенно стимулирует пролиферацию соединительной ткани, размножение фибробластов, а также рост эпителиальной ткани.

Дефицит или отсутствие витамина С резко ухудшает регенерацию тканей и заживление ран, о чем единогласно свидетельствуют результаты многочисленных экспериментальных работ. Отсутствие аскорбиновой кислоты тормозит образование коллагена, пролиферацию мезенхимальных клеток, приводит к торможению фагоцитоза. У лиц с дефицитом витамина С отмечается расстройство и замедление образования новых капиллярных сосудов и возможности гранулирования и формирования рубцовой ткани.

Хорошо известен тот факт, что регенерация и заживление ран легче и быстрее наступает у молодых людей, чем у старых, пролиферация соединительной и эпителиальной ткани у них происходит гораздо лучше. До настоящего времени нет данных, говорящих о том, что существуют какие-то специфические факторы, связанные с возрастом и влияющие на течение рассматриваемых здесь процессов. Carrel (согласно Davies и Dragstedt 1957) старался это различие у людей молодого и пожилого возраста выяснить наличием в сыворотке пожилых людей жировой фракции, содержащей фактор, тормозящий процессы регенерации (рис. 50, 51, 52, 53, 54).

Применение АСТН тормозит процессы регенерации и заживления ран, что установлено как у людей, так и у экспериментальных животных. Механизм тормозящего действия кортизона на процессы заживления до настоящего вре-

мени окончательно не выяснен. Известно, однако, что кортизон влияет на состав и проницаемость соединительной ткани, а также нарушает регенерацию соединительной и эпителиальной ткани.

В настоящее время еще окончательно не сформировался взгляд относительно влияния тестостерона на воспалительные процессы. Одни авторы считают, что тестостерон, тормозя выделение гормона роста гипофизом, тормозит образование грануляций. Другие считают, что тестостерон, благодаря своему анаболическому действию, ускоряет процессы регенерации.

Вид и высокая вирулентность инфекции являются понятным препятствием в процессе регенерации и репарации тканей при заживлении ран. Чем более вирулентны микроорганизмы и чем тяжелее протекает воспалительный процесс, тем дольше длится катаболическая фаза, тем ниже активность ферментов в удалении омертвевших тканей и тем больше очаг повреждения тканей. В этих условиях возмещение потери ткани должно происходить медленней и протекать более длительно.

Из других факторов общего характера, оказывающих отрицательное влияние на регенерацию и репарацию тканей, следует указать на дефицит витамина B₆ и рибофлавина, а также расстройства углеводного обмена (сахарный диабет).

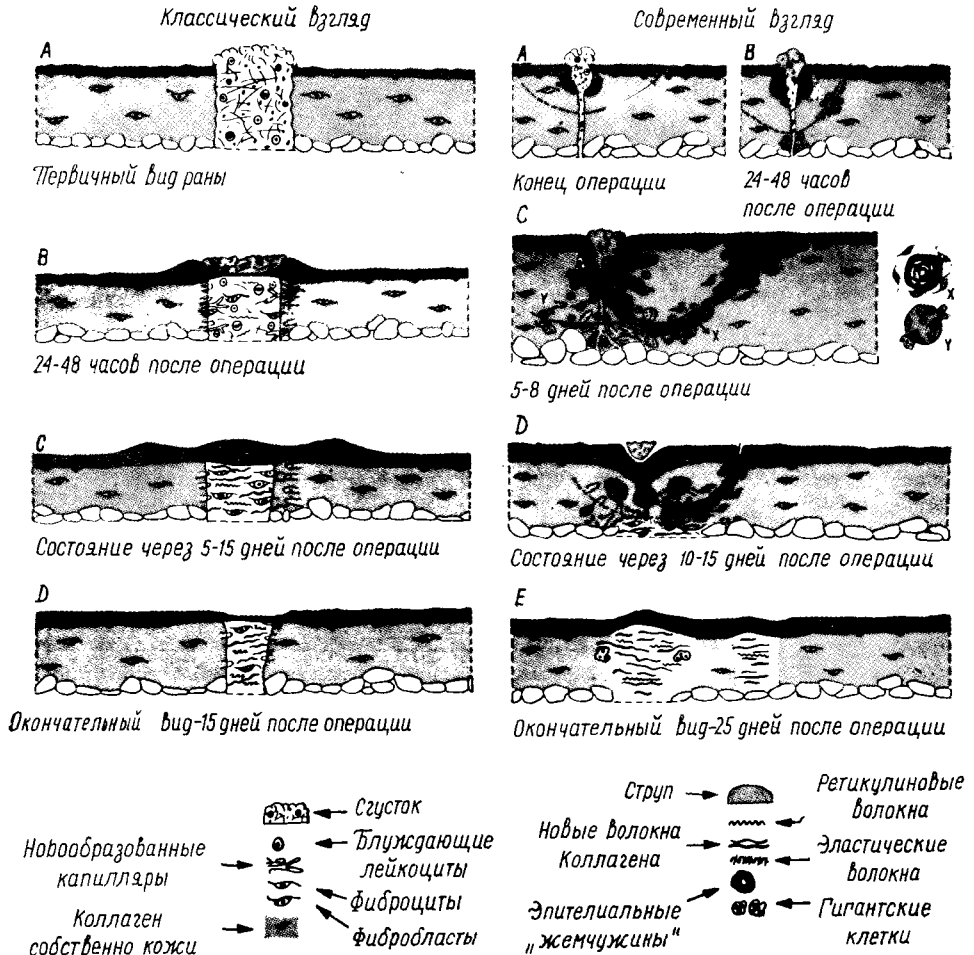


Рис. 52.

Локализация воспалительного процесса или раны имеет большое значение для регенерации. Воспалительные очаги и раны в подвздошной области, на промежности и в областях тела, подвергающихся механической травме, растяжению и др., заживают хуже, чем те же поражения другой локализации. Знакомство с этими факторами и соответствующие терапевтические мероприятия позволяют ускорить процессы регенерации.

Механизм тканевой регенерации является очень сложной проблемой; изучению ее посвящен ряд трудов. Стимулами, дающими начало процессам регенерации и репарации, могут явиться механические факторы, гормональные стимулы и питание больного (Nelson, 1954). Согласно упрощенной механической теории, воспалительный очаг или рана приводят к серьезным нарушениям гидростатического и осмотического давления в тканях, изменяя давление в здоровых клетках, по соседству с местом повреждения тканей; это должно являться стимулом для размножения этих клеток путем деления. Согласно биологически-гормональной теории регенерация является результатом действия биологических факторов, возникших в поврежденных тканях. Многие авторы, как Carrel, считали, что существуют специфические тканевые гормоны (трефоны), стимулирующие и контролирующее течение регенерации путем сложных биокаталитических реакций. К этой группе биологических факторов, влияющих на появление и течение регенерации и репарации, можно отнести субстанцию, полученную из экссудатов, которую Menkin назвал *growth promoting factor (G.P.F.)* и считает, что этот фактор вырабатывается поврежденными клетками и, не оказывая никакого воспалительного воздействия, стимулирует регенерацию многих тканей (эпителиальной, соединительной, хрящевой). Специфичность G.P.F., однако, полностью не подтверждена.

Наконец, третья теория объясняет регенерационные и репарационные процессы влиянием алиментарных факторов. Распад тканей, освобожде-

Рис. 52. Заживление резаных ран. Слева — классический взгляд: *A* — рана выполнена ступком и экссудатом, содержащим экстравазаты лейкоцитов, *B* — через 24—48 часов соединительная ткань кожи заместительно вырабатывает фибробласты, круглые клетки и многочисленные ретикулиновые волокна. Следует подчеркнуть направление, которое принимают развивающиеся сосуды в направлении к обоим краям раны. Регенерация эпителия в этом периоде минимальна и происходит на периферии раны, *C* — рубцевание происходит на 5—15 день после операции. Фибробласты еще многочисленны, резко видно образование коллагеновых волокон. Количество сосудов уменьшается, эпителий местами гиперплазирован, по соседству с раной возвращается к нормальному состоянию, *D* — до истечения 15 дней количество сосудов уменьшается еще больше, постепенно увеличивается содержание коллагена. Ишемия приводит к истончению эпителия. Новые эластические волокна появляются на 3—5 неделе после операции. Справа — современные взгляды: *A* — вскоре после операции эпителий с краев разреза продвигается вглубь раны. В ране тонкая нить фибринозного экссудата, на поверхности — струп, образованный из свернувшейся крови. В кожных каналах после прокола иглой мелкие кровоизлияния, *B* — через 24—48 часов происходит скопление эпителия в глубине раны, в клетках видны многочисленные фигуры деления. Эпителий развивается в глубине раны до соприкосновения с перерезанными поверхностями собственной кожи. Вокруг швов видны круглые клетки и сгущение эпителиальных клеток, *C* — между 5—8 днями после операции отчетливо видна гипертрофия эпителия по линии разреза и по соседству со швами. В этом периоде начинается реакция со стороны волокнистой соединительной ткани, *D* — 10—15 день после операции характеризуется новообразованием сосудов, направляющихся к поверхности и пронизывающих пространство между краями разрезанной кожи. Регенерационная реакция со стороны эпителия замедлена вследствие гиперплазии круглых и околососудистых клеток, а также фиброза. Многочисленные эпителиальные „жемчужины“ указывают на направление внедрения эпителия, *E* — через 25 дней после операции наступает максимальная интенсивность реакции на травму эпителия и соединительной ткани. Образование коллагена очень интенсивное, однако для появления эластических волокон иногда нужны годы. Эпителий постепенно истончается и рубцуется (Gilman, 1959)

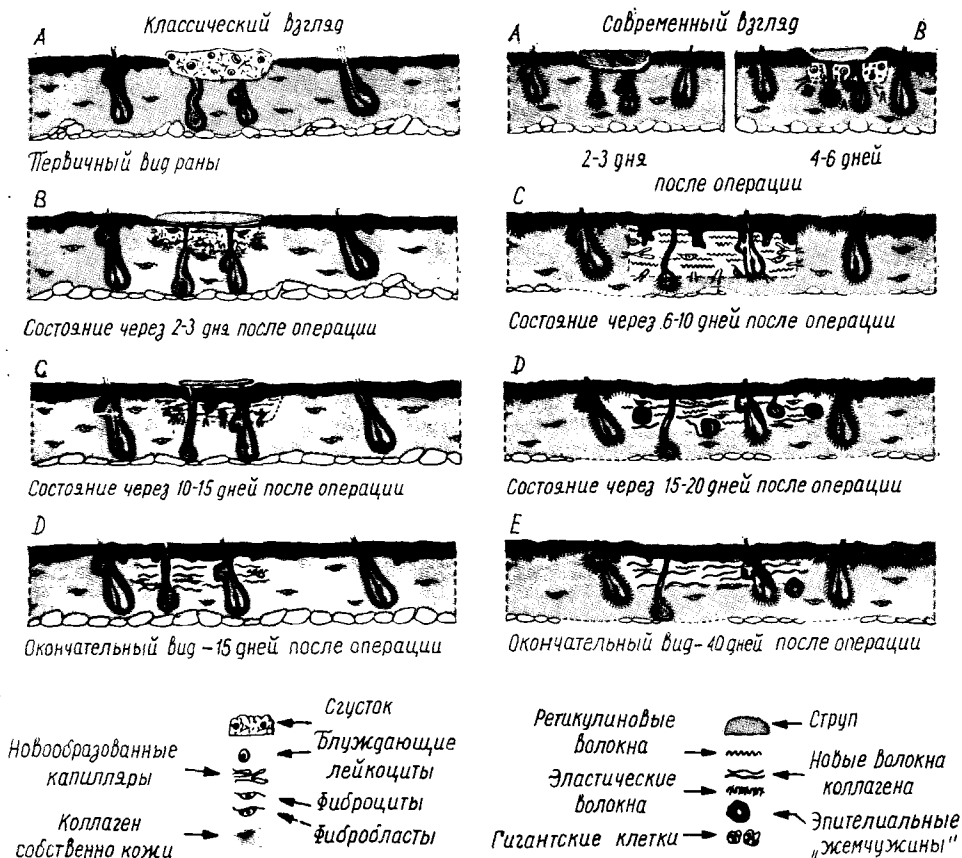


Рис. 53. Рубцевание обширных ран с дефектом кожи. Слева — классический взгляд: А — исходный вид, дефект покрыт сгустком крови, В — 2—3 дня после травмы — развитие соединительной ткани на внутренней поверхности сустава, эпителиальная ткань разрастается на периферии раны из остатков кожных желез. Фиброциты из окружающей кожи создают соединительную ткань, С — через 10—15 дней после травмы многочисленные очаги размножения и фиброз грануляций в эпителии, D — через 15 дней кожа на месте травмы как бы приобретает нормальный морфологический вид. Эластические волокна появляются примерно через три недели. Справа — современные взгляды: А — эпителий через 2—3 дня после операции регенерируется от периферии раны к центру из остатков кожных желез и покрывает обнаженный ретикулярный слой кожи. В этом периоде нет следов регенерации соединительной ткани, В — через 4—6 дней после травмы обнаженная поверхность кожи покрывается эпидермисом, под которым имеется слой экссудата, содержащий круглые клетки. Практически регенерации соединительной ткани еще нет, ввиду чего эпидермис покрывает поверхность раны еще перед появлением соединительно-тканной реакции, С — через 6—10 дней после травмы подэпидермальный экссудат внезапно превращается в заместительную соединительную ткань (а не в грануляционную). Новообразованные капилляры прорастают в эту область из бородавчатого слоя кожи и с периферии раны. Эпителиальная ткань консолидируется и стимулирует регенерацию ретикулярной ткани, D — через 15 дней после травмы новообразованная соединительная ткань из субэпидермального экссудата фиброзно изменяется, влияя на формирование эпителиальной ткани, реакция которой напоминает картину, вызванную инородными телами. Основание эпителия становится плотным и приобретает рубцевый вид. Увеличивается количество коллагеновых волокон при одновременном уменьшении количества сосудов в новообразованной соединительной ткани, E — окончательный вид через 40 дней после травмы. Эпителиальная ткань не имеет вида нормального эпидермиса, отсутствуют скопления ретикулина. Бородавчатый слой кожи не восстанавливается. Морфологически новая соединительная ткань отличается от нормальной кожи, бедна эластическими волокнами, которые развиваются в течение лет (Gilman, 1959)

ние углеводов и аминокислот, изменения концентрации электролитов, а также новообразование капиллярных сосудов и раздражение нервных волокон в очаге тканевой травмы создают алиментарные стимулы, вызывающие размножение клеток, а также регенерацию и репарацию тканей.

Мы здесь не будем подробно останавливаться на течении регенерации в зависимости от вида патогенного фактора и вида ткани, на которую этот фактор воздействовал. Мы хотели коснуться новых аспектов заживления ран на основании трудов, опубликованных в течение последних 10 лет, посвященных гистогенезу, биохимии и факторам, влияющим на заживление ран и тканевых дефектов.

Раньше взгляды на процессы заживления ран представлялись следующим образом: кровь, излившаяся в месте травмы тканей, свертывается и сближает края резанных ран или заполняет дефекты при обширных ранах. Фибрин,

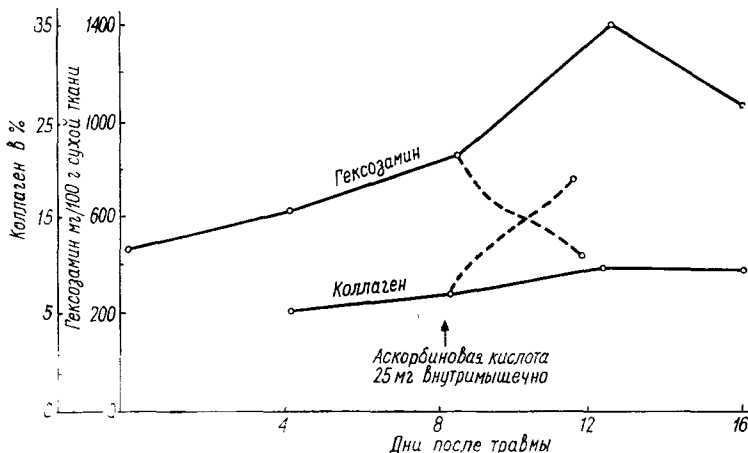


Рис. 54. Схема, иллюстрирующая заживление ран у морских свинок с авитаминозом С. Прерывистая линия означает внезапное изменение процесса заживления раны после внутримышечного введения 25 мг аскорбиновой кислоты (Dunphy, цит. согласно Butcher, 1959)

содержащийся в сгустке, должен был выполнять роль каркаса, облегчающего перемещение элементов, взаимодействующих в развитии новой соединительной ткани — лейкоцитов, фибробластов и новых капилляров. Эпителиальные клетки могут покрыть дефект кожного покрова лишь тогда, когда он полностью заполнится новообразованной соединительной тканью. Сокращение соединительно-тканевых волокон влечет за собой сближение краев раны друг к другу и постепенное сморщивание образовавшегося рубца, что иногда приводит к анатомическим деформациям.

Эта теория заживления ран, однако, не позволяет объяснить ряд явлений, как, например, образование грануляций в дефектах после ожогов, в которых не было никаких сгустков крови.

Исследованиями последних лет установлено, что в процессе заживления в определенной очередности наступают гистологические и биохимические изменения. Гистологические исследования показали, что сгусток крови играет роль исключительно первичной „антисептической повязки“, эпителиальные клетки размножаются под сгустком; регенерация их иногда опережает пролиферацию соединительной ткани. Эпителиальная ткань несет ответственную организационную функцию в первой фазе заживления ран.

Следующие фазы этого процесса и развитие рубцовой ткани являются ре-

зультатом функции собственно кожи, которая оказывает несомненное, хотя еще неясное влияние на формирование соединительной ткани и регенерацию эпителиальной ткани. Биохимические расстройства в области кожи приводят к нарушению регенерации эпителиальной и соединительной ткани, что в свою очередь приводит к образованию патологических гиперемированных рубцов и даже к опухолевому перерождению их (Gilman 1959).

Исследования последних лет показали, наконец, что развитие соединительной ткани не является „автоматическим“ последствием травмы и разрушения тканей. В настоящее время существуют способы, которые, влияя на развитие грануляций и соединительной ткани, изменяют распространенность и интенсивность процессов рубцевания и поэтому нашли применение в хирургической клинике.

Исходя из предпосылок, что эпителий является основным элементом в процессе заживления раны в первом периоде, а собственно кожа оказывает влияние на окончательное формирование рубца, огромное значение придается тщательному сближению краев раны. Небрежность в этом отношении приводит к врастанию эпителия вглубь раны, чрезмерному рубцеванию и деформации тканей.

Употребление тонких иголок, соответствующего нераздражающего ткани шовного материала и раннее снятие швов оказывает положительное влияние на окончательный вид рубца. В случаях обширных тканевых дефектов их необходимо покрывать кожными трансплантатами. Рубцевание этих обширных ран зависит от:

- 1) количества грануляционной ткани, образовавшейся в ране;
- 2) интенсивности обогащений грануляции коллагеновыми волокнами;
- 3) (вероятно) от вида созревания новообразованных коллагеновых волокон.

Colebrook (согласно Gilman, 1959) показал, что хотя механизм действия кожных трансплантатов полностью не выяснен, о необходимости их говорят следующие факты: трансплантаты

- 1) уменьшают количество образовавшихся грануляций;
- 2) ускоряют развитие соединительной ткани;
- 3) влияют на количество и процесс созревания коллагена.

Приступая к лечению обширных ран, следует принять во внимание, что целью наших мероприятий является:

- 1) уменьшение степени сокращения молодой соединительной ткани;
- 2) замедление процесса гранулирования, так как избыток грануляционной ткани приводит к слишком обширному рубцеванию;
- 3) уменьшение количества коллагена, накапливающегося в грануляциях, и изменение вида созревания его;
- 4) ускорение регенерации эпителиальной ткани, что предотвращает чрезмерное разрастание грануляций и обогащение их коллагеном.

Всего этого можно добиться, вводя больным кортизон, который влияет на формирование и созревание соединительной ткани, а также широко применяя трансплантацию кожи при обширных ранах. Целесообразность такого лечения доказали как экспериментальные, так и клинические данные. Применение гладких повязок (Gilman рекомендует пользоваться в качестве перевязочного материала нейлоном) оказывает положительное влияние на течение процесса эпителизации.

Как следует из вышесказанного, научные труды последнего десятилетия расширили наши сведения о заживлении ран и принесли ряд новых данных важных для выбора метода лечения. Можно ожидать дальнейшего прогресса в этой области, перед которой в будущем открываются широкие перспективы.

Экспериментальные исследования, производимые в настоящее время, указывают на возможность овладения способом, ведущим к растворению гипертрофической соединительной ткани в очагах рубцевания и даже в стенке артериальных сосудов. Существуют доказательства того, что можно оказывать влияние на обмен веществ в соединительной ткани в направлении, обратном тому, которое имеет место при рубцевании. Bassetow (по Gilman 1959) удалось у беременных овец добиться трансформации коллагена в ретикулин, а ретикулин в базальную субстанцию соединительной ткани, т.е. другими словами, повернуть процесс рубцевания вспять. Практическое применение этих экспериментальных данных может оказать огромное влияние на процессы регенерации и репарации, а также заживления ран у человека и даже найти место при лечении симптомов старения организма.

Литература

1. *Allgöwer M.*: „Gewebe-kulturstudien zur Granulationsbildung“ XV Congress Soc. Int. Chir. Lisbonne 292—302, 1953. — 2. *Allgöwer M.*: „The cellular basis of wound repair“ — Springfield-Thomas 1956. — 3. *Butcher H. R.*: Wound Healing. Rozdz. „Surgical Pathology“, L. V. Ackerman, Mosby Comp. St. Louis 1959. — 4. *Davies H. A., Dragstedt L. R.*: „Surgical Physiology“. Hoeber-Hoeper N. Y. 147—160, 1957. — 5. *Delarue J.*: „Inflammation et régénération des tissus“ XV Congr. Soc. Int. Chir. Lisbonne 386—427, 1953. — 6. *Dempster W. J.*: „Some aspects of skin regeneration“ XV Congr. Soc. Int. Chir., Lisbonne 528—541, 1953. — 7. *Dunphy J. E., Udupa K. N., Edwards L. C.*: Wound healing: a new perspective with particular reference to ascorbic acid. Ann. Surg. 144, 303—317, 1956. — 8. *Gilman T.*: Aspects nouveaux de la cicatrisation des plaies et de leur traitement. Triangle IV/2, 68—81, 1959. — 9. *Hartwell S. W.*: „The mechanism of healing in human wounds“. Springfield III. Thomas 1955. — 10. *Howes E. L.*: Hormones and chemistry of wound healing. XV Congress Soc. Int. Chir. Lisbonne 1953.
11. *Kowalczykowska J.*: Zarys anatomii patologicznej ogólnej i szczegółowej PZWL, 171—174, 1960. — 12. *Localio S. A., Chassin J., Hinton J. W.*: Tissue protein depletion: factor in wound disruption — SGO 86, 107—113, 1948. — 13. *Locatelli P.*: „La regeneration dans le monde animal“. XV Congr. Soc. Int. Chir. Lisbonne 339—363, 1953. — 14. *Needham A. E.*: Regeneration and growth (Глава 7 — см. Nowiński — 16). — 15. *Nelson A.*: Regeneration of tissue. The general problem. XV Congr. Soc. Int. Chir. Lisbonne 316—324, 1953. — 16. *Nowiński W. W.*: Fundamental aspects of normal and malignant growth Els. 1960. — 17. *Medawar P. B.*: Biological problems of skin Surgery. XV Congr. Soc. Int. Chir. Lisbonne 269—276, 1953. — 18. *Menkin V.*: Recent studies on repair and the mechanism of supression by anty-inflammatory steroids. XV Congr. Soc. Int. Chir. Lisbonne 480—485, 1953. — 19. *Pasekiewicz L.*: Anatomia Patologiczna T. II, ч. I, PZWL, 1952. — 20. *Pearce C. W., Foot N. C., Jordan G. L., Wantz G. E.*: The effect and interrelation of testosterone, cortisone and protein nutrition on would healing. SGO, 111, 274—284, 1960.
21. *Van Den Brenk H. A. S.*: Studies in resorative growth processes in mammalian would healing — Brit. J. Surg. 43, 525—550, 1956. — 22. *Watts G. T., Grillo H. C., Gross J.*: Studies in wound healing; II—the role of granulation tissue in contraction Ann. Surg. 148, 153—160, 1958. — 23. *Williams R. W., Mason L. B., Bradshaw H. H.*: Factors affecting wound healing“. Surg. Forum Am. Coll. Surg. 410, 1951.

6

Серология крови

Уже в далекой древности родилась мысль о возврате молодости путем переливания свежей крови, взятой от молодых здоровых людей. Однако лишь в начале нашего века, благодаря открытию Ландштейнером (6) групповых свойств человеческой крови, удалось создать серологические основы для переливания крови. С момента установления групп крови и родилась новая отрасль науки — групповая серология крови.

Никакой другой раздел гематологии не пустил такие глубокие корни в медицинские и биологические науки. Определение групп крови, устанавливаемых иммунологическими реакциями, уже давно нашло применение в клинической медицине при переливании крови; а после открытия фактора Rh наука о группах крови в состоянии объяснить не только сущность гемолитической болезни, посттрансфузионного шока, но и методику лечения их.

Исследования Ландштейнера и его учеников определили конституциональный характер групп крови человека; Dungen и Hirszfeld, а также Bernstein (3,2) выяснили сущность групповой принадлежности и способ наследования групповых признаков, создали фундамент науки о группах крови.

Уже давно появилось предположение, что принадлежность человека к той или другой группе является не только формальным выражением индивидуальных свойств человека, но и проявлением более глубоких конституциональных черт, обуславливающих методы реагирования организма на вредные факторы окружающей среды, а, быть может, и детерминирующие в определенном смысле судьбу человека.

Группы крови, проявляющиеся клинически посттрансфузионными реакциями или гемолитической болезнью новорожденных, зависят, как оказалось, от необыкновенно медких субстанций, находящихся на поверхности эритроцитов. Химическая структура групп крови системы АВ0 и Lewis изучена в настоящее время очень подробно и установлена взаимосвязь с их иммунологическими свойствами. Различия в сопротивляемости к разным заболеваниям, связанные с принадлежностью к той или другой группе крови, должны обладать особым эффектом, как и связанная с группами крови гемолитическая болезнь новорожденных. Хотя отбор является по сравнению с длительностью человеческой жизни очень медленным процессом, с точки зрения геологических эпох, он может стать одним из факторов, формирующих серологический полиморфизм человечества на всем земном шаре.

Серологическая диагностика основана на общих иммунологических прин-

ципах. Эта относительно молодая наука развилась благодаря открытиям Пастера, Мечникова, Борде, Беринга, Эрлиха, Ландштейнера и их учеников.

Иммунитетом называется (12) общая невосприимчивость организма к воздействию микроорганизмов или их токсинов, обусловленная наличием наследственных или индивидуально приобретенных приспособлений, которые являются препятствием для внедрения или размножения микроорганизмов и сводят на нет действие выделяемых ими токсинов. Серологическим иммунитетом Slopek называет специфическую невосприимчивость организма к микробной инфекции или к токсинам, заключающуюся в наличии антител. Иммунитет может быть приобретенным во внутриутробной жизни или после рождения и является признаком, индивидуальным для данного организма.

Если в организм животного или человека попадет сыворотка или эритроциты чужого вида, то в крови иммунизированного организма возникают новые тела. Субстанции, обладающие способностью вызывать специфические изменения в сыворотке крови, называются антигенами, а тела, появляющиеся в крови под влиянием введенного антигена, называются антителами (Hirszfeld, 4). Основными свойствами антигенов являются:

- 1) способность вызывать образование антител;
- 2) способность реагировать с антителами;
- 3) специфичность.

Не все антигены отвечают этим условиям. Поэтому различают антигены полные и неполные (12), или гаптены. В иммунологических сыворотках, как и в нормальных, встречаются антитела, которые в механизме иммунитета организма играют второстепенную роль, но на которых основана диагностика групповой серологии крови — агглютинины и преципитины. Явление агглютинации заключается в склеивании эритроцитов или других клеток, бактерий и вирусов под влиянием специфических антител — агглютининов. Агглютинация является специфическим процессом; агглютинины, как и другие антитела, связаны с глобулиновой фракцией.

В строении агглютининов Эрлих различает две части: рецепторную, термостабильную группу, соединяющуюся с агглютиногеном (эритроциты), и функциональную, термолабильную, склеивающую группу (разрушается при температуре 62°). Агглютинин, лишенный функциональной части, носит название агглютиноида, он сохраняет способность связываться с агглютиногеном.

Для определения содержания агглютининов в исследуемой сыворотке пользуются постоянной дозой антигена и уменьшающимися дозами антител. К возрастающим разведениям сыворотки прибавляли взвесь клеток, которую необходимо подвергнуть агглютинации. Титром агглютинационной сыворотки, указывающим на содержание в ней агглютининов, является такое разведение, при котором наступает еще заметная реакция агглютинации. Титр является высокоспецифическим свойством и имеет огромное практическое значение, превосходя другие серологические реакции простотой определения. Реакция антиген — антитело в реакции агглютинации является основой серологической диагностики крови.

Антигенное строение высших организмов изучено еще недостаточно, лучше всего — эритроцитов человека.

Факторами, от которых в значительной степени зависит практическое и клиническое значение различных групповых антител крови человека являются:

- 1) частота проявления (по отношению к соответствующему антигену);
- 2) сила действия и диапазон действия (в зависимости от температуры среды);

3) способность проникать через послед (при гемолитической болезни новорожденных).

Групповые антитела часто делят на „нормальные“ и „иммунные“, возникающие после воздействия антигена. Большинство нормальных групповых антител человека обладает большей активностью при температуре, приближающейся к 0°, хотя часть агглютининов склеивает эритроциты только при температуре 25°, не разрушая их. Наоборот, „иммунные“ антитела активны при температуре только выше 37°. Следует помнить, что современная классификация антител на „нормальные“ и „иммунные“ является условной, очень удобной для практики.

ГРУППОВЫЕ СИСТЕМЫ КРОВИ

Сюда относятся:

- | | |
|--|-------------------|
| 1) система АВ0 | 5) система MNSs |
| 2) подгруппы A ₁ и A ₂ | 6) система P |
| 3) группы 0/H | 7) система Jay |
| 4) выделение групповых субстанций АВ0Н | 8) система Rh |
| | 9) другие системы |

Определение „группы крови“ в настоящее время является понятием очень широким и не ограничивается представлением об антигенах эритроцитов, так как групповые антигены имеются и в других морфологических элементах крови (лейкоциты, тромбоциты). Групповые признаки обнаружены, кроме того, в гемоглобине и в отдельных фракциях белков сыворотки.

В таблице I приведено 59 идентифицированных до настоящего времени антигенов генетических систем. Кроме того, выделены 2 группы очень редких групповых признаков, встречающихся семейно и обнаруженных у очень небольшого количества людей. Англо-саксонские авторы называют их „private“ и „public“. Групповые антигены крови могут служить идеальным примером прямого механизма наследования, основанного на законах Менделя. Практически все эти гены носят характер доминантных.

Таблица I

Групповые антигены крови у человека (Ruth Sanger и R. R. Race)

Система	Антиген обнаруживается путем:	
	Реакции со специфическим антителом	Положительной реакции с одним антителом при отрицательном результате с др.
A ₁ A ₂ B0 MNSs P Rh Lutheran Kell Lewis Duffy Kidd Diego Sutter „Private“ „Public“	A ₁ B, H M, N, S, s, M ^a , V ^w , Hu, He, Mg, V ^r P ₁ , P ^k D, C, c, C ^w , C ^x , E, e, f, V Lu ^a , Lu ^b K, k, K ^{pa} Le ^a , Le ^b Fy ^a , Fy ^b Jk ^a , Jk ^b Dia J ^{sa} Levay, Backer, Ven, W ^{ra} , Be ^a , Rm. By Vel Y ^{ra} , I.	A ₂ , A ₃ , A _x M ₂ , N ₂ , M ^c P ₂ D ^u , C ^u , c ^v E ^u

Группы крови, и это следует подчеркнуть, являются признаками, не зависящими от возраста, заболеваний, других генов в организме, хотя можно привести примеры такого влияния.

Наряду с пловыми признаками следующие системы играют роль в наследовании генетических признаков человека:

- 1) АВ0 ($A_1 A_2$) — 1900 (1911)
- 2) M, N (MNSs) — 1927 (1947)
- 3) P ($P_1 P_2$) — 1927 (1955)
- 4) антигены АВ0Н в сочетании с группами системы Lewis 1932 (1946)
- 5) восприятие вкуса фенилтиокарбамида (1931)
- 6) система Rh (1940)
- 7) система Lutheran (1945)
- 8) система Kell (1946)
- 9) система Duffy (1950)
- 10) система Kidd (1951)

В каком-то месте 23 пар аутосом находятся гены, определяющие групповые системы.

СИСТЕМА АВ0

Открытием этой системы наука обязана Ландштейнеру, который заметил, что агглютинация эритроцитов одного человека под влиянием сыворотки крови другого является физиологическим процессом. Эта реакция названа изоагглютинацией. На основании рабочей гипотезы „реакция всех против всех“ Ландштейнер сделал вывод, что человеческая кровь подчиняется некоторым законам, зависящим от присутствия или отсутствия агглютинирующей субстанции в эритроцитах (изоагглютиноген) или соответствующих антител в сыворотке (изоагглютинин).

Группу крови человека определяют на основании наличия агглютиногена в его эритроцитах; в сыворотке человека с данной группой крови имеются агглютинины, которые не взаимодействуют с его агглютиногенами (согласно закону Ландштейнера). Исключением из закона Ландштейнера практически являются только новорожденные, так как изоагглютинины вырабатываются в течение первых шести месяцев жизни. Титр их уменьшается в старческом возрасте, что некоторые авторы считают серологической инволюцией. Изучая уровень изоагглютининов в зависимости от возраста человека, можно прийти к выводу, что он является наиболее высоким в третьей декаде жизни и может уменьшаться под влиянием некоторых заболеваний. Способ образования изоагглютининов еще не выяснен. Имеется много разных теорий, из которых ни одна не может удовлетворить полностью.

В противоположность изоагглютинамам, групповые антигены (изоагглютиногены) имеются уже в эритроцитах новорожденных сразу после рождения. Kemp (24) обнаружил изоагглютиноген А уже у 37 дневного плода. Race и Sanger (10) считают, что групповые свойства А и В у новорожденных выражены слабее, чем в более позднем возрасте; серологам известно, что у маленьких детей очень трудно определить группы A_1 и A_2 . Групповые свойства АВ0 крови человека не изменяются в течение жизни, а также не подвергаются другим влияниям. Химические факторы (лекарства) и заболевания не изменяют свойств изоагглютиногенов.

Групповые антигены человеческой крови имеются не только в эритроцитах, но и в лейкоцитах и тромбоцитах; кроме того, они обнаружены во многих тканях и органах (мышцы, желудочно-кишечный тракт, поджелудочная же-

леза, лимфатические узлы, селезенка, почки, яичники, щитовидная и зубная железы, легкие, сперма). Возникает вопрос, правильно ли название „группы крови“, если групповые особенности присущи многим тканям и органам, а способностью к образованию групповых субстанций обладает большинство клеток человеческого организма. Особого внимания заслуживает факт, что человек может выделять групповые субстанции крови.

Групповые субстанции А и В широко распространены в природе. Они встречаются у растений, бактерий и животных. Биохимики обнаружили их в отделяемом и экскрементах человека, а также в опухолевой ткани, Morgan, и van Heyningen (27) в кистах яичников, а Yosida, Sekimoto и Buchanan (37) в меконии новорожденных.

Групповые субстанции А и В обнаружены даже в мумиях инков, египетских и японских.

Не подлежит сомнению, что групповые субстанции А и В имеются в тромбоцитах, хотя обнаружение их технически весьма затруднено. Thomson (34), в 1930 г, как и Dausset (21) установили наличие групповых антигенов А и В в лейкоцитах. Клетки кожи также содержат групповые субстанции. Это свойство используется для определения группы крови у плода до рождения его путем исследования клеток слущенного эпителия в околоплодных водах.

ПОДГРУППЫ A_1 и A_2

Подгруппы А обнаружили в 1911 г Hirsfeld и Dungen (4). Эти авторы отметили, что эритроциты группы А различно реагируют с сыворотками анти-А: некоторые сыворотки агглютинировали слабо с одними эритроцитами, но обладали высоким титром по отношению к другим. Вначале Hirsfeld и Dungen разделили группу А на А „слабые“ и „сильные“. В настоящее время из группы А выделено 80% лиц, относящихся к группе A_1 , и около 20% — к группе A_2 .

Агглютинины анти-А состоят из двух фракций:

анти-А, которая агглютинирует эритроциты A_1 и A_2

анти-А, которая агглютинирует только эритроциты A_1 .

Эритроциты группы A_2 реагируют только с той частью изоагглютининов анти-А, которая остается после абсорбции сыворотки эритроцитами A_1 . Серологическое различие между эритроцитами A_1 и A_2 можно коротко определить следующим образом:

эритроциты A_1 легче агглютинируются, чем A_2

эритроциты A_1 связывают больше агглютининов анти-А, чем эритроциты A_2

эритроциты A_1 связывают агглютинины сильнее, чем эритроциты A_2 .

Уже давно возник вопрос, имеются ли наряду с количественными также качественные различия между подгруппами A_1 и A_2 . Landsteiner и Levine (26) ввели для открытых ими подгрупп символы A_1 и A_2 , считая, что они имеют дело не с одной субстанцией А, а с двумя видами ее. Серологически можно дополнительно обнаружить подгруппы A_1B , A_2B . У лиц A_2 и A_2B иногда встречаются неполные антитела анти- A_1 . Они, вероятно, встречаются в 2% у лиц группы A_2 и в 26% у лиц группы A_2B .

Наследованием признаков A_1 и A_2 занимались многие авторы, и в конце концов была опубликована теория, которая по существу явилась расширением теории Bernstein (2). Вероятно, имеются 4 аллели A_1 , A_2 , В и 0. Первые три гена являются доминантными, а A_1 доминирует над A_2 . Следует также обратить внимание на тот факт, что слабый антиген А у новорожденных можно принять за подгруппу A_2 . Однако Godlewski и Matej (19) установили, что в этом случае имеется не подгруппа A_2 , а недоразвитие антигенов, которое

компенсируется у более старших грудных детей. Worssae (36) приводит следующую очередность антигенов:

взрослые A_1 > новорожденные A_1 > взрослые A_2 > новорожденные A_2 .

Отсюда делается вывод, на который обращает внимание Kelus (23), что при генетических исследованиях не следует принимать во внимание подгруппы новорожденных, так как легко ошибиться, и лицо с подгруппой A_1 отнести к лицу с подгруппой A_2 .

Группа А делится не только на подгруппы A_1 и A_2 ; дальнейшие исследования показали, что существуют такие эритроциты группы А, которые содержат еще меньше групповой субстанции. Эти редкие подгруппы обозначаются как A_3 , A_4 и A_5 . У лиц, относящихся к этим подгруппам, кроме антител анти-В, что является нормальным у людей группы А, нередко можно обнаружить также антитела анти-А.

Пытались и группу В разделить на подгруппы. Хотя обнаружено различие между антигенами этой группы, однако не такое отчетливое, как в группе А. Moskow (29) нашел подгруппу B_2 . Подробным изучением подгруппы и переходными формами системы АВ0 занимался Hirszfild со своими сотрудниками Kostuch и Amzel (4).

ГРУППА 0/Н

В настоящее время известно, что эритроциты группы 0, которые, как казалось вначале, не обладают способностью склеиваться, агглютинируют с некоторыми сыворотками „анти-0“. Не удалось получить сывороток „анти-0“ путем иммунизации животных эритроцитами группы 0, зато было установлено, что в сыворотке многих животных обычно имеются агглютинины „анти-0“ (рогатый скот, утки, кошки, свиньи, куры), и, что более странно, из некоторых семян (например, *Laburnum alpinum*, *Tetragonolobus purpureus*, *Cytisus sessilifolius*, *Ulex europeus*) можно получить агглютинины „анти-0“, так же, как из сыворотки крови козы, иммунизированной палочками Shiga. Таким образом, имеется параллелизм между сыворотками животных, анти-Shiga и растениями. При наличии антитела „анти-0“ можно у лиц группы А определить генотип АА или А0. Этому противоречит теория наследования группы крови, приведенная Bernstein (2). Лица, относящиеся к группе АВ, не обладают никакими признаками 0 и потому не должны реагировать с сыворотками анти-0. Однако ввиду того, что часть эритроцитов группы АВ склеивается антителами „анти-0“, Hirszfild выступил со своей теорией. Он считает, что группа крови 0 филогенетически является предсубстанцией группы крови, путем небольших мутаций она преобразуется в направлении групп А и В. Рассуждая таким образом, следовало бы принять, что все эритроциты А и В содержат какую-то часть групповой субстанции 0, за исключением эритроцитов A_c и B_c , подвергшихся полной мутации. Согласно теории Hirszfild, невозможно было бы определить генотип людей группы А или В.

Morgan и Watkins (28) в свою очередь установили, что так называемые сыворотки анти-0 следует разделить на две группы, так как большинство этих сывороток можно инактивировать, прибавляя к ним слюну людей любой группы. Истинные сыворотки анти-0 невозможно лишить антител анти-0. Эти абсорбирующиеся сыворотки получали название анти-Н. Большинство естественных сывороток содержит антитела анти-Н, которые реагируют не только с групповой субстанцией 0, но и A_2 . На основании этих наблюдений следовало бы модифицировать теорию Hirszfild. Morgan и Watkins (28), а затем Vormann, Dodd и Gilbey (15) высказали предположение, что группа А развилась не непосредственно из субстанции Н, а является продуктом, воз-

никшим в результате мутации в направлении от Н к О. Признак О зависит не от одного гена, а от пары генов в хромосоме. Агглютиноген О соответствует паре ОО, путем мутации одного гена образуется пара генов АО, которая проявляется как А₂. При дальнейшей мутации возникает пара генов АА₁ (группа крови А₁).

Уже из указанного вытекает, что проблема группы О/Н еще окончательно не решена. В связи с этим следует напомнить об очень редкой группе крови, так называемой группе крови „Bombay“. В 1952 г. в Бомбее впервые были описаны три наблюдения крови, не подчиняющихся общим правилам. Эритроциты этих лиц не агглютинировались сыворотками анти-А, анти-В или анти-Н, но в сыворотке этих лиц, которые были Le^(a+) обнаружены изоагглютинины анти-А, анти-В и анти-Н.

ВЫДЕЛЕНИЕ ГРУППОВЫХ СУБСТАНЦИЙ АВ0

Групповые субстанции АВ0, которые, как известно в настоящее время, относятся к гликопротеидам, встречаются не только в эритроцитах человека, но также в жидкостях организма и в отдельных органах.

Через некоторое время после открытия групп крови оказалось, что групповые антигены имеются и вне эритроцитов. Yamakami (47) обнаружил групповые субстанции А и В в слоне, в 1930 г. Lehrs и Putkonen (44, 31) доказали, что среди людей имеются выделители (Se)* и невыделители (se) групповых субстанций, способность выделять антигены А, В и О наследуется по доминантному признаку (Schiff и Sasaki) (46). Friedenreich и G. Hartmann (39), которые подробно изучали этот вопрос, высказали предположение, что разница заключается не в том, выделяется или не выделяется групповая субстанция, а в самой продукции групповых субстанций. Согласно этим авторам, существуют две разные формы групповых субстанций:

а) растворимая в воде, имеющаяся в большинстве жидкостей организма. В эритроцитах и сыворотке крови она отсутствует. Наличие этих групповых субстанций А, В, Н(О) генотипически обусловлено;

б) растворимая в алкоголе, имеющаяся во всех тканях (за исключением мозга), а также в эритроцитах. В жидкостях эти субстанции не обнаружены. Наличие этой формы групповых субстанций генетически не обусловлено. Grubb (41) установил, что явление выделения тесно связано с групповой системой Lewis. Он показал, что лица Le^(a+) не выделяют групповых субстанций А, В, Н(О).

Относительное содержание групповых субстанций АВ0 в жидкостях организма согласно Putkonen равно:

Жидкость организма	Титр
Слона	1:128 до 1:1024
Сперма	1:128 до 1:1024
Околоплодные воды	1: 64 до 1: 256
Эритроциты	1: 9 до 1: 32
Слезы	1: 2 до 1: 8
Моча	1: 2 до 1: 4
Спинномозговая жидкость	0

* В настоящее время признак выделения групповой субстанции обозначается символом Se(se), так как первоначальный символ S(s) после открытия признаков Ss системы MN создавал беспорядок в серологической номенклатуре.

Остановившись на проблеме выделения групповых субстанций, следует коснуться возможной зависимости этого признака от связи групп крови с некоторыми заболеваниями. От принадлежности к одной из главных групп крови (АВ0) зависит большая или меньшая склонность к некоторым заболеваниям желудочно-кишечного тракта (рак желудка, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки). В группе крови 0 отмечается особая склонность к язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, а одновременно значительная устойчивость к раку желудка. Группа А отчетливо предрасполагает к раку желудка и предохраняет от язвенной болезни. Среди многочисленных теорий, которые пытаются объяснить это явление, имеется много сторонников взглядов, что групповая субстанция АВ0 действует защитным образом на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, причем степень этого действия зависит от группы крови: групповая субстанция А предохраняет от фактора, вызывающего язвенную болезнь, и очень слабо от канцерогенного фактора; действие групповой субстанции 0 (Н) обратно (43).

О том, что групповые субстанции АВ0 (Н) имеются не только в эритроцитах человека или животных, но и в жидкостях организма, известно уже давно, однако только 80% людей обладает способностью выделять эти субстанции в жидкости организма.

Интересно, что единственное химическое различие между выделителями и невыделителями заключается в отсутствии короткой цепи, детерминирующей групповую принадлежность. Из теоретических предпосылок вытекает, что невыделители, лишённые защитного действия групповых субстанций, более подвержены действию канцерогенных факторов и факторов, вызывающих язвенную болезнь. Таким образом, следовало ожидать, что среди больных с этими заболеваниями признак „Se“ встречается чаще, чем у здоровых. Исследования, предпринятые в этом направлении (Clarke и сотрудники (38), McConnel (38)), как будто свидетельствуют о том, что такая разница действительно существует, но статистически обосновать это явление удастся только при язве двенадцатиперстной кишки. Среди больных язвой двенадцатиперстной кишки признак „Se“ встречается на 10—15% чаще, чем среди здоровых, что можно считать статистически значимым. При раке и язве желудка такой зависимости не отмечено. Более подробные исследования в этом направлении производятся в настоящее время (43).

СИСТЕМА MNSs

В 1927 г. Ландштейнер и Levin (52) обнаружили агглютинационную способность эритроцитов человека, которую они назвали М и N. В противоположность группам АВ0 сыворотка человека не содержит естественных антител анти-М и анти-N*, это свойство можно обнаружить при помощи иммунных кроличьих сывороток. Вид homo sapiens разделили на следующие, новые, серологические типы: М, N и MN, которые не зависят от системы АВ0 и других групповых серологических систем. Признаки М и N наследуются по прямой линии, каждый из этих признаков, обнаруженный у ребенка, должен иметь место и у родителей. Согласно открывшим этот признак авторам, наследование его зависит от отдельной пары генов, обозначаемых М и N.

* До настоящего времени удалось обнаружить у человека естественные антитела анти-М и анти-N только в отдельных случаях, и то главным образом как холодные агглютинины (оптимальная температура 4°).

Система MNSs не имеет специального клинического значения и при переливании крови во внимание не принимается. Хотя известны случаи посттрансфузионных реакций в результате различия признака M и N у донора и реципиента, но встречаются они исключительно редко. Такие посттрансфузионные реакции можно объяснить наличием естественных антител анти-M и анти-N у реципиента, которые нормально, как холодные агглютинины, под влиянием перелитой крови несоответственной системы MNS, переходят в иммунные антитела, реагирующие уже при температуре 37°. Независимо от такого гипотетического объяснения несоответствие можно обнаружить при правильно произведенной перекрестной пробе перед переливанием крови, что дает возможность избежать посттрансфузионный шок. Антигенами M и N развиваются в раннем периоде внутриутробной жизни, Mougeau (52) обнаружил их уже у двухмесячного плода. В органах человека эти антигены не обнаружены.

Кроме антигенов M и N, в рассматриваемой системе существуют еще и другие антигены, так называемые слабые признаки M и N, которые встречаются исключительно редко и обозначаются как M₂ и N₂. В 1953 г. Dunsford, Ikin и Mourant (49) описали антиген M^c, который, по-видимому, является переходной формой между антигенами M и N.

Следующим шагом в исследованиях системы M и N явилось открытие признаков, сочетанных с этой системой. Это открытие принадлежит Walsh и Montgomery (55). Race и Sanger (53, 54) идентифицировали эти признаки; они пришли к выводу, что антиген, названный ими S, встречается в определенном проценте случаев вместе с антигенами M и N. Антитела анти-S и анти-s встречаются очень редко, и как иммунные агглютинины их можно иногда обнаружить при посттрансфузионных осложнениях во время беременности.

В 1953 г. Wiener и сотрудники (56) описали антитело анти-U, которое, как оказалось, связано с системой Ss; соответствующий антиген они назвали S^u. Люди белой расы обычно являются uu. Как в системе MNSs, имеются групповые антигены Hu и He, которые встречаются только у негров.

В 1950 г. был описан фактор Mi^a, который, как V_w явился причиной посттрансфузионных осложнений. Эти факторы встречаются очень редко; они отнесены к так называемым семейным (privat) антигенам.

СИСТЕМА P

Ландштейнер и Levine (62) в 1927 г. открыли, наряду с групповой системой MN, систему P. Ввиду того, что получение соответствующих сывороток для определения системы P встретилось с большими трудностями, в течение ряда лет этому антигену не посвящалось особого внимания. Сыворотки, необходимые для определения этого фактора, можно получить различными способами. У некоторых животных (рогатый скот, лошади, свиньи, кролики и другие) имеются естественные агглютинины анти-P, часть этих сывороток можно использовать для определения признака P после предварительной адсорбции их эритроцитами A, B, P. Ввиду того, что результаты не всегда были одинаковыми, пробовали иммунизировать кроликов; в настоящее время эти попытки оставлены. У людей исключительно редко можно обнаружить агглютинины анти-P, реакцию с которыми как с холодными следует производить при температуре +4°. Однако следует подчеркнуть, что обнаружение фактора P сложно, так как этот антиген отличается различной агглюти-

нирующей силой, и поэтому признак Р, как и группу А, разделили на P_1 , P_2 и P_3 . Клиническое значение признака относительно невелико, однако известны случаи посттрансфузионного шока при аллергии к фактору Р. В клинической практике не производится стандартного определения признака Р ввиду трудности получения сыворотки анти-Р и сложной техники определения.

СИСТЕМА Jay

Система Jay открыта в 1945 г. В сыворотке у больной (Jay) с опухолью желудка обнаружено антитело, которое реагировало почти со всеми стандартными эритроцитами, а не агглютинировало только эритроцитов больной и ее родственников. Это антитело обозначено символом анти- T_j^a , а лица эритроциты которых не реагировали с ним, вероятно, обладают генотипом T_j^b/T_j^b . У этих лиц обычно обнаруживаются агглютинины анти- T_j^a . Система Jay привлекла к себе внимание серологов ввиду близкого родства с системой Р. Например, все лица, в сыворотке которых имеется агглютинин анти- T_j^a , являются Р отрицательными. В настоящее время принято считать, что существуют три аллеля:

P_1 — раньше Р,

P_2 — раньше P ,

Р — раньше T_j^b

СИСТЕМА Rh

1. Основные антигены
2. Второстепенные антигены
 - а) антиген C^w
 - б) антиген D^u
 - в) антиген f
 - г) антиген V
 - д) антиген G

Ландштейнер и Wiener (72) в 1940 г. случайно открыли фактор Rh, иммунизируя кроликов и морских свинок эритроцитами обезьяны Rhesus для получения антител анти-М к имеющемуся у обезьян фактору М. Неожиданно в сыворотке иммунизированных животных эти авторы обнаружили антитело, которое склеивало около 80% эритроцитов людей белой расы, проживающих в США. Авторы сделали вывод, что в эритроцитах этих лиц имеется агглютиноген, сходный с фактором, имеющимся в эритроцитах обезьян Rhesus. Они обозначили этот признак символом Rh. Более поздние исследования не подтвердили тождества антигена Rh с фактором Rh у обезьян.

Клиническое значение фактора Rh было оценено уже вскоре после его открытия. Совершенно правильно начали считать, что неясные до того времени посттрансфузионные реакции, появляющиеся при соответствии групп системы АВ0, можно объяснить на основании этого нового открытия. При анализе таких случаев неожиданно оказалось, что посттрансфузионный шок имеет место в том случае, когда реципиент является Rh отрицательным, а донор — Rh положительным. Из сыворотки этих реципиентов были получены антитела, в большинстве своем дающие такие же реакции, как и иммунные сыворотки животных. Наряду с возможностью выяснить сущность посттрансфузионных реакций было обращено внимание на непонятную до того времени клиническую сущность гемолитической болезни новорожденных. Генетические и серологические исследования фактора Rh позволили по новому объяснить этиологию этого заболевания. Гемолитическая болезнь

новорожденных является нозологической единицей, которая морфологически и клинически может проявляться по-разному: как *icterus gravis*, *anaemia neonatorum*, *hydrops congenitus*. Эти три синдрома имеют так много общих признаков, что предполагалось наличие одинаковой причины, лежащей в основе заболевания. Levine первый обратил внимание на то, что гемолитическая болезнь новорожденных встречается при следующем серологическом сочетании в системе Rh:

отец:	мать:
Rh	rh
ребенок:	
Rh	

Levine в сыворотке крови таких матерей обнаружил такие же антитела, как в сыворотке животных (кроликов или морских свинок), иммунизированных эритроцитами обезьяны Rhesus. Это указывало на то, что наступает иммунизация Rh отрицательных (rh) матерей антигеном Rh положительного (Rh) ребенка. Эту первоначальную формулировку Levine вскоре пришлось расширить, так как были обнаружены случаи гемолитической анемии новорожденных при обратных взаимоотношениях в системе Rh, например, отец rh, ребенок Rh и мать Rh или все трое обладали признаком rh. Изучение этого явления привело к открытию комплекса „подгрупп“* системы Rh; Wiener (83) в Америке и Race (10) в Англии одновременно и независимо друг от друга выяснили непонятные случаи серологических конфликтов между матерью и ребенком при отсутствии антител в сыворотке матери. Оба автора установили, что в этих случаях речь идет о специальном виде антител, которые Race (10) назвал неполными антителами, а Wiener (84) — блокирующими или конглотинирующими антителами.

При исследовании сыворотки крови матерей, дети которых родились с гемолитической болезнью, установлено, что система Rh является комплексом антигенов. Новые антитела обозначались разными символами. Wiener (84) воспользовался вариантами первоначальных символов Rh и rh, а группа английских ученых (Fisher и Race (66)) в качестве символов новооткрытых антигенов выбрала буквы C, D и E. Вначале различали три антитела, которые давали возможность обозначать соответствующие антигены:

По Wiener		По Fisher и Race	
антитело	антиген	антитело	антиген
анти-Rh ₀	Rh ₀	анти-D	D
анти-rh'	rh'	анти-C	C
анти-rh''	rh''	анти-E	E

К этим трем типам антигенов системы Rh в течение следующих лет прибавились следующие символы: 1) Hg, когда оказалось, что в так наз. обратных серологических конфликтах также участвуют антитела. Последние были названы анти-Hg. Антитело, которое склеивало 80% исследуемых проб крови и всегда реагировало в тех случаях, когда не наступала агглютинация с сывороткой анти-rh' (анти-C), было названо анти-hg' (анти-c). Другое антитело, которое реагирует почти с 96% исследуемых проб крови, было названо анти-

* Определение „подгруппы системы Rh“ является исторически обоснованным, но неправильным, так как отдельные признаки системы Rh являются равноценными антигенами и между ними нет такого различия, как например, между группой A₁ и A₂.

-hr'' (анти-е). В настоящее время не получены только антитела анти-Hr₀ (анти-d), но антигенная сила антигена d (Hr₀) так невелика, что, как нам кажется, соответствующие антитела образуются исключительно редко. В нижеследующих таблицах приводится сводка типов Hг и сопоставление антител системы Rh:

Типы Hг

По Wiener		По Fisher и Race	
антитело	антиген	антитело	антиген
анти-hr'	hr'	анти-с	с
анти-hr''	hr''	анти-е	е

3 пары антител системы Rh (Seidl и Gilsenbach, 11)

Наименование		% реакций	
По Wiener	По Race/Fisher	положительных	отрицательных
анти-Rh ₀	анти-D	83,2	16,8
анти-Hr ₀	анти-d	65,2	34,8
анти-rh'	анти-C	67,8	32,2
анти-hr'	анти-с	81,3	18,7
анти-rh''	анти-E	28,7	71,3
анти-hr''	анти-е	97,6	2,4

Как следует из приведенной таблицы, из всех 6 типов диагностических сывороток можно выделить 8 разных видов Rh:

8 генотипов системы Rh

Наименование:			Реакция с анти-						
По Wiener		По Fisher Race	Rh ₀ D	Rh' C	rh'' E	Hr ₀ d	hr' c	hr'' e	
антиген	факторы								
rh	hr' Hr ₀ hr''	cde	—	—	—	+	+	+	
rh'	rh' Hr ₀ hr''	Cde	—	+	—	+	—	+	
rh''	hr' Hr ₀ rh''	cdE	—	—	+	+	+	—	
rh' rh''	rh' Hr ₀ rh''	CdE	—	+	+	+	—	—	
rh _y									
Rh ₀	hr' Rh ₀ hr''	cDe	+	—	—	—	+	+	
Rh ₁	rh' Rh ₀ hr''	CDe	+	+	—	—	—	+	
Rh ₂	hr' Rh ₀ rh''	cDE	+	—	+	—	+	—	
Rh ₁ Rh ₂	rh' Rh ₀ rh''	CDE	+	+	+	—	—	—	
Rh _z									

Сопоставляя 8 генотипов системы Rh, можно легко прийти к выводу, что так называемая группа Rh — не является Rh —, а Rh+ не является Rh+. В системе Rh имеется большое количество модификаций положительных и отрицательных Rh, если рассматривать только гомозиготы. Чтобы легче разобраться в генах Rh, мы привели только 3 символа, хотя каждый вид системы Rh содержит 6 антигенных факторов. Естественные гомозиготы обладают двумя одинаковыми антигенами (из этих 6). Кроме того, из таблицы видно, что Wiener (84) пользуется двумя разными способами обозначения признаков системы Rh. Согласно своей теории наследования этих признаков, Wiener (84) считает, что отдельные признаки, например, rh', hr' и т.д. явля-

ются только частичками агглютиногена, который наследуется в качестве аллелей. Согласно Fisher (67) каждый фактор, например, с, е, d соответствует отдельному гену.

В таблице II представлены 36 возможных генотипов, в которые включены также и гетерозиготные формы. Однако эта таблица свидетельствует о том, что даже при применении всех антител не всегда удастся установить генотип исследуемой крови. Английская номенклатура (Race/Fisher) отличается от американской (Wiener). Она является более легкой для начинающего гематолога, она позволяет с первого взгляда сориентироваться, какой антиген имеет данное лицо и к какому антигену он может быть сенсibilизирован. Американская номенклатура, введенная Wiener, принята главным образом

Таблица II
36 генотипов системы Rh (Seidl — Gilsenbach)

Rh	Подгруппы 8 фенотипов	Генотипы		% частоты		Реакция с сыворотками анти-					
		Fisher/Race	Wiener	по Wiener	по Race	rh' C	Rh ₀ D	rh'' E	hr' c	hr'' e	Hr ₀ d
Rh минус (rh)	rh	cde cde	rr	14,4	15,1020	—	—	—	—	—	—
	rh'	Cde Cde	r' r'	0,02	0,0097	—	—	—	—	—	—
		Cde/cde	r' r	1,1	0,7644	+	—	—	+	+	+
	rh''	cdE/cdE	r'' r''	0,003	0,0141	—	—	+	+	—	+
		cdE/cde	r'' r	0,4	0,9235	—	—	+	+	+	+
	rh' rh'' (rhy)	Cde/cdE	r' r''	0,02	0,0234	+	—	+	+	+	+
		CdE/cde	ry r			+	—	+	+	+	+
		CdE/cdE	ry r''	0,0001	0,0001	+	—	+	+	—	+
		CdE/Cde	ry r'	0,0003	0,0003	+	—	+	—	+	+
		CdE/CdE	ry ry	0,000001	0,000001	+	—	+	—	—	+
Rh ₀	cDe/cDe	R ⁰ R ⁰	0,1	0,0659	—	+	—	+	+	—	
	cDe/cde	R ⁰ r	2,4	1,9950	—	+	—	+	+	+	
Rh ₁	CDe/CDe	R ¹ R ¹	16,9	16,6097	+	+	—	—	+	—	
	CDe/Cde	R ¹ r'	1,1	0,8016	+	+	—	—	+	+	
	CDe/cDe	R ¹ R ⁰	2,6	2,0922	+	+	—	+	+	—	
	CDe/cde	R ¹ r	30,6	31,6759	+	+	—	+	+	+	
	CDe/Cde	R ⁰ r'			0,0505	0,0505	+	+	—	+	+
Rh ₂	cDE/cDE	R ² R ²	2,7	1,9906	—	+	+	+	—	—	
	cDE/cdE	R ² r''	0,2	0,3353	—	+	+	+	—	—	
	cDE/cDe	R ² R ⁰	1,1	0,7243	—	+	+	+	+	—	
	cDE/cde	R ² r	12,5	10,9657	—	+	+	+	+	+	
	cDe/cdE	R ⁰ r''			0,0610	0,0610	—	+	+	+	+
Rh ₁ Rh ₂ (Rh _z)	CDE/cDe	Rz R ⁰	13,9	0,0125	+	+	+	+	+	—	
	CDe/cDE	R ¹ R ²			11,5000	11,5000	+	+	+	+	—
	CDE/cde	Rz r	0,1893	0,1893	+	+	+	+	+	+	
	CDe/cdE	R ¹ r''	0,9	0,9685	+	+	+	+	+	+	
	CDE/Cde	R ² r'			0,2775	0,2775	+	+	+	+	+
	CDe/CdE	R ⁰ ry	0,03	0,0745	+	+	+	+	+	—	
	CDE/cDE	Rz R ²			0,0745	0,0745	+	+	+	+	—
	CDE/cdE	Rz r''	0,0004	0,0058	+	+	+	+	—	+	
	CDE/CdE	R ² ry			0,0004	0,0004	+	+	+	+	—
	CDE/CDe	Rz R ¹	0,08	0,1985	+	+	+	—	+	—	
	CDE/cDe	Rz r'	0,001	0,0048	+	+	+	—	+	+	
	CDe/CdE	R ¹ ry			0,001	0,001	+	+	+	—	+
	CDE/CDE	Rz Rz	0,0001	0,0006	+	+	+	—	—	—	
CDE/CdE	Rz ry	0,00002	0,00002	+	+	+	—	—	+		

в США благодаря сокращенной форме при определении генотипа. Эту номенклатуру в настоящее время еще более упростили, так как все комплексы признаков, которые содержат антиген Rh_0 обозначаются буквой R, а другие Rh_0 отрицательные, или rh — буквой r. Следует обратить внимание на то, что при определении генотипа букву h опускают. Различие номенклатуры не является случайным, а зависит от взгляда авторов на метод наследования признаков системы Rh. Вначале считалось, что наследование признака Rh происходит по доминантному принципу, т.е., что признак Rh^+ является доминантным. После открытия антител, делающих возможным определение также признаки Rh, оказалось, что метод наследования этих признаков является очень сложным. В настоящее время на этот счет существуют два противоположных взгляда: Wiener считает, что наследование признаков системы Rh заключается в наследовании комплекса антигенов, состоящего из трех факторов в одном гене; Fisher считает, что каждому фактору соответствует свой ген, который наследуется, т.е. предполагает наличие трех пар генов. Он ставит знак равенства между геном-признаком и агглютиногеном и не признает, как это делает Wiener, различия между признаком (фактором) и агглютиногеном. Схема, которую мы приводим ниже, облегчает понимание этой разницы:

Ген	Агглютиноген	Признак	Антитела
R^1	Rh_1	Rh_0	Анти- Rh_0
		$-rh'$	Анти- $-rh'$
		$-hr''$	Анти- $-hr''$
C	C		Анти-C
D	D		Анти-D
e	e		Анти-e

На рис. 55 упрощенно представлены обе теории наследования признаков Rh. Обе теории в основном различаются тем, что Wiener считает, что в одном гене находится комплекс агглютиногенов и что этот комплекс может наследоваться как единое целое. Fisher же принимает возможность замены отдельных признаков в паре хромосом.

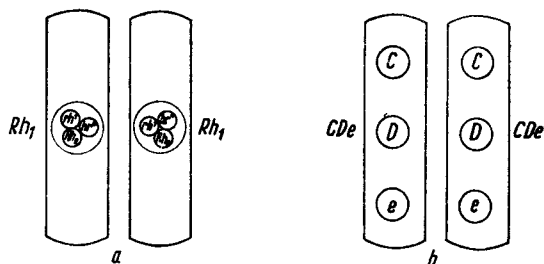


Рис. 55. Наследование признаков комплекса Rh. *a* — по Wiener, *b* — по Fisher и Race (схема)

Американская номенклатура для обозначения комплексов признаков Rh пользуется двумя символами (например, Rh_1Rh_1), английская — 6 знаками (например, CDe/CDe).

Согласно Fisher существует возможность кроссинговера, и 8 возможных комбинаций генов встречаются с различной частотой в трех группах:

1 группа	CDe	43,61%
	cde	37,90%
	cDE	12,80%

2 группа	cDe	3,05%
	cdE	1,70%
	Cde	0,81%
	CDE	0,13%
3 группа	CdE	0,000001%

Примеры кроссинговера приведены в схеме Race-Sanger (рис. 56).

Антигены системы Rh. Кроме рассмотренных 6 антигенов системы Rh (C, D, E, c, d, e, соответственно $rh' Rh_0$, rh'' , hr' , Hr_0 , hr''), в последнее время обнаружены новые антигены этой системы. Всего в настоящее время выявлено 17 антигенов системы Rh. Таким образом, число возможных генотипов значительно увеличилось и теоретически доходит до 42000. Клиническое значение новых антигенов ограничено; не каждому антигену соответствует антитело.

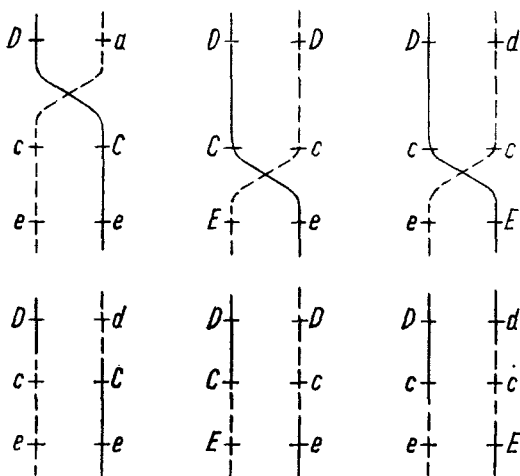


Рис. 56. Примеры кроссинговера (Race-Sanger)

В качестве основания для классификации отдельных признаков можно воспользоваться антителами против соответствующих антигенов. Различают три большие группы:

1. Все аллели, которые образуют антигены, обнаруживаемые соответствующими антителами:

D, C, C^w, C^x, c, E, E^w, e, f, V.

2. Аллели, которые образуют антигены, иногда не реагирующие с соответствующими антителами (например, анти-D), а соответственных им сывороток (анти-D^u) не имеется: D^u, C^u, C^v, E^u. Практическое значение в этой группе имеет только признак D^u.

3. Все аллели, к которым еще не обнаружены d, F, v. Эти символы обозначают лишь отсутствие D, f, V.

Антиген C^w был открыт в 1946 г (Callender и Race); сыворотка анти-C^w реагирует почти с 5% всех человеческих эритроцитов. Клиническое значение этого антигена заключается в том, что, например, лица, обладающие признаком C, могут быть sensibilizированы эритроцитами C^w. Сыворотки анти-D наряду с антителами анти-C содержат также антитела анти-C^w. Известны случаи посттрансфузионного шока после sensibilизации к признаку C^w.

Антиген D^u. Впервые в 1944 г было отмечено, что некоторые Rh⁺ эритро-

циты очень слабо реагируют с определенными сыворотками анти-Rh. D^u является лишь антигенно очень слабой разновидностью признака D (78).

Антиген f обнаружен в 1963 г у мужчины, страдающего гемофилией, которому многократно переливали кровь. Фактор f встречается всегда при наличии признаков с и е в следующих комплексах: cdef, cDef, cD^uef. До сих пор это единственный обнаруженный случай сыворотки анти-f. Для аллеля F до настоящего времени не обнаружено антитела анти-f.

Антиген V обнаружен в крови белой женщины, которой многократно переливали кровь от донора-негра. Этот антиген, по-видимому, встречается только у негров, так как эритроциты белых людей исключительно редко реагировали с сывороткой анти-V. Возможно, что в этом случае речь идет об аллеле признака f.

Антиген G является одним из открытых в последнее время — (1958) факторов системы Rh. Он реагирует только с сыворотками анти-D+C и не дает агглютинации с изолированными сыворотками анти-D или анти-C.

ДРУГИЕ СИСТЕМЫ

Система Lutheran. В 1946 г в сыворотке больного, которому многократно переливали кровь, обнаружены многие антитела (анти-c, анти-C^w, анти-Levay), а также антитела, которые были названы анти-Lu^a (анти-Lutheran), по фамилии донора, от которого была взята кровь для этих переливаний. Антитела, несомненно, носили иммунный характер, как это обнаружили авторы, открывшие их — Callender и Race (88). Лишь через 10 лет удалось обнаружить антитело анти-Lu^b (1956); система генотипов и фенотипов видна из следующей таблицы:

Фенотип	Генотип	Частота проявления в % (Voorman и Dodd)
Lu (a+)	Lu ^a Lu ^a	0,2
	Lu ^a Lu ^b	7,8
Lu (a-)	Lu ^b Lu ^b	92,0

Система Lutheran не имеет клинического значения, так как до настоящего времени не обнаружено посттрансфузионной реакции или гемолитической болезни новорожденных в результате сенсибилизации антигеном Lu^a.

Система Kell. В сыворотке крови женщины (Kell) (89), которая родила ребенка с гемолитической болезнью, в 1946 г (Coombs, Mourant и Race) были обнаружены антитела, не связанные с системой Rh, но которые агглютинировали эритроциты мужа этой женщины и примерно 70% других проб крови. Лишь в 1949 г в сыворотке крови Cellano, которая родила ребенка с слабо выраженными симптомами гемолитической болезни, удалось открыть новые антитела, названные вначале анти-Cellano (в настоящее время анти-k). Согласно Voorman и Dodd (87) генотипы и фенотипы этой системы можно представить следующим образом:

Фенотип	Генотип	% частоты
Kell+	KK	0,27
	Kk	9,90
Kell-	kk	89,83

Система Kell в последнее время обогатилась новыми антителами: Penney (анти-Kp^a) и Rautenberg (анти-Kp^b). Открытие этих двух аллелей указывает на то, что система Kell, вероятно, состоит из комплекса признаков, как и система Rh или MNSs.

Из новооткрытых систем система Kell имеет наибольшее клиническое значение, так как всегда существует возможность выраженной посттрансфузионной реакции при сенсбилизации антигеном Kell, как и серофилического конфликта матери kk и плода Kk. Ввиду больших трудностей, связанных с получением диагностических сывороток, в настоящее время нельзя рекомендовать обязательно определять признак Kell в клинической практике; однако тщательное проведение перекрестной пробы перед переливанием предохранит реципиента от шока, а последующие подробные анализы в серологической лаборатории позволят идентифицировать вид антител. Определение фактора Kell производится с сыворотками, содержащими неполные антитела анти-K при помощи косвенной реакции Coombs.

Система Duffy была открыта в 1950 г (Cutbush, Mollison и Parkin) у больного гемофилией после того, как в течение 20 лет ему многократно переливали кровь, при возникшей посттрансфузионной реакции. У лиц с гемофилией были обнаружены антитела анти-Fy^a (анти-Duffy) и считалось, что эти больные предрасположены к образованию агглютининов анти-Fy^a. Более поздние исследования показали, что первоначальные наблюдения были случайными. В 1952 г в Берлине, в сыворотке крови родильницы, которая родила здорового ребенка, были обнаружены антитела анти-Fy^b. При помощи этих антител можно дифференцировать систему Duffy:

Фенотип	Генотип	% частоты (Boorman и Dodd)
Fy (a+b—)	Fy ^a Fy ^a	17
Fy (a+b+)	Fy ^a Fy ^b	49
Fy (a—b+)	Fy ^b Fy ^b	34

В последнее время у негров обнаружен четвертый фенотип Fy (a—b—), что можно объяснить существованием третьего аллеля Fy^c. Этот тип Fy^cFy^c, который имеет место у 90% негров, до сих пор не обнаружен у белых, не найдено также антител анти-Fy^c.

Клиническое значение системы Duffy невелико, нет необходимости производить анализ крови в этом направлении в каждом случае.

Система Lewis. Из всех новооткрытых систем система Lewis является наиболее загадочной. Антитело анти-Le^a, которое агглютинирует примерно 22% эритроцитов всех европейцев, открыл в 1946 г Mourant (101). После 11 лет разносторонних и трудоемких исследований (около 100 публикаций) эта система все еще таит в себе много неясного, как относительно способа наследования, так и связи ее с системой АВ0 или другими системами. Race и Sanger (10) считают, что эта система прежде всего является антигенной системой слюны и сыворотки крови, ее роль, как группового антигена эритроцитов, является второстепенной.

Эта система была открыта при обнаружении в сыворотке женщины (Lewis) антитела, которое не было связано с известными до того времени системами и которое было названо анти-Le^a. Через 2 года обнаружено антитело анти-Le^b. Между антигенами Le^a, Le^b и АВ0 имеется тесная связь. Лица, эритроциты которых реагируют с сывороткой анти-Le^a — тип Le (a+b—), не являются носителями субстанции АВ0(H). Зато все носители (Se) относятся к типу Le (a—b+).

В таблице сопоставлена связь между этими системами:

Фенотип	ABH(O) в слюне	Субстанция Lewis в слюне	Предполагаемый генотип
Le (a+b-)	∅	Le ^a	Le ^a Le ^a se
Le (a-b+)	+	Le ^a , Le ^b	Le ^a Le ^b Se
	-	Le ^b	Le ^b Le ^b Sé
Le (a-b-)	как выделители (Se) так и невыделители (se)	Le ^a Le ^b ∅	Le ^a Le ^c Le ^b Le ^c Le ^c Le ^c

Таким образом, антигены Le^a и Le^b могут встречаться в слюне у лиц, в эритроцитах которых этих признаков нет. Для того, чтобы объяснить это необычное явление, было предложено существование третьего гена Le^c, который доминировал над Le^a и Le^b. В последнее время господствует взгляд, что система Lewis не является групповой системой крови, как и другие системы, что она является системой, связанной с выделением. Клиническое значение этой системы окончательно не выяснено.

Система Kidd. Своим открытием она обязана обнаружению в 1951 г гемолитической болезни новорожденного (Allen, Diamond, Niedziela (86)), у матери (Kidd), в сыворотке которой были открыты антитела, не связанные с другими системами. В 1953 г. были обнаружены антитела, наличие которых следовало ожидать — анти-Jk^b, вначале обозначенные как Jk^a

Фенотип	Генотип	% частоты (Boorman и Dodd)
Jk (a-)	Jk ^a Jk ^a	25
	Jk ^a Jk ^b	50
Jk (a-)	Jk ^b Jk ^b	25

Антигены редко встречаемых систем. Наряду с описанными системами обнаружен еще ряд антигенов в эритроцитах человека, которые встречаются в некоторых семьях и поэтому носят название „семейных“ антигенов („private“) (Race и Sanger):

Название антигена	Год открытия	Причина исследования антител
Levay	1946	посттрансфузионная реакция
Gr	1946	обычное исследование донора
Jobbins	1947	гемолитическая болезнь новорожденных
Becker	1951	то же
Ven	1952	то же
Ve ^a	1953	то же
Ca	1953	то же
Rm	1954	беременность
Vy	1955	беременность

Антигены, более широко распространенные („Public antigens“). Первым из этой группы был антиген Jay, который позже идентифицирован как разновидность признака P. В настоящее время к этой группе относим только два антигена:

Антиген Vel, открытый в 1942 г (Sussman и Miller (106)). В сыворотке больного с посттрансфузионным шоком обнаружено антитело, которое агглю-

тиниривало почти все исследованные эритроциты. На 10000 анализов было только 4 отрицательных. До настоящего времени описано только два случая наличия этих антител.

Антиген Y^a , открытый в 1956 г (Eaton, Morton, Pickles и White (93)). Антитела реагировали почти со всеми группами крови, отрицательный результат получен только в 0,4%. Больная, у которой были обнаружены эти антитела, страдала раком желудка, ей многократно производилось переливание крови.

Японцы идентифицировали некоторые групповые антигены, которые оказались идентичными описанным и известным групповым системам:

Henningsen (60) доказал, что система Q (Furuhata 1935 г (60)) является идентичной с системой P. В 1951 г Iseki и Makino (98) сообщили об антителах, которые назвали анти-J. После анализа оказалось, что речь идет об антителах анти-с (Race и Sanger). Также установлено, что антитела анти-J, описанные Iseki и Makino, ничем не отличаются от антител анти- Le^a (1953).

Race и Sanger считают, что мы приближаемся к границе возможности открытия других групповых систем крови, применявшимися до настоящего времени методами. Правильность их взглядов подтвердил факт открытия групповых систем белков сыворотки крови при помощи электрофореза или иммуноэлектрофореза.

ГРУППОВЫЕ АНТИТЕЛА КРОВИ

НОРМАЛЬНЫЕ АНТИТЕЛА

Многочисленные и разнообразные антитела нормальной сыворотки крови человека иллюстрирует таблица III. Наиболее частыми изоагглютинидами, активными при температуре 37° , являются изоагглютинины анти-A (α) и анти-B (β). Например, в Польше 40% лиц, взятых без отбора из популяции, содержат антиген A и 60% — изоагглютинины анти-A. Если необходимо перелить кровь

без определения групповой принадлежности, то в $\left(\frac{40}{100} \times \frac{60}{100} \times 100\right)_{\text{‰}}$ или приблизительно в 24% обнаружилась бы несовместимость крови, зависящая только от агглютининов анти-A. Агглютинины анти-B явились бы причиной несовместимости крови в 16% переливаний. В противоположность системе ABO несовместимость по системе Lewis (анти- Le^a) имела бы место меньше, чем в 0,1% случаев.

Такие антитела, как анти- Wg^a , анти- V^w или анти- M^x распространены довольно широко (встречаются в 1—3% сывороток крови человека), но не играют большой роли в практике переливания крови, так как очень редко встречаются соответствующие им антигены. Например, антиген Wg^a у европейцев встречается в 0,2%. Несовместимость с анти- Wg^a , поэтому могла бы иметь место в $0,002\%$ всех переливаний крови $\left(\frac{0,2}{100} \times \frac{1}{100} \times 100\right)_{\text{‰}}$.

Некоторые авторы считают, что так наз. нормальные или естественные антитела по существу являются гетероагглютинидами, вырабатываемыми организмом в ответ на субстанции, происходящие из человеческой крови и действующие антигенно, принятые или с пищей, или с вдыхаемым воздухом. Во всяком случае следует помнить, что такие антитела, как анти- Wg^a или анти- S^x образовались иным путем, так как у человека эти антигены встречаются редко и не встречаются у других видов животных.

Таблица III

Групповые системы крови, в которых часто встречаются естественные антитела (Mollison)

Групповая система	Вид антитела	Частота наличия антигенов против этих антител	Частота наличия их в популяции	Замечания
ABOH	Анти-А Анти-В	100% 100%	52% 88%	Агглютинины активны во взвеси в физиологическом растворе NaCl при t° 37°, но более активны при низкой температуре
	Анти-А ₁	1—2% (—А ₂) 26% (А ₂ В)	0,3%	Агглютинины активны только при t° 20°
	Анти-Н(0)	(антиген Н присутствует при всех пробах крови)	{(i) 100% (ii) очень редко	Естественные холодные агглютинины (активны только при t° примерно 0°)
		100% в редких случаях без Н в эритроцитах	(iii) очень редко	Агглютинины активны во взвеси в физиологическом растворе NaCl при t° выше 20°
MNSs	Анти-М Анти-Н Анти-S	очень редко	меньше, чем 0,1%	Агглютинины активны во взвеси в физиологическом растворе NaCl при t° ниже 20°
	Анти-М ^{ia}			Иногда сопутствующие агглютинины анти-V ^w
	Анти-V ^w Анти-М ^v	примерно 2% примерно 3%	примерно 2% примерно 3%	
P	Анти-Р ₁	почти 100%	21%	Агглютинины активны при t° 0° во взвеси в физиологическом растворе NaCl
	Анти-Р Анти-Р ₁	100%	очень редко	Раньше известны как анти-Т _{ja}
Lewis	Анти-Le ^a	примерно 5% (по отношению к Le (a—b—))		Агглютинины активны при t° 20°. Также активны при антиглобулиновой пробе
	Анти-Le ^b	очень редко	примерно 0,1%	Слабее, чем анти-Le ^a

Групповые системы, в которых естественные антитела встречаются редко

<i>Rh</i>	Иногда анти-Е и отдельные случаи анти-С ^w — как агглютинины, активные во взвеси в физиологическом растворе NaCl при температуре 20°
<i>Lutheran</i>	Редкие случаи анти-Lu ^a ; первые агглютинины анти-Lu ^b описаны в 1956 г
<i>Kell</i> <i>Kidd</i> <i>Duffy</i>	Очень редкие (описаны только анти-К ^{ra} и один анти-Фу)

ИММУННЫЕ АНТИТЕЛА

Антитела анти-D (чаще всего системы Rh) являются примером иммунных антител, так как появляются у лиц (D—), которым была перелита кровь D+ или у женщин (D—), которые были беременны плодом D+. Из наблюдений известно, что если человеку ввести внутривенно небольшое количество крови группы D+ и через 3—4 месяца повторить переливание крови, то в сыворотке примерно $\frac{1}{3}$ этих лиц можно обнаружить антитела анти-D. Если последующие переливания крови производить с 3—4 месячными перерывами, большинство реципиентов ответит иммунной реакцией (до 50%). Таким образом, создается иммунитет у людей.

Анти-D является антителом, чаще всего встречаемым у людей белой расы. Согласно Stratton анти-D можно встретить в 0,5% у доноров крови D—. Следующими по своей частоте являются антитела анти-E и анти-c и антитела некоторых других систем, как анти-K, анти-Fy^a, анти-S и анти-Jk^b.

Kell (K) является относительно „хорошим“ антигеном, однако, вероятно, менее „антигенным“, чем фактор D.

Duffy (Fy^a) антигенно действует слабее, чем Kell. Если не подобрать кровь, одноименную в отношении этих двух факторов, то кровь Fy^a+ обнаружится в 23%, а Kell + в 8%.

Часть нормальных антител иногда не реагирует или реагирует в минимальной степени с антигеном. Примером этого являются холодные антигены, которые *in vitro* не реагируют при температуре выше 25°. Этот факт имеет большое практическое значение. Если, например, многократными переливаниями иммунизировать больного к фактору P, то реципиенту это не принесет вреда, так как агглютинины анти-P активны при температуре ниже 20°.

С другой стороны, количество антител, активных *in vitro* при температуре 37°, иногда увеличивается даже после введения внутривенно небольшого количества антигена.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУПП И ПРИЗНАКОВ КРОВИ

Для этого определения существуют различные методы.

1. Определение групп и признаков крови при помощи сывороток, содержащих полные антитела:

- а) Агглютинационная проба;
- б) Абсорбционная проба;
- в) Проба торможения агглютинации.

2. Определение групп и признаков при помощи сывороток, содержащих неполные блокирующие антитела:

- а) Конглютинационная проба;
- б) Прямая и косвенная реакция Coombs;
- в) Реакция с применением ферментов.

Схематическое сопоставление способов определения групп и признаков крови в общих чертах говорит о возможности идентификации различных групповых факторов, содержащихся в эритроцитах:

Определение групп крови Определение признаков крови*

стандартные сыворотки	содержащие неполные антитела:	фитоагглютинины
содержащие полные антитела: агглютинационная проба проба абсорбции проба торможения агглютинации	содержащие неполные антитела: конглютинационная проба проба Coombs а) прямая б) косвенная в) „супер-тест“ пробы с применением ферментов	содержащиеся в семенах некоторых растений.

Определение групп и признаков отдельных систем крови производится различным образом, однако все методы основаны на принципе реакции антиген-антитело. Среди таких реакций различают преципитацию, агглютинацию и гемолиз. В групповой серологии нас по существу интересует только агглютинационная проба. Агглютинины, содержащиеся в стандартной сыворотке, реагируют с антигеном эритроцитов, агглютинируя последние (агглютинация). Если агглютинация имеет место только в пределах одного вида (например, человека), то говорят об изоагглютинации, агглютинины называют изоагглютинидами, агглютиноген — изоагглютиногеном. Гетероагглютинация происходит тогда, когда антиген и антитело происходят от разных видов. Например, для обнаружения признаков М и N в эритроцитах человека пользуются иммунной кроличьей сывороткой.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУПП И ПРИЗНАКОВ КРОВИ ПРИ ПОМОЩИ СЫВОРОТОК, СОДЕРЖАЩИХ ПОЛНЫЕ АНТИТЕЛА

Агглютинационная проба является наиболее частой пробой при стандартных анализах, производимых для определения групп системы АВ0 или MN. В зависимости от навыка и опыта серолога эту пробу можно производить или на предметных стеклах, или в пробирках. При производстве реакции на предметных стеклах удобнее всего пользоваться белым фоном, или пластинками из матового стекла или фарфора. Следует подчеркнуть, что при этой методике нельзя производить определения с неразведенной каплей крови; лучше всего пользоваться 3—5% взвесью исследуемых эритроцитов в физиологическом растворе NaCl. При пробирочном способе пользуются 1% взвесью эритроцитов.

Абсорбционная проба заключается в связывании антитела антигеном. Эту пробу можно производить в двух модификациях:

а) Обнаружение неизвестного антигена известным антителом. Этой методикой можно пользоваться при слабых антигенах (например, в системе М и N) и иногда (но только опытный серолог!) в случае панагглютинации.

б) Обнаружение неизвестного антитела известным антигеном. Этой методикой пользуются главным образом для очистки диагностических сывороток от лишних антител.

Проба торможения агглютинации, как и абсорбционная проба, производится при косвенном определении групповых свойств.

* Термином „признак крови“ обозначают групповые свойства, отличные от тех, которые содержатся в системе АВ0.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ГРУПП И ПРИЗНАКОВ КРОВИ ПРИ ПОМОЩИ СЫВОРОТОК, СОДЕРЖАЩИХ НЕПОЛНЫЕ (БЛОКИРУЮЩИЕ) АНТИТЕЛА

Анализы сывороток, содержащих неполные антитела, нуждаются в особой технике. Эритроциты следует взвешивать в коллоидной среде, так как такие антитела не реагируют в водном физиологическом растворе NaCl. Это обстоятельство привело к разработке ряда отличных друг от друга методов, которые носят общее название конгломинационных проб.

Конгломинационная проба (рис. 57). Для этой пробы следует приготовить взвесь эритроцитов в коллоидной среде; согласно Wiener имеется субстанция — конглоутинин — переводящая неполные антитела в полные. Техника анализа проста. Приготавливают взвесь эритроцитов, например, в сыво-

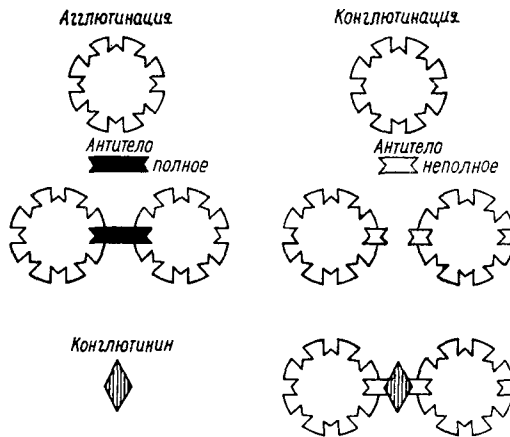


Рис. 57. Схема агглютинации и конгломинации. Полные антитела достаточно велики, чтобы соединить два эритроцита, конглоутинины же соединяют эритроциты при помощи неполных антител (Seidl и Gilsenbach)

ротке АВ, реакцию производят при температуре 37°. В настоящее время вместо сыворотки группы АВ, пользуются рядом конгломинирующих средств, как например, альбумин, желатин, декстран, гуммиарабик, пектин и другие. Для получения более четких результатов иногда пользуются смесью этих веществ. Как и при всех серологических реакциях приходится считаться с возможностью появления неспецифических реакций при увеличении чувствительности пробы. Поэтому при использовании для получения взвеси эритроцитов сыворотки группы АВ следует помнить, что в случае группы А₂В в сыворотке могут иметься агглютинины типа анти-А₁.

Реакция Coombs (антиглобулиновая проба). Групповые антитела относятся к глобулиновым фракциям сыворотки и являются ничем иным, как „модифицированными“ глобулинами. Эти глобулины, выполняющие функции антител, входят в реакцию с антигеном, находящимся на поверхности эритроцитов. Этот процесс называется сенсibiliзацией эритроцитов. Если к сенсibiliзированным эритроцитам прибавить антиглобулиновую сыворотку (сыворотку, направленную против человеческих глобулинов), то между обоими компонентами произойдет преципитация, а затем агглютинация. Рис. 58 схематически представляет течение реакции Coombs. Этой реакцией пользует-

ются для определения признаков Rh (при стандартных анализах), когда следует обнаружить особые серологические признаки, как D⁺. В основном этой реакцией пользуются для обнаружения антител.

Косвенная реакция Coombs. Эту реакцию производят при подозрении на наличие антител в сыворотке крови человека; у матерей, дети которых родились с гемолитической болезнью, или у больных, у которых обнаружен посттрансфузионный шок.

Прямая реакция Coombs. Эта реакция служит для обнаружения антител, уже связанных с эритроцитами, например, у новорожденных с гемолитической болезнью. Реакцией в разных модификациях можно пользоваться по отношению к различным групповым системам, однако следует помнить о том, что антитела должны быть направлены против определенного антигена, а антиглобулиновая сыворотка должна быть специфической для глобулинов.

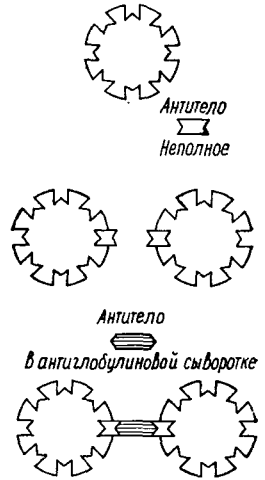
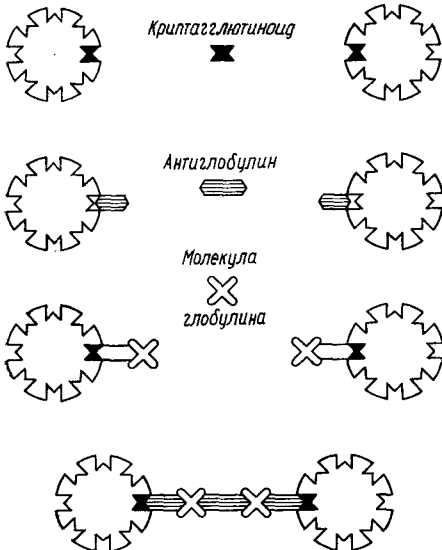


Рис. 58. Схема реакции Coombs. Неполные антитела соединяются с рецепторами на эритроцитах (так наз. сенсibilизация эритроцитов), а антитела, содержащиеся в специфической антиглобулиновой сыворотке, создают недостающую связь между эритроцитами, „покрытыми“ неполными антителами; таким образом происходит склеивание (агглютинация) эритроцитов (Seidl и Gilsenbach)

В некоторых, очень редких случаях, реакция Coombs дает неверные результаты. Очевидно, неполных антител так мало, что они не могут вступить в реакцию с рецепторами эритроцитов. Поэтому Coombs предложил модификацию своей реакции прибавлением простых молекул глобулинов, которые удлиняют цепную связь антиглобулиновых сывороток. Рис. 59 схематически иллюстрирует принцип этого супер-теста („antiglobulin-globulin lattice reaction“).



Реакция с применением ферментов. В 1946 г. впервые случайно было обнаружено, что Rh положительные эритроциты с 48-часовой культурой фильтратов холерного вибриона подвергаются таким же изменениям, как и с неполными антиглобулиновыми антителами: они агглютинировались в водном физиологическом растворе NaCl. При исследовании убедились, что ряд микробов и вирусов благодаря своему протеолитическому действию усили-

Рис. 59. Схема так называемой супер-реакции Coombs. После включения молекулы глобулина и повторного прибавления антиглобулиновой сыворотки образуется соединение, делающее возможной агглютинацию (Seidl и Gilsenbach)

вают агглютинационную способность эритроцитов, как и фильтраты холерной культуры. Такими свойствами обладают не только фильтраты болезнетворных микробов; такое же действие на эритроциты оказывают ферменты желез желудка-кишечного тракта. Вначале было установлено, что трипсин содержит фермент, делающий возможным воздействие неполных антител в водном растворе физиологического раствора NaCl.

В дальнейшем был разработан ряд проб с другими ферментами, как бромелин (из ананаса), пепсин и эрипсин. Особенно эффективной оказалась реакция с папаином (растительный фермент).

БИОХИМИЯ ГРУППОВЫХ СУБСТАНЦИЙ КРОВИ

Изучение химического строения групповых субстанций позволило расширить наши знания об антигенных свойствах крови, которые идентифицируем лишь иммунологическими методами. Развитие физико-химических методов сделало возможным определение чистоты и однородности макромолекулярных соединений, к которым относятся групповые субстанции. Групповые субстанции являются антигенами, но еще неизвестны все особенности химического строения их, от которых зависят те или другие антигенные свойства.

Наиболее эффективны работы, темой которых является изучение строения и химической структуры групповых субстанций систем АВ0 (H) и Lewis (Le^a), которые встречаются не только в эритроцитах, но и в тканях и жидкостях организма. Ввиду того, что эти групповые субстанции широко распространены в животном и растительном мире, при исследовании используется материал, в достаточном количестве доступный, например, желудок свиньи является источником групповой субстанции А и 0 (H), желудок коня — субстанции А и В.

В зависимости от методики исследования получаем активные субстанции системы АВ0 (H) в виде гликопротеидов или гликолипидов. Одной из наиболее трудных проблем для исследователя химического строения этих субстанций является получение однородного препарата (путем ультрацентрифугирования, электрофореза или фракционирования). Групповые субстанции являются макромолекулярными соединениями с молекулярным весом 200—300 × 10³. Субстанции А, В, H и Le^a содержат четыре компонента сахаров (Morgan, Watkins (123)): I-фукозу, D-галактозу и два аминасахара — α-галактозамин, α-глюкозамин и, если мы не ошибаемся, 11 аминокислот. Это, вероятно, сложные соединения типа мукополисахаридов. Ниже приведены количества этих соединений (Morgan и Watkins — 123):

Групповая субстанция	Азот %	Фукоза %	Ацетиловая группа %	Гексозамин %	Продукты редукции %
А	5,4	19	8,6	29	54
H	5,3	18	9,0	28	50
Le ^a	5,0	14	9,9	32	56
В	5,6	16	7,0	24	52
AB	5,6	17	—	26	54

Большинство авторов считает, что I-фукоза является составной частью указанных субстанций, содержание ее колеблется от 4 до 18% в зависимости от группы крови. Это обстоятельство создает трудность в интерпретации полу-

чаемых данных как с точки зрения строения, так и роли фукозы; различное содержание фукозы не влияет на активность групповых субстанций (Mański, Kozdrój — 122). Дальнейшее изучение конфигурации единицы сахара показало, что единицей основной цепи группового полисахарида является ацетил-глюкозамин-D-галактозид.

До настоящего времени не изучено строение гликолипида (Mański, Kozdrój 122). Электрофоретически однородный липидный комплекс является сложным соединением, содержащим также аминокислотную часть. Эта часть гликолипида ближе не изучена.

Современное состояние науки о химическом строении групповых субстанций не позволяет выявить более тонкие различия известных групповых антигенов, как различия между группами или подгруппами различного происхождения.

Следует обратить внимание на некоторые биологические свойства фукомицинов (групповых субстанций АВ0(Н) Le^a), встречающихся в организме. Групповые субстанции АВ0 Le^a широко распространены, имеются во всех органах человеческого организма, у теплокровных животных, холоднокровных животных и даже в растениях и в микробах. Термин — фукомицины — для субстанций, содержащих фукозу и образующихся в эпителиальной ткани, ввел Вlix. В настоящее время уже имеются некоторые сведения о морфологическом субстрате фукомицинов и его реакциях на разные раздражители (Springer). Слизь, содержащая эту субстанцию, покрывает поверхность протоков, соединяющихся с внешней средой; ее содержат слезы, выделения из носа, выделения всего желудочно-кишечного тракта (а также поджелудочной железы, печени, желчных путей). Фукомицины находятся также в дыхательных путях и в значительном количестве в отделяемом мочеполовых органов. Выделение их регулируется нервными импульсами, гормональными факторами, а также местными химическими или воспалительными (например, токсины) факторами (Mański, Kozdrój, 122). Речь идет о выделении растворимого в воде гликопротеида. Механизм, регулирующий синтез содержащего липидные элементы гликопротеида, остается неизвестным.

Об остальных субстанциях систем крови пока нет никаких сведений.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ГРУППАМИ КРОВИ И НЕКОТОРЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Знакомясь с современным уровнем знаний о роли групп крови в жизни человека, следует задуматься над тем, не следовало ли изменить наш взгляд на сущность группы крови (Socha). Нам кажется, что в жизни человека, от момента оплодотворения яйцеклетки до смерти, групповая принадлежность его не является безразличным свойством. Allan считает, что плодовитость человека связана с групповой принадлежностью, а группа крови, связанная с наиболее высокой плодовитостью, является одновременно группой крови людей, жизнь которых короче всего. По мнению этого автора, различия в плодовитости в сочетании со степенью долговечности являются, вероятно, звеньями механизма, стоящего на страже „сбалансированного“ серологического полиморфизма человечества.

Значение групп крови во внутриутробной жизни человека отражено в очень богатой литературе. Достаточно вспомнить о большом ряде гемолитических болезней, обусловленных конфликтами в системе групп АВ0, признаков Rh или Kell. Sjöstedt, Grubb и Linell считали даже, что внутриутробная смерть плода в 10% случаев является результатом несовместимости по системе

ABO. У истоков этой несовместимости, вероятно, лежат явления, сопутствующие выделению групповых субстанций ABO(H) и Le^a.

Возможно, что плод, выделяющий групповые субстанции, может влиять на организм матери антигенно.

По мнению Bennet и Walker, влияние серологических конфликтов отмечается также во внеутробной жизни, о чем свидетельствует большая смертность детей до 10-летнего возраста, происходящих от отцов Rh+(D). Это находится в связи с известным фактом, что гемолитическая болезнь новорожденных, вызванная несовместимостью по системе Rh, часто проявляется там, где родители имеют одинаковую группу по системе ABO. Struthers обратил внимание на роль групп крови в раннем детском возрасте. Он отметил связь между смертностью детей, вызванной воспалением легких, и группой крови A. Boyd объясняет это явление серологическим сродством группы A с полисахаридами некоторых патогенных микробов, благодаря чему, возможно, зависит то, что лица группы A не вырабатывают соответственных антибактериальных антител.

К лучше всего изученным относятся вопросы, связанные с корреляцией групп крови и заболеваниями желудочно-кишечного тракта, а также злокачественной анемией. Aird, Bentall и F. Roberts выдвинули гипотезу, объясняющую сущность связи между группами крови и раком желудка. К сожалению, при современном уровне наших знаний о группах крови трудно объяснить, почему принадлежность к группе 0 предрасполагает к язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, но предохраняет от заболевания раком желудка, а принадлежность к группе A предрасполагает к заболеванию раком желудка, предохраняя от язвенной болезни. Попытки объяснения этого явления до сих пор не выходят за пределы теоретических расцуждений.

Проблема выделения групповых субстанций может помочь пониманию сущности связи между группами крови и заболеваниями.

ГРУППОВЫЕ СИСТЕМЫ БЕЛКОВ СЫВОРОТКИ

С того времени, как Ландштейнер обнаружил систему групп крови ABO у человека, серология крови разрослась в огромных размерах и превратилась в отдельную отрасль науки. Наши сведения о групповых свойствах сыворотки крови еще до недавнего времени были очень скудными. Было лишь известно, что как в сыворотке крови, так и в слюне имеются полисахариды групп крови системы ABO и Lewis, которые наследуются согласно законам генетики. Можно было ожидать, что белки сыворотки крови могут являться носителями групповых свойств. В 1956 году Smithies впервые при помощи электрофореза на крахмальном геле доказал существование групповой системы белковых фракций, а именно гаптоглобинов, и описал метод наследования их. Его наблюдения нашли подтверждение в многочисленных исследованиях во всем мире; исследование гаптоглобинов в течение необыкновенно короткого времени прочно вошло в работу лабораторий, например, при установлении отцовства (в Польше Kobiela и Schlesinger, 143).

До настоящего времени обнаружены следующие групповые белки крови человека:

- γ — глобулины (=Gm) (Grubb)
- трансферины (Smithies) (=Tf)
- Gc — (фракция α_2 -глобулинов) (Jan Hirschfeld)

Описаны групповые свойства, которые постоянно имеются в сыворотке крови, ферменты из группы холинэстеразы (Lehmann и Kalow). Наконец, Korngold доказал возможность появления групповых свойств при парапротеинемиях типа γ -, или β_{2m} - глобулине, которые возникают в плазматически пролиферирующих клетках лимфо-плазмо-ретикулярной системы (миелома и макроглобулинемия, Waldenström).

Полиморфизм групповых свойств белков, с одной стороны, заключается в различии физико-химических свойств, с другой — в различной величине молекул, электрического заряда, частично — в различной антигенной структуре и биологической функции.

Методика идентификации отдельных групповых белков сыворотки частично основана на физических методах, как электрофорез в различной среде (гаптоглобины и трансферины), частично на иммунологических методах, таких как агглютинация или торможение агглютинации (Gm) и, наконец, сложных методах, как иммуноэлектрофорез (Gc).

Гаптоглобины. В 1938 году Polonovski и Jayle обратили внимание на белки, постоянно присутствующие в крови человека и обладающие способностью связывать свободный гемоглобин. Эти белковые фракции были названы гаптоглобинами. Smithies разделил людей на три группы в зависимости от различных свойств гаптоглобинов. Smithies и Walker предложили номенклатуру, которую принял Galatius и другие и которой мы также пользуемся при наших исследованиях:

Номенклатура

старая	современная	генотип
Hr I	Hr 1—1	Hr ¹ /Hr ¹
Hr IIA	Hr 2—1	Hr ² /Hr ¹
Hr IIB	Hr 2—2	Hr ² /Hr ²

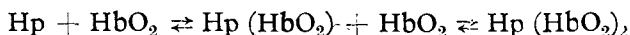
Разделение людей согласно этим трем группам дало генетическое основание для гипотетического предположения о том, что гаптоглобины зависят от двух аутосомных генов с неполной доминантностью.

Гаптоглобины наследственно независимы от групповых систем крови ABO, MNS, P, системы Rh, Kell, Duffy, Lewis, Lutheran, Gm и других. Согласно Jayle гаптоглобины являются мукопротеидами, содержащими 17% углеводов (глюкозамин, маннозу и галактозу), электрофоретически соответствующими α_2 -глобулинам. В 1956 году Jayle описал результаты химического анализа гаптоглобинов:

N:	12,9%		
C:	45,9%	белок	83,0%
H:	7,2%	глюкозамин	5,7%
O:	32,2%	галактоза — манноза	11,3%
S:	1,7%	холестерин	0,0%
изоэлектрическая точка: pH 4,1			
молекулярный вес 85000			

Guinaud, Jayle и сотрудники выделили два вида молекул Hr: Hr-I и Hr-II. При помощи ультрацентрифугирования удалось определить молекулярный вес этих молекул; оказалось, что Hr-I обладает молекулярным весом 160000, а Hr-II — 80000. Согласно номенклатуре Smithies тип Hr-I соответствует группе Hr 2—2, а тип Hr-II — группе Hr 1—1.

С оксигемоглобином гаптоглобины образуют комплексное соединение, согласно формуле:



Гаптоглобин — гемоглобиновый комплекс является относительно стойким, молекула Нр-Нб не проникает через почечный фильтр. Гемоглобинурия появляется только тогда, когда уровень свободного Нб в сыворотке превысит способность гаптоглобина связываться с ним. („Нб combining power“). Jayle считает, что гаптоглобины вырабатываются фиброцитами (вероятно, тучными клетками) вместе с гиалуроновой и хондроитин-серной кислотами.

Физиологической функцией гаптоглобинов является, по-видимому, защита организма от потери гемоглобина и железа. Считается, что они также переносят витамин В₁₂. Уровень Нр повышается при многих воспалительных и атрофических процессах, у женщин после лечения андрогенами и при новообразованиях. При гемолитической анемии, гемоглобинуриях и тяжелых поражениях печеночной паренхимы уровень Нр падает, иногда отмечается агаптоглобинемия. Гаптоглобины имеются в пуповинной крови, у новорожденных исчезают, они снова появляются на 3-м месяце жизни. Наличии гаптоглобинов и их групповую принадлежность можно обнаружить электрофоретически на специальном образом приготовленном картофельном крахмале. Smithies и Galatius, пользуясь для определения Нр электрофорезом в крахмальном геле, установили, что отчетливое деление гаптоглобинов на три группы наступает в том случае, когда к 100 мл сыворотки добавляют по крайней мере 125 мг гемоглобина. На электрофореграмме сыворотки с примесью Нб фракция α_2 -глобулинов не видна, но при этом образуется полоска, отчетливо окрашивающаяся на месте α_3 — или между α_3 и β_1 — или β_2 -глобулинами.

Система Gm. В сыворотке больных с первичным хроническим артритом обнаружена субстанция, агглютинирующая эритроциты человека, инкубированные с неполной сывороткой анти-D. Эти свойства в настоящее время приписываются ревматическому фактору, β_{2m} -глобулину, который, вероятно, обладает свойствами антител против γ -глобулина. Grubb и Laurell установили, что примерно 60% сывороток здоровых людей обладает способностью тормозить агглютинацию эритроцитов 0Rh+, сенсibilизированных сывороткой, полученной из крови больных ревматизмом. Этот тормозящий фактор оказался фракцией γ -глобулина. Кроме того, эти авторы установили, что способность сыворотки крови тормозить агглютинацию наследуется по принципу двух аутосомных аллелей (Gm^a и Gm^b). Фенотип Gm (a+) соответствует генотипу Gm^a/Gm^a или Gm^a/Gm^b. Такой фенотип обнаруживается у лица, в сыворотке которого имеется фактор, тормозящий агглютинационные свойства анти-Gm^a ревматических сывороток. Генотип Gm/Gm, фенотип Gm(a—) — сыворотка такого человека не обладает никакими тормозящими свойствами. Наблюдения Grubb были подтверждены многочисленными исследованиями в различных популяциях; не обнаружено никакой корреляции между системой Gm и полом, а также другими групповыми системами эритроцитов и системой гаптоглобинов.

Из многочисленных исследований системы Gm следует, что фактор Gm можно обнаружить у маленьких детей лишь около 3-го месяца жизни, так как после рождения ребенка уровень γ -глобулина в сыворотке падает. Поэтому все дети в первые три месяца жизни имеют фенотип Gm (a—). Лишь в том периоде, когда организм ребенка начинает синтезировать γ -глобулин, можно определить истинную групповую принадлежность Gm. Поэтому большинство авторов считает, что определение групповой системы Gm у детей не следует производить раньше 8-го месяца жизни.

Интересно проследить, как ведет себя фактор Gm при различных заболеваниях. Установлено, что все больные с тяжелой гипогаммаглобулинемией или агаммаглобулинемией являются Gm (a—), а среди больных с гипергаммаглобулинемией имеется высокий процент лиц с Gm (a+).

В 1959 году Harboe и Lundevall (138) описали новый признак γ -глобулинов, который они назвали Gm^x . Таким образом в системе Gm был выделен новый фенотип $Gm(x+)$ и $Gm(x-)$. Ген Gm^x , вероятно, прочно связан с геном Gm^a . Все исследования, произведенные до настоящего времени, показали, что все сыворотки $Gm(x+)$ являлись также $Gm(a+)$. В то время, как частота наличия фактора Gm^a увеличивается у населения в направлении с севера на юг и у черных и желтых рас встречается почти в 100%, частота фактора Gm^x уменьшается. Африканские или американские негры в основном обладают фенотипом Gm^{a-x-} , Harboe предполагает наличие гена Gm^{ax} , ответственного за проявление Gm^a и Gm^x . Ввиду того, что Heninngsen у одной из матерей и у ее ребенка обнаружил фенотип Gm^{a-x+} , следовало сделать вывод, что или ген Gm^x имеется в изолированном виде, или существует также ген Gm^{bx} . И действительно, в 1959 г Harboe обнаружил признак Gm , который он обозначил как Gm^b . Этот автор со своими сотрудниками на основании анализов, производимых у 1000 человек и в 130 семьях, пришел к заключению, что Gm^a и Gm^b являются аллелями. Таким образом, согласно Harboe, можно в настоящее время считать установленным наличие фенотипов и генотипов Gm .

Steinberg и сотрудники, обследуя негров США, обнаружили у них другой групповой признак Gm , который они назвали „ Gm -like“. Он наследуется по доминантному признаку. Встречается только у цветных рас, у белых не встречается.

Кроме того, Ropatz (152) и сотрудники обнаружили групповой признак, наследуемый по доминантному признаку, который, возможно, также связан с групповыми свойствами γ -глобулинов сыворотки. Этот фактор назван In_v .

Групповые свойства белков играют роль в разных областях медицинских и биологических наук; эти свойства прежде всего нашли применение в генетически-популяционных анализах и в судебной медицине. Не следует забывать о роли этих факторов и при переливании крови. Теоретически можно ожидать групповой несовместимости белков при переливании крови, а в связи с этим и посттрансфузионные осложнения. Возможно, что многие до настоящего времени неясные случаи посттрансфузионных реакций, следовало бы отнести за счет несоответствия перечисленных и других, еще не изученных факторов.*

НЕКОТОРЫЕ ПРОБЛЕМЫ, СВЯЗАННЫЕ С ПЕРЕЛИВАНИЕМ КРОВИ

Знакомясь с некоторыми проблемами групповой серологии крови, можно прийти к выводу, что индивидуальность крови перестает быть мифом, становится чем-то реальным. Ввиду того, что групповые признаки отдельных систем встречаются независимо друг от друга, можно уже сейчас назвать сотни тысяч и даже миллионы возможных комбинаций. Race, воспользовавшись почти всеми доступными стандартными сыворотками, исследовал 132 человека. Среди них у 126 он установил индивидуальность крови, и только 6 остальных составляли 3 одинаковые пары (Hirszfeld -4). Пытаясь объяснить происхождение серологических рас, Dungern и Hirszfeld выдвинули гипотезу, что

* Имеется работа, выясняющая роль таких осложнений в связи с явлением изопреципитации в пределах групповых систем β -липопротеидов сыворотки и в пределах системы Ag : J. Kobiela, Z. Marek, B. Turowska "The Ag Blood Serum factor in population of Cracow (Poland)". III Int. Meeting in Forensic Imm., Med., Path. and Toxicology, London, 1963.

эта дифференциация предшествовала появлению человека в его современной форме, что она произошла в древние времена, когда еще вид *Homo sapiens* не существовал.

На фоне рассуждений следует задуматься над тем фактом, что практическая медицина, не ожидая результатов серологических исследований, ввела переливание крови в широких масштабах. Каждый год производится миллионы переливаний крови. Хотя на практике мы ограничиваемся определением групп крови системы АВ0 и фактора D системы Rh, однако, основываясь на знакомстве с групповой серологией, мы должны предвидеть возможность существования других антител. Правильное производство перекрестной пробы (с конглотинацией) позволит избежать переливания несовместимой крови и посттрансфузионного шока. Наш повседневный опыт, к сожалению, свидетельствует о том, что в клинической практике мы перед переливанием ограничиваемся неполной перекрестной или биологической пробой. Следует помнить, что биологическая проба никогда не заменит перекрестной пробы, особенно в тех случаях, когда переливание крови производится у больного в наркозе. Кроме того, хорошо известно, что симптомы посттрансфузионного шока при переливании антител анти-Rh или других систем появляются лишь после конца переливания, а иногда даже через несколько часов. При переливании консервированной крови с лимоннокислым натрием следует также помнить о токсическом действии цитрата, введенного в большом количестве.

Посттрансфузионный шок может быть ранним или поздним. Классификация посттрансфузионного шока может быть различной в зависимости от подхода к этому вопросу. Если принять во внимание время, протекшее от момента переливания крови до появления симптомов шока, то возникающие реакции можно разделить на три группы:

I. Ранний шок (до 20 минут от начала переливания крови):

1. Групповая несовместимость по системе АВ0, наличие других антител, наличие антител системы Rh (редко)
2. Недоучет противопоказаний, пирогенные реакции.

II. Поздний шок (от 20 минут до 3 часов после переливания):

1. Групповая несовместимость по системе АВ0 (редко), чаще с антигенами системы Rh и других (например, Kell)
2. Недоучет противопоказаний: наличие пирогенов, наличие бактериальных реакций, наличие очаговых реакций (эндокардит, остеомиелит и др.), наличие аллергических реакций, наличие так наз. белковых реакций.

III. Поздние посттрансфузионные осложнения (через 3 часа после переливания крови):

Групповая несовместимость
Ухудшение основного заболевания
Перенесенные желтуха, сифилис, малярия и др.
Dahl предлагает другую этиологическую классификацию посттрансфузионных осложнений:

1. Осложнения, вызванные групповой несовместимостью крови:
 - а) острый гемолиз (несовместимость по системе АВ0),

- б) постепенно нарастающий гемолиз:
 - аа) при несовместимости по системе Rh
 - бб) при переливании крови группы 0 (универсальный донор).
- 2. Осложнения, вызванные „белковой“ несовместимостью:
 - а) немедленные реакции,
 - б) поздние реакции.
- 3. Другие причины осложнений:
 - бактериальные загрязнения,
 - аллергены в переливаемой крови,
 - механические загрязнения переливаемой крови и аппаратуры.

Посттрансфузионные реакции можно разделить на группы в зависимости от разных опасных факторов, связанных с переливанием:

1. Опасности, связанные с донором:
 - а) перенесенные заболевания (инфекционная желтуха, сифилис и др.),
 - б) аллергические реакции.
2. Опасности, связанные с техникой и методикой консервирования крови:
 - а) инфицирование крови,
 - б) наличие свободного гемоглобина,
 - в) групповая несовместимость крови.
3. Опасности, связанные с операцией переливания крови:
 - а) перегрузка органов кровообращения,
 - б) воздушная эмболия,
 - в) пирогены,
 - г) тромбозы,
 - д) гемолиз при подогревании крови,
 - е) „отравление“ цитратом натрия.
4. Опасности, связанные с реципиентом:
 - а) групповые антитела,
 - б) сосудистая и почечная недостаточность,
 - в) тяжелые анемии,
 - г) белковая несовместимость,
 - д) неизвестные до сих пор факторы.

Этот короткий перечень факторов, играющих роль при посттрансфузионных реакциях, не является исчерпывающим; этому вопросу посвящена обширная литература. Мы хотели обратить внимание на опасности, связанные с переливанием крови, и на необходимость относиться к нему, как к серьезной операции.

Советский Союз является первым государством в мире, которое оценило значение донорства и организовало службу донорства (Институт гематологии и переливания крови, Москва).

Служба крови в Польше переняла опыт Советского Союза в этой области, созданный в 1951 г. Институт гематологии в Варшаве осуществляет методическое и научное руководство целой сетью донорских пунктов, организованных во всей стране.

Литература

1. *Boyd W. C.*: Fundamentals of Immunology. Interscience Publishers, Inc., London 1956. —
2. *Bernstein F.*: Zusammenfassende Betrachtungen über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. Zschr. Abstammungs- u. Vererbungslehre, 37 : 237, 1925. —
3. *Dungern E. v., Hirszfild L.*: Über Vererbung gruppenspezifischer Strukturen des Blutes (II). Zschr. Immunitätsf., Orig., 6 : 284, 1910. —
4. Grupy krwi, под ред. Н. Hirszfildowej, PZWL, Warszawa, 1958. —
5. *Hirszfild L.*: Konstitutionserologie und Blutgruppenforschung, Springer, Berlin, 1928. —
6. *Land-*

steiner K.: Über die Agglutinationserscheinungen normalen menschlichen Blutes. Wiener Klin. Wochenschr., 14 : 1132, 1901. — 7. Mourant A. E.: Blood Groups: Introduction. Brit. med. Bull., 15/2 : 89, 1959. — 8. Möller H.: Physiologie und Klinik der Bluttransfusion. VEB G. Fischer Verlag, Jena, 1960. — 9. Przepisy dotyczące przetaczania krwi, под ред. Kolegium Instytutu Hematologii PZWL, Warszawa, 1961. — 10. Race R. R., Sanger R.: Die Blutgruppen des Menschen, 3. Aufl. G. Thieme, Stuttgart, 1958. — 11. Seidl S., Gilsenbach H.: Leitfaden der Blutgruppenserologie. VEB Verlag Volk u. Gesundheit, Berlin, 1960. — 12. Słopek St.: Mikrobiologia lekarska. 2. изд., PZWL, Warszawa, 1958.

Система АВО

13. Bird G. W. G.: Relationship of the blood sub-groups A₁, A₂ and A₁B, A₂B to haemagglutinins present in the seeds of *Dolichos biflorus*. Nature, 170 : 674, London, 1952. — 14. Bernstein F.: Ergebnisse einer biostatistischen zu ammenfassenden Betrachtung über die erblichen Blutstrukturen des Menschen. Klin. Wochenschr., 3 : 1495, 1924. — 15. Boormann K. E., Dodd B. E., Gilbey B. E.: A serum which demonstrates the co-dominance of the blood-group gene 0 with A and B. Ann. Eugen., 14 : 201, 1948. — 16. Boormann K. E. and Dodd B. E.: An introduction to blood group serology. Little, Brown and Co., Boston, 1957. — 17. Boyd W. C., Boyd, Lyle G.: Blood grouping tests on 300 mummies. J. Immunol., 32 : 307, 1937. — 18. Furuhashi T., Okajima M., Shimizu S.: Blood group determinations eight hundred years old mummies of Governor-Generals in four generations at Chusonji. Proc. imp. Acad. Japan, 26 : 78, 1950. — 19. Godlewska A., Matej H.: Niedojrzałość antygenów grupowych krwi noworodków i jej praktyczne znaczenie. Pol. Tyg. Lek., 6 : 821, 1951. — 20. Gurevitch J., Nelken D.: Studies on platelet antigens. J. Lab. clin. Med., 46 : 530, 1955. — 21. Dausset J.: Présence des antigènes A et B dans les leucocytes décelée par des épreuves d'agglutination. C. R. Soc. Biol., 148 : 1607, Paris, 1954. — 22. Dzierżkowska W., Świątek T.: Rzadka forma podgrupy „A” (A₀). Med. Dośw. i Mikrobiol., 9 : 315, 1957. — 23. Kelus A.: Grupy krwi człowieka. Глава в „Patologia ciąży w świetle immunologii”, под ред. L. и H. Hirszfildów. PZWL, Warszawa, 1956. — 24. Kemp T.: Acta path. microbiol. scand., 7 : 146, цит. по Race R. R., Sanger R. (10), 1930. — 25. Killmann S. A.: A Study of Antigens of Human Leucocytes. Vox Sanguinis, 3 : 409, 1958. — 26. Landsteiner K., Levine P.: On the inheritance and racial distribution of agglutinable properties of human blood. Journ. Immunol., 28 : 309, 1930. — 27. Morgan W. T. J., Heyning R. v.: The occurrence of A, B and 0 blood groups substances in pseudo-mucinous ovarian cyst fluids. Brit. J. Exp. Path., 25 : 5, 1944. — 28. Morgan W. T. J., Watkins, W. N.: The detection of a product of the blood group 0 gene and the relationship of the so-called 0 substance to the agglutinogens A and B. Brit. J. Exp. Path., 29 : 159, 1948. — 29. Moskow I.: Beitrag zur Individualdiagnose des Blutes. Dtsch. Zschr. ges. gerichtl. Med., 19 : 309, 1932. — 30. Mourant A. E.: The Distribution of the Human Blood Groups. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1954. — 31. Putkonen T.: Über die gruppenspezifischen Eigenschaften verschiedener Körperflüssigkeiten. Acta Soc. Med. Fenn. „Duodecim” Ser. A., 14 : 107, 1930. — 32. Race R. R., Sanger R.: The inheritance of blood groups. Brit. Med. Bull., 15/2 : 99, 1959. — 33. Sneath J. S., Sneath P. H. A.: Adsorption of blood-group substances from serum on to red cells. Brit. med. Bull., 15/2 : 154, 1959. — 34. Thomsen O.: Über die A₁ und A₂ — Rezeptoren in der sogenannten A-Gruppe. Acta Soc. Med. Fenn. „Duodecim” Ser. A., 15 : 1, 1932. — 35. Wiener A. S.: Blood Groups and Transfusion. 3rd edition, Th. Springfield, 1943. — 36. Worsaae E.: Untersuchungen über die B-Gruppe und das Verhältnis zwischen dem A- und B-Rezeptor in der AB-Gruppe. Zschr. Rassenphysiol., 7 : 17, 1935. — 37. Yosida K. I.: Über die gruppenspezifischen Unterschiede der Transsudate, Exsudate, Sekrete, Exkrete, Organextrakte und Organzellen des Menschen und ihre rechtsmedizinische Anwendungen. Zschr. ges. Exp. Med., 63 : 331., 1928.

Выделение групповых субстанций АВО

38. Clarke C. A., Edwards J. W., Haddock D. R., Howel-Evans, A. W., McConnell J. B., Sheppard P. M.: ABO blood groups and secretor character in duodenal ulcer. Population and sibship studies. Brit. med. J., 11 : 725, 1956. — 39. Friedenreich V., Hartmann G.: Über die Verteilung der Gruppenantigene im Organismus der sogenannten „Ausscheider“ und „Nichtausscheider“. Zschr. Immun. Forsch., 92 : 141, 1938. — 40. Glynn L. K., Holborow E. J.: Distribution of blood-group substances in human tissues. Brit. med. Bull., 15/2 : 150, 1959. — 41. Grubb R.: Correlation between Lewis blood group and secretor character in man. Nature, 162 : 933, Lond., 1948. — 42. Hartmann G.: Group Antigens in Human Organs. Munksgaard, Copenhagen, 1941. — 43. Kobiela J., Socha Wl., Grochowski J.: Badania nad związkiem między wydzielaniem substancji grupowych АВО a predyspozycją do raka żołądka, wrzodu trawiennego żołądka i dwunastnicy. Pat. Pol. Suppl., 1 : 194, 1961. — 44. Lehms H.: Über gruppenspezifische Eigenschaften des menschlichen Speichels. Z. Immun. Forsch., 66 : 175, 1930. — 45. Putkonen T.: 1 c. 31. — 46. Schiff F., Sasaki H.: Der Ausscheidungstypus, ein auf serologischen Wege nach-

weisbares Mendelsches Merkmal. Klin. Woch., 34 : 1426, 1932. — 47. Yamakami K.: The Individuality of semen, with reference to its property of inhibiting specifically isohemoagglutination. J. Immunol., 12 : 185, 1926.

Система MNSs

48. Coombs H. I., Ikin E. W., Mourant A. E., Plaut G.: Agglutinin anti-S in human serum. Brit. med. J., 1 : 109, 1951. — 49. Dunsford I., Ikin E. W., Mourant A. E.: A human blood group gene intermediate between M and N. Nature, 172 : 688, Lond., 1953. — 50. Kobiela J., Turowska B.: Badania nad uzyskiwaniem surowic anty-M i anty-N na skalę produkcyjną. Arch. Immun. i Terap. Dośw., 6 : 583, 1958.

51. Landsteiner K., Levine P.: A new agglutinable factor differentiating individual human bloods. Proc. Soc. exp. Biol. 24 : 600, N. Y., 1927. — 52. Moureau P.: Contribution à l'étude des factures d'individualisation du sang humain et leur applications en médecine légale. 2e mémoire. Les groups M et N d'hémo-agglutination de Landsteiner et Levine. Rev. belge. Sci. méd., 7 : 540, 1935. — 53. Race R. R., Holt H., Gorius L., Bessis M.: Une agglutinine anti-S à la suite de transfusions répétées. C. r. Soc. Biol., 143 : 980, 1949. — 54. Sanger R., Race R. R., Rosenfield R. E., Vogel P.: A serum containing anti-s and anti-Jkb. Vox Sanguinis. 3 : 71, 1953. — 55. Walsh R. J., Montgomery C.: A new human iscaagglutinin subdividing the MN blood groups. Nature, 160 : 504, Lond., 1947. — 56. Wiener A. S., Unger L. J., Cohen L.: Distribution and heredit of blood factor U. Science, 119 : 734, 1954.

Система P

57. Dahr P.: Über die bisher im Kölner Hygienischen Institut gewonnenen Untersuchungsergebnisse über das Blutmerkmal P. Z. Immun. Forsch., 101: 346, 1942. — 58. Fisher R.: The variation in strength of the human blood group P. Heredity, 7: 81, 1953. — 59. Henningsen K.: Om Blodtypesystemet P. (M. D. Thesis). Dansk Videnskabs Forlag A/S, Copenhagen 1950. — 60. Henningsen K., Jacobsen T.: Relationship between blood factors P and Q. 176: 1179, Nature, Lond., 1955.

61. Hirszfeld L., Grabowska M.: Über individuelle Bluteigenschaften. Experientia, 8: 355, 1952. — 62. Landsteiner K., Levine P.: Further observations on individual differences of human blood. Proc. Soc. exp. Biol. 24: 941, N. Y., 1927. — 63. Sanger R.: An association between the P and Jay-systems of blood groups. Nature, 176: 1163, Lond., 1955. — 64. Sanger R., Race R. R., Voigt G.: Über ein anti-Tja im Serum eines Blutspenders. Blut. 1: 292, 1955.

Система Rh

65. Coombs R. R. A., Mourant A. E.: On certain properties of antiseraprepared against human serum and its various protein fractions: their use in the detection of sensitization of human red cells with „incomplete“ Rh antibody, and on the nature of this antibody. J. Path. Bact., 59: 105, 1947. — 66. Fisher R. A.: цит. по Race R. R.: An „incomplete“ antibody in human serum. Nature, 153: 771, Lond., 1944. — 67. Fisher R.: Population genetics. Proc. Roy. Soc. B., 141: 510, 1953. — 68. Giblet E. R., Chase J., Motulsky A. G.: Studies on anti-V, a recently discovered Rh antibody. J. Lab. clin. Med., 49: 433, 1957. — 69. Henningsen K.: A new „deleted“ Rh-chromosome. Nature, 181: 502, Lond., 1958. — 70. Kelus A., Dubiski S., Szuszkowski R.: Badania nad częstością grup krwi ze szczególnym uwzględnieniem Polski. Materiały i Prace Antropol., nr 2, 1953.

71. Kobiela J., Socha Wl.: Ein Beitrag zur Begutachtung von Rh-Ausschlüssen in Vaterschafts-blutgruppenuntersuchungen. Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med., 51: 624, 1961. — 72. Landsteiner K., Wiener A. S.: Studies on an agglutinogen (Rh) in human blood reacting with anti-rhesus sera and with human isoantibodies. J. exp. Med., 74: 309, 1941. — 73. Levine P.: The pathogenesis of fetal erythroblastosis. N. Y. State J. Med. 42: 1928, 1942. — 74. Olbrycht J., Kobiela J.: On the Application of Blood Group Testing in Cases of Disputed Paternity and in Cases of Doubtful Identity of Children at the Institute of Forensic Medicine of Cracow (Poland). Acta Med. Leg. et Soc., XII; 91, 1960. — 75. Prokop O., Schneider W.: Las Rhesusmosaik R₁/... Dtsch. Z. ges. gerichtl. Med., 30: 423, 1960. — 76. Race R. R., Sanger R., Lawler S. D.: Rh genes allelomorph to C. Nature, 161 : 316, Lond., 1948. — 77. Race R. R., Sanger R.: The Rh antigen Cu. Heredity, 5 : 285, 1951. — 78. Race R. R., Sanger R., Lawler S. D.: The Rh antigen Du. Ann. Eugen. 14 : 171, Lond., 1948. — 79. Renton P. H., Hancock J. A.: The influence of antigen strength agglutinin and incomplete antibody on agglutination by anti-D sera. Brit. J. Haemat., 4 : 89, 1958. — 80. Rosenfield R. E., Vogel P., Miller E. B., Haber G.: Weakly reacting Rh positive (Du) bloods. Blood, 6 : 1123, 1951.

81. Rosenfield R. E., Vogel P., Gibbet N., Sanger R., Race R. R.: A „new“ Rh antibody, anti-f. Brit. Med. J., 1 : 975, 1953. — 82. Stratton F.: A new Rh allelomorph. Nature, 158 : 25, Lond., 1946. — 83. Wiener A. S.: Conglutination test for Rh sensitization. J. Lab. clin. Med., 30 : 662, 1945. — 84. Wiener A. S.: Rh-Hr-Syllabus, die Typen und ihre Anwendung. G. Thieme, Stuttgart 1955. — 85. Wiener A. S.: Newer blood factors and their clinical significance. N. Y. State J. Med., 54: 3071, 1954. —

Другие системы крови

86. *Allen F. H., Diamond L. K., Niedziela B.*: A new blood group antigen. *Nature*, 167 : 482, Lond., 1951. — 87. *Boorman K. E., Dodd B. E.*: An introduction to blood group serology. Little, Brown and Co., Boston, 1957. — 88. *Callender Sh. T., Race R. R.*: A serological and genetical study of multiple antibodies formed in response to blood transfusion by a patient with lupus erythematosus diffusus. *Ann. Eugen.*, 13 : 102, Lond., 1946. — 89. *Coombs R. R. A., Mourant A. E., Race R. R.*: In-vivo isosensitization of red cells in babies with haemolytic disease. *Lancet*, 1 : 264, 1946. — 90. *Cutbush M., Mollison P. L.*: The Duffy blood group. *Heredity*, 4 : 383 1950.
91. *Davidson I., Stern K., Strauser E. R., Spurrier W.*: Be, a new „private“ blood factor, *Blood*, 8 : 747, 1953. — 92. *Dunsford I.*: The Wright blood system. *Vox Sanguinis*, 4 : 160, 1954. — 93. *Eaton B. R., Morton J. A., Pickles M. M., White K. E.*: A new antibody, anti Yta, characterizing a blood group of high incidence. *Brit. J. Haem.* 2 : 333, 1956. — 94. *Elbel H., Prokop O.*: Ein neues erbliches Antigen als Ursache gehäufter Fehlgeburten. *Zschr. Hygiene*, 132 : 120, 1951. — 95. *Gilbey B. E.*: A new blood antigen. „Jobbins“, *Nature*, 160 : 362, Lond., 1947. — 96. *Gonzenbach R., Häasig A., Rosin S.*: Über posttransfusionelle Bildung von Anti-Lutheran-Antikörpern. Die Häufigkeit des Lutheran-Antigens Lu^a in der Bevölkerung Nord-West- und Mitteleuropas, *Blut*, 1 : 272, 1955. — 97. *Grubb R.*: Zur Genetik des Lewis-Systems, *Naturwissenschaften* 21 : 560, 1953. — 98. *Iseki S., Makino S.*: A new agglutinable factor in human blood, and its heredity. *Proc. imp. Acad. Japan*, 27 : 451, 1951. — 99. *Levine P., Backer M., Wigod M., Ponder R.*: A new human hereditary blood property (Cellano) present in 99,8% of all bloods *Science*, 109 : 464, 1949. — 100. *Loghem J. J., Hart Mia v. D., Bok J., Brinkerink P. C.*: Two further examples of the antibody anti Wra. *Vox Sanguinis*, 5 : 130, 1955.
101. *Mourant A. E.*: A „new“ human blood group antigen of frequent occurrence. *Nature*, 158 : 237, Lond., 1946. — 102. *Race R. R., Sanger R., Lehane D.*: Quantitative aspects of the bloodgroup antigen Fya. *Ann. Eugen.*, 17 : 255, Lond., 1953. — 103. *Sanger R., Race R. R., Rosenfield R. E., Vogel P.*: A serum containing anti-s and anti-Jk^b. *Vox Sanguinis*, 3 : 71, 1953. — 104. *Shapiro M.*: Observations on the Kell-Cellano (K-k) blood system with examples of anti-K and anti-k. *S. Afr. med. J.*, 26 : 951, 1952. — 105. *Stratton F.*: The value of fresh serum in the detection and use of anti-Jk^a antibody. *Vox Sanguinis*, 1 : 160, 1956. — 106. *Sussman L. N., Miller E. B.*: Un nouveau facteur sanguin „Vel“ *Rev. d.Hém.*, 7 : 368. 1952.

Групповые антитела крови

107. *Brittingham T. E.*: Immunologic studies on leukocytes. *Vox Sanguinis*, 2 : 242, 1957. — 108. *Freiesleben E., Jensen K. G.*: Haemolytic disease of the newborn caused by ant-M. *Vox Sanguinis*, 6 : 328, 1960. — 109. *Lille-Szyszkowicz I., Gulmantowicz A.*: A further case of a human serum containing „anti-antibodies“. *Vox Sanguinis*, 3 : 100, 1958. — 110. *Milgrom F., Dubiski S.*: Przeciwciała grupowe człowieka. В книге: *Grupy krwi 1.c.4.*
111. *Mollison P. L.*: Factors determining the relative clinical importance of different blood-group antibodies. *Brit. med. Bull.*, 15 : 92, 1959. — 112. *Walewska I., Gulmantowicz A., Kacperiska E., Frankowska K., Chojnacka I., Kalińska J., Sendys N.*: Występowanie izoprzeciwciał przeciw płytkom, krwinkom białym i czerwonym po przetoczeniach krwi. *Pol. Tyg. Lek.*, 33 : 1262 1961. — 113. *Winkler M. H.*: A theory of antibody production. *Vox Sanguinis*, 5 : 89, 1960.

Определение групп и признаков крови

114. *Coffin S. F., Pickles M. M.*: The ability of trypsin to restore specific agglutinating capacity of erythrocytes treated with periodate. *J. Immunol.*, 71 : 177, 1953. — 115. *Coombs R. R. A., Roberts F.*: The antiglobulin reaction. *Brit. med. Bull.*, 15 : 113, 1959. — 116. *Dahr P.*: Die Technik der Blutgruppen — und Blutfaktoren-Bestimmung, G. Thieme Verlag, Stuttgart, 1953. — 117. *Kelus A.*: Technika oznaczania grup krwi. В книге: *Grupy krwi 1. c. 4.* — 118. *Mollison P. L., Cutbush M.*: Use of isotope-labelled red cells to demonstrate incompatibility in vivo. *Lancet*, 1 : 1290, 1955. — 119. *Morton J. A., Pickles M. M.*: Use of trypsin in the detection of incomplete anti-Rh antibodies. *Nature*, 159 : 779, Lond., 1947. — 120. *Wall R. L.*: *Blood Grouping Methods*. Ch. C. Thomas Publ., Springfield, 1952.

Биохимия групповых субстанций крови

121. *Kabat E. A.*: *Blood Group Substances*. Acad. Press Inc. Publ. New York 1956. — 122. *Mański Wl., Kozdrój H.*: Biochemia substancji grupowych krwi. В книге: *Grupy krwi 1.c.4.* — 123. *Morgan W. T. J., Watkins W. M.*: Some aspects of the biochemistry of the human blood-group substances. *Brit. med. Bull.* 15 : 109, 1959. — 124. *Coombs R. R. A., Coombs A. M., Ingram D. G.*: *The Serology of Conglutination and its Relation to Disease*. Blackwell Sc. Publ. Oxford, 1961. — 125. *Kobiłowa Z., Kobiela J., Grochowski J., Slatnik J.*: Układ grupowy haptoglobina (Hp) w niektórych schorzeniach wieku dziecięcego. *Pol. Tyg. Lek.*, 39 : 1497, 1962. — 126. *Lucia S. P.*,

Hunt M. L., Petrakis N. L.: The leukemias in relation to age, sex and blood group. *Vox Sanguinis*, 3 : 354, 1958. — 127. Race R. R., Sanger R.: l.c. 10, стр. 302—328. — 128. Socha Wl.: O selektywnych własnościach grup krwi AB0. *Folia Medica Crac.*, 3—4 : 331, 1959. — 129. Szmuness W.: Częstość występowania i niektóre cechy charakterystyczne wszczepionego zapalenia wątroby. *Pol. Tyg. Lek.*, 15 : 1608, 1960.

Групповые системы белков сыворотки крови

130. Allison A. C., Blumberg B. S., Rees W.: Haptoglobin types in British, Spanish Basque and Nigerian African Population. *Nature* 181 : 824, (London), 1958. —

131. Brus L., Lewis M.: Zachowanie się poziomu haptoglobinu surowicy w niedokrwistościach hemolitycznych. *Pol. Tyg. Lek.*, 16 : 581, 1961. — 132. Bundschuh G.: Über einige methodische Veränderungen bei der qualitativen Bestimmung von Haptoglobintypen aus dem menschlichen Serum unter besonderer Berücksichtigung neuer Hämoglobinbinder Fractionen. — 133. Büttler R.: Über gruppenspezifische Eigenschaften menschlicher Serumproteine. *Schw. Med. Wschr.*, 39 : 1125, 1961. — 134. Büttler R., Rosin S., Walter M.: Untersuchungen über die Haptoglobingruppen. *Schw. Med. Wschr.*, 12 : 347, 1960. — 135. Fleischer E., Lundvall J.: Inheritance of serum groups. *Proc. of 6-th Congr. Soc. Eur. Haem. Copenhagen*, 1958. — 136. Galatius-Jensen F.: The Haptoglobins (a genetical study). *Kobenhavn*, 1960. — 137. Grubb R., Laurell A. B.: Hereditary serological human serum groups. *Acta path. micr. Scand.* 39 : 390, 1956. — 138. Harboe M., Lundvall J.: The Application of the Gm System in Paternity Cases. *Vox Sang.*, 6 : 257, 1961. — 139. Jayle M. F., Bousnier G.: Les séromucoïdes du sang, leur relation avec les mucoprotéines de la substance fondamentale du tissu conjonctif. *Exp. Ann. de Biochim. Méd.*, 17 : 157, 1955. — 140. Kahllich-Koerner D. M., Weippel G.: Haptoglobin — Typen bei Neugeborenen. *Wien. Klin. Wschr.*, 39 : 674, 1960.

141. Klein H., Knüchel F.: Papierelektrophoretische Bestimmung der Haptoglobingruppen des Menschen. *Dsch. Zschr. Ges. Gerichtl. Med.*, 50 : 278, 1960. — 142. Kobiela J.: Układ grupowy Hp w populacji polskiej i jego zastosowanie w badaniach przy dochodzeniu ojcostwa *Przegl. Lek.*, 17 : 171, 1961. — 143. Kobiela J.: Haptoglobine studies in paternity suits in Poland. *Excerpta Medica (International Congress Series)*, 34 . 84, 1961. — 144. Kobiela J.: Eigene Untersuchungen über Haptoglobine (Die Frequenz der Hp-Gruppen in Polen). *Zschr. Hyg. Grenzgeb.*, 5 : 399, 1961. — 145. Laurell C. B., Nyman M.: Studies on the serum haptoglobin level in hemoglobinemia and its influence on renal excretion of hemoglobin. *Blood*, 12 : 493, 1957. — 146. Linnet-Jepson G., Galatius-Jensen F., Hauge M.: On the Inheritance of the Gm Serum Group. *Acta Gen. et St. Med.*, 2 : 164, 1958. — 147. Mäkelä O., Eriksson A. W., Lehtovaara R.: On the inheritance of the haptoglobin serum groups. *Acta Genet.* 9 : 149, (Basel) 1959. — 148. Moullec J., Fine J. M.: Frequencies of the haptoglobin groups in 406 french blood donors. *Nature*, 184 : 196, 1959. — 149. Nyman M., Gydel K., Nosslin B.: Haptoglobin und Erythrokinetik. *Clin. Chim. Acta*, 4 : 82, 1959. — 150. Polanowski M., Jayle M. F.: Sur la préparation d'une nouvelle fraction des protéines plasmatiques, l'haptoglobine. *C. R. Acad. Sci* 211 : 517, (Paris), 1940.

151. Prokop O., Serfas O., Fritz H., Zschocke D.: Bedeutung und Technik der Haptoglobinbestimmung unter besonderer Berücksichtigung einer landeseigenen Stärke. *Zschr. Ärztl. Fortbildung*, 11 : 675, 1960. — 152. Ropatz C., Lenoir J., Rivat L.: A new inheritable property of human sera: The In^v factor. *Nature* 189 : 586, (London), 1961. — 153. Smithies O.: Grouped variations in the occurrence of new protein components in normal human serum. *Nature* 175 : 307, (London), 1955. — 154. Smithies O.: Zone electrophoresis in starch gels: Group variations in the serum proteins of normal human adults. *Biochem. J.*, 61 : 629, 1955. — 155. Smithies O., Walker N. F.: Notation for serum-protein groups and the genes controlling their inheritance. *Nature*, 178 : 694, 1956. — 156. Steinberg A. G., Steuffer R., Boyer S. H.: Evidence for a Gm^{ab} allele in the Gm system of american negroes. *Nature* 188 : 169, (London), 1960.

Посттрансфузионные осложнения

157. Andresen P. H.: The Prevention of Haemolytic Transfusion Reaction. *Danish Med. Bull.*, 2 : 44, 1953. — 158. Dorobisz T.: W sprawie pomyłkowych przetoczeń krwi obcej grupy. *Pol. Tyg. Lek.*, 19 : 709, 1961. — 159. Heim W.: Bluttransfusionstechnik und Problematik. *Monatskurse f. d. Ärztliche Fortblg.*, 4, 1. Sonderdruck, 1960. — 160. Hirszfeldowa H., Wierzbowska M., Mański W.: Wyleczenie wstrząsu potransfuzyjnego przez zastosowanie chemicznie oczyszczonej substancji grupowej. *Arch. Immun. i Ter. Dośw.*, 1 : 305, 1953.

161. James J. D.: Practical Blood Transfusion. Blackwell Scientific. Publ., Oxford. — 162. Kędra M.: W sprawie częstości występowania żółtaczki wszczepionej. *Pol. Tyg. Lek.*, 9 781, 1954. — 163. Mański Wl.: Substancje grupowe krwi w doświadczalnej terapii wstrząsów potransfuzyjnych. *Arch. Immun. i Ter. Dośw.* 1 : 289, 1953. — 164. Mollison P. L.: Blood Transfusion in Clinical Medicine. Blackwell Scientific Publ., Oxford, 1951. — 165. Olearczyk J.: Wczesne powikłania u dzieci po przetoczeniu mieszanego osocza. *Pol. Tyg. Lek.*, 21 : 801, 1961. — 166. Sabliński J.: Wirusowe zapalenie wątroby jako powikłanie potransfuzyjne. *Pol. Arch. Med. Wewn.*, 27 . 839, 1957.

Дополнительная советская литература

Блинов Н. И. и Дробышева Н. С.: Значение фактора Rh в Клинике Переливания Крови. Современный врачебный сборник 1948, 12, стр. 25

Блинов Н. И. и Дробышева Н. С.: Фактор Rh эритроцитов человека и его значение при трансфузионных осложнениях. Вестник хирургии 1946, 66, 4 стр. 28.

Блинов Н. И. и Дробышева Н. С.: Фактор Rh эритроцитов человека, его серологические свойства, биологическое свойство, биологическое и клиническое значение. Труды Ленинградского Научно-исследовательского Института Переливания крови 1957, VII, стр. 98

Блинов Н. И.: Факторы M и N эритроцитов человека и их практическое значение. Вестник хирургии имени Грекова, 1935, 38, 108—109 стр. 114

Бронникова М. А.: Исследование типов крови M, N и MN в пятнах Труды Научно-исследовательского института судебной медицины 1949, стр. 140

Виноградова О. В.: Гетерогенные антигены в органах человека ЖМЗИ 1939, 9—10

Вишневская П. А.: Клиническое наблюдение над течением посттрансфузионного периода при переливании крови в пределах групп A и B с учетом подгрупп A₁ и A₂. Современные проблемы гематологии и переливания крови, 1940, 17—18, стр. 14.

Трибулев Г. П.: Типоспецифические M и N антигенов в органах человека ЖМЭМ 1944, 12.

7

Антибиотики в хирургии

Воспаление, местная реакция тканей на раздражение, является наиболее распространенным патологическим процессом. Воспалительный процесс имеет целью обезвреживание раздражающего фактора и удаление его из организма. В хирургии наиболее частой причиной воспаления являются микроорганизмы.

МИКРООРГАНИЗМЫ, ВЫЗЫВАЮЩИЕ ХИРУРГИЧЕСКУЮ ИНФЕКЦИЮ

Основную роль в развитии хирургической инфекции играют гноеродные микробы. Другие микробы и грибки встречаются реже, вызывая хроническое течение воспалительного процесса. Хирургическую инфекцию вызывают как Грам-положительные, так и Грам-отрицательные микробы, аэробные и анаэробные, отдельно или в виде смешанной бактериальной флоры.

Грамм-положительные микроорганизмы. Одним из наиболее часто встречающихся и наиболее опасных микроорганизмов является золотистый стафилококк (*Staphylococcus pyogenes* — *var. aureus*). Он инфицирует мягкие ткани, вызывая образование панариция, паронихия, фурункула, абсцесса и флегмоны (6). Эти заболевания могут явиться исходным пунктом бактериального тромбоза, остеомиелита, воспаления легких, мозговых оболочек, сепсиса, а также метастатических абсцессов в мозгу и в почках. Особенно опасной является локализация гнойного очага на лице и на голове. При применении антибиотиков может наступить вторичная инфекция антибиотикоустойчивым стафилококком дыхательных путей или желудочно-кишечного тракта (*enteritis staphylococcica*) с исключительно неблагоприятным для больного течением. Стафилококковая инфекция нуждается в быстром и широком хирургическом вмешательстве.

Антибиотики являются довольно эффективными при лечении стафилококковой инфекции, вызванной чувствительными к ним микробными штаммами (23, 25) (рис. 60). Меньшее значение, вероятно, имеет реже встречаемая инфекция белым стафилококком (*Staphylococcus albus*). Иногда, однако, и этот вид стафилококка может являться причиной серьезной и трудно поддающейся лечению инфекции, особенно при антибиотикоустойчивых штаммах микробов.

Хирургическую стрептококковую инфекцию чаще всего вызывает гнойный гемолизирующий β -стрептококк (*Streptococcus pyogenes* β -haemolyticus). Он вызывает различного вида воспалительные процессы, чаще всего флегмоны, лимфангоиты, лимфадениты, рожа (6, 23). Гноеродный стрептококк встречается часто при инфекции обширных поверхностей тела, лишенных эпителия, при ожогах. Инвазийность его зависит, как нам кажется, от выделения внеклеточных ферментов — экзотоксинов, повреждающих соединительнотканый и фибринный защитный барьер организма.

Рожа (*erysipelas*) является острым воспалением лимфатической системы кожи или слизистых оболочек. В 90% случаев локализуется на лице или на голове, беря свое начало из латентного очага в носу. При различных видах стрептококковой инфекции типичной „защитной“ клеткой является сегменти-

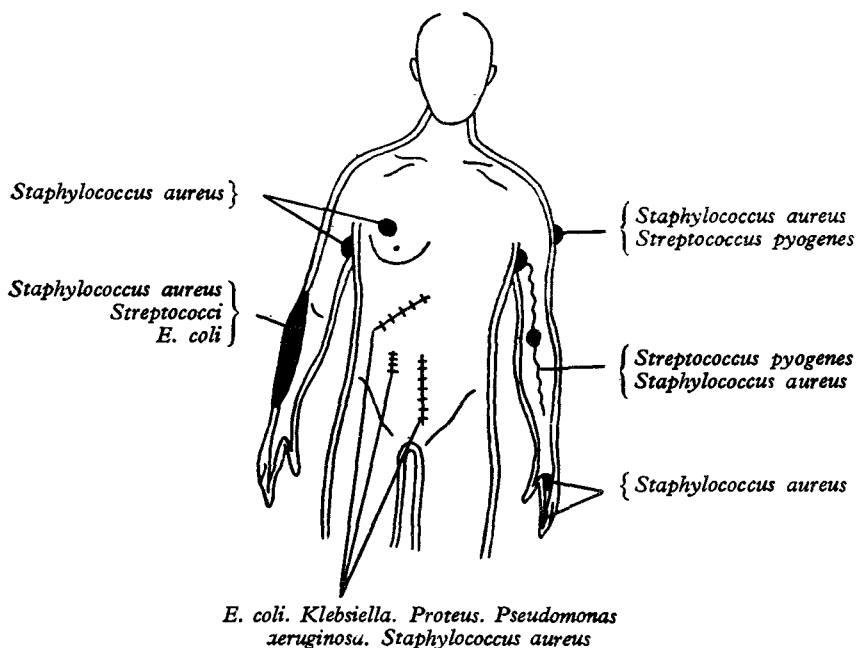


Рис. 60. Микроорганизмы при гнойной инфекции кожи и подкожной клетчатки

рованный лейкоцит, основной клеткой экссудата — мелкая одноядерная клетка. Особенностью этого вида инфекции является отсутствие образования гноя (2, 31).

Негемолитический стрептококк (*Streptococcus anhaemolyticus*) имеет гораздо меньшее патогенное значение. Встречается при абсцессах зубного происхождения, абсцессах печени, бактериальном эндокардите, бактериальных перитонитах, развившихся в результате перфорации язвы двенадцатиперстной кишки, перфоративном холецистите, аппендиците или колите (23).

Из других видов стрептококка внимания заслуживает каловый стрептококк (*Streptococcus faecalis*), встречаемый при инфекции мочевых путей и при инфекции, связанной с желудочно-кишечным трактом, а также негемолитический анаэробный стрептококк (*Streptococcus non haemolyticus anaerobius*), который встречается при смешанной инфекции, напр., при параректальных абсцессах и абсцессах печени.

Факультативные анаэробные гемолитические и негемолитические стрептококки, будучи причиной распространенной инфекции послеоперационных ран после вмешательств на органах брюшной полости и на половых органах, появляются иногда вместе с золотистым стафилококком и действуют синергически с ним (2) (рис. 61).

Заражение стрептококками и стафилококками происходит при непосредственном контакте с инфицирующим предметом, или носителем. Ввиду того, что стрептококки в меньшей степени, чем стафилококки образуют антибиотикоустойчивые штаммы, при этой инфекции существуют более широкие возможности антибиотикотерапии.

Воспалительный процесс в коже и подкожной клетчатке, кроме стрептококков и стафилококков, может вызвать спорозоная палочка сибирской

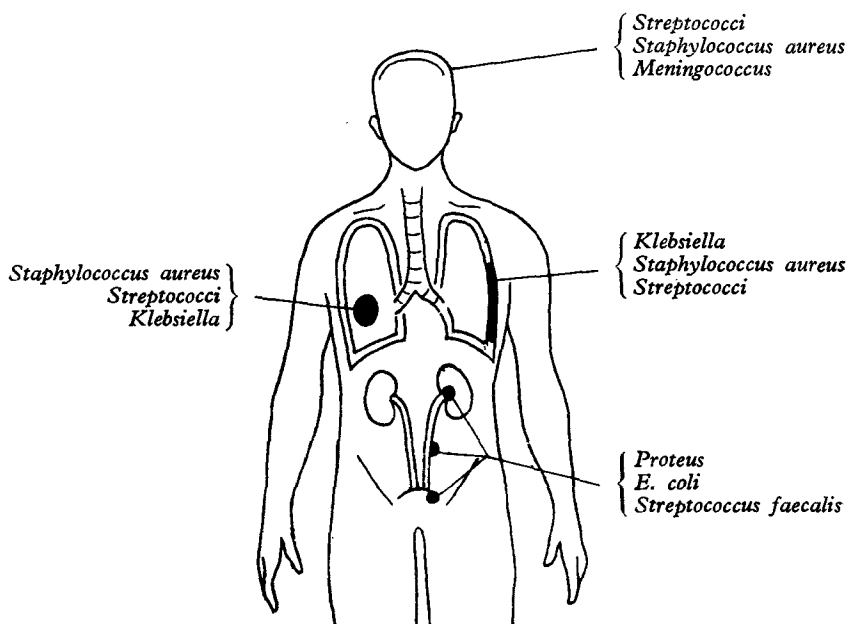


Рис. 61. Микроорганизмы при инфекции мозговых оболочек, дыхательных путей, легких, плевры и мочевых путей

язвы (*Bacillus anthracis*). Эта инфекция (зооноз), проникающая в организм через кожу, дыхательные пути (болезнь сортировщиков шерсти) и желудочно-кишечный тракт, может привести к тяжелому сибиреязвенному сепсису. Редкой инфекцией ран или хронических изъязвлений является дифтерия (*Bacillus diphtheriae*). Микобактерия туберкулеза (*Mycobacterium tuberculosis*) является возбудителем туберкулеза легких, лимфатических узлов, костей и почек (2, 31).

Из других Грам-положительных микробов, вызывающих хирургическую инфекцию, большое значение имеют анаэробы (газовая гангрена). При газовой гангрене чаще всего встречаются *Clostridium Welchii* (*Cl. perfringens*), *Clostridium Novyi* (*Cl. oedematum*) и *Clostridium septicum* (*Bacillus oedematis maligni*). Бурное распространение инфекции является результатом выделения анаэробами большого количества токсинов, обладающих ферментативным действием, и газа, которые вызывают повреждение тканей. Инфекция распространяется вдоль мышечных волокон. Газовая гангрена, редкая в мирное

время, является серьезной проблемой во время войны, ввиду того, что раны военного времени обычно более обширны и загрязнены обрывками кожи и одежды, бывшими в контакте с землей. Кроме того, огромную роль при этом играет длительное время, которое обычно протекает от момента ранения до начала лечения.

Анаэробные палочки также встречаются в виде смешанной бактериальной флоры при перитонитах (2, 32).

Грамм-отрицательные микроорганизмы. Это главным образом микробы инфекций, связанных с желудочно-кишечным трактом — кишечная палочка (*Escherichia coli*), палочка протей (*Proteus vulgaris*), синегнойная палочка (*Pseudomonas aeruginosa*), капсульная бацилла (*Klebsiella*).

Кишечная палочка, всегда присутствующая в кишечнике, встречается в гнойном экссудате при бактериальных перитонитах в результате острого

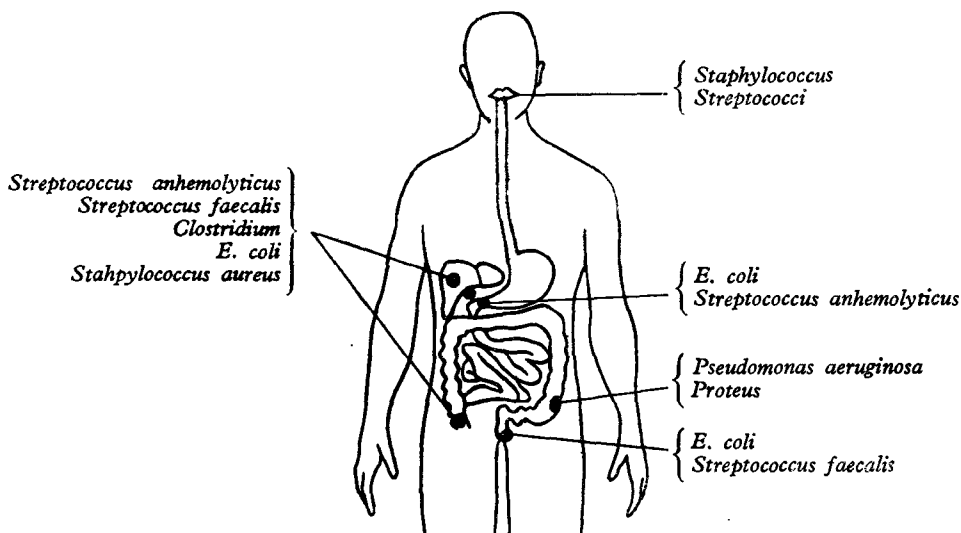


Рис. 62. Микроорганизмы при инфекции, вызванной бактериальной флорой желудочно-кишечного тракта

аппендицита, острого холецистита, повреждения нижнего отдела кишечника, а также при инфекции мочевых путей и области заднего прохода. Палочка протей часто вызывает инфекцию мочевых путей. Вместе с синегнойной палочкой она бывает причиной вторичной инфекции ран и ожогов. Перечисленные палочки могут явиться причиной сепсиса. Антибиотикотерапия инфекционных процессов, вызванных Грамм-отрицательными палочками, встречается с большими трудностями, ввиду большого количества антибиотикоустойчивых штаммов (23); (рис. 62).

ГРИБКОВАЯ ИНФЕКЦИЯ

Поверхностные дерматомикозы являются воротами для вторичной стафилококковой или стрептококковой инфекции кожи и подкожной клетчатки. Из глубоких микозов основное значение имеет актиномикоз. Актиномикоти-

ческие очаги обычно локализуются в дыхательных путях или желудочно-кишечном тракте, вызывая хронические инфильтраты, которые нагнаиваются и образуют неподдающиеся лечению свищи. Микозы могут являться также осложнением антибиотикотерапии.

ПРИНЦИПЫ ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ

Введение в терапию антибиотиков изменило течение многих хирургических инфекций, оно также дало возможность производить новые хирургические операции. Смертность от инфекций значительно уменьшилась (19).

Лишь небольшое количество из нескольких сотен обнаруженных антибиотиков нашло широкое применение в клинике. Их применение обусловлено, кроме их антибактериального действия, также небольшой токсичностью по отношению к тканям (высокий терапевтический коэффициент), а также устойчивостью к ферментным и другим факторам организма. Классификация антибиотиков чаще всего основывается на их химическом строении, происхождении и действии на микроорганизмы (21)

Из антибиотиков, применяемых в настоящее время, следует указать на:

- 1) производные аминокислот: цикloserин, азасерин, хлорамфеникол, пенициллины, бацитрацины, полимиксины, актиномицины;
- 2) производные ацетатов: тетрациклины, гризеофульвины, также эритромицин, олеандомицин, магнамицин, спирамицин. полиеновые антибиотики: настигин, амфотерицин;
- 3) производные сахаров: стрептомицин, неомицин, канамицин,
- 4) различного происхождения другие антибиотики как новобиоцин, ванкомицин и ристоцетин (1).

Способ воздействия антибиотиков на бактериальные клетки до сих пор не выяснен. Базой для наших взглядов послужило открытие тормозящего влияния сульфаниламидов на биохимический обмен бактериальной клетки (р-аминобензойная кислота). Исследования при помощи меченных изотопов позволили установить, что местом воздействия пенициллина являются белки (липопротеины) клеточной оболочки микробов. Пенициллин нарушает ферментативную функцию β -галактозидазы и тормозит включение аминокислот в белковую часть клеточной оболочки, приводя к расстройству синтеза ее. Возможность отделения белковой фракции оболочки бактериальной клетки позволила непосредственно подтвердить это наблюдение. Осмотическое давление внутри бактериальной клетки значительно превышает давление среды. У Грам-положительных микроорганизмов оно может достигать до 20—25 атмосфер, у Грам-отрицательных — до 4—5 атмосфер. Протоплазма бактериальной клетки отличается большой чувствительностью к осмотическому давлению. Нарушение синтеза белка клеточной оболочки уничтожает защитный барьер для обмена, происходящего в условиях более высокого осмотического давления, чем в окружающей среде. Открытие механизма действия пенициллина объяснило эффективность антибиотика в периоде роста бактерий, когда клеточная оболочка еще полностью не сформирована, а в протоплазме проходит энергичный обмен.

Сходно с пенициллином действует бацитрацин и ауреомицин в больших концентрациях. Полимиксин, связываясь с фосфолипидами клеточной оболочки, увеличивает проницаемость ее. Из клетки в окружающую среду освобождаются аминокислоты, фосфаты, пурины и пиримидины. Различное содержание фосфолипидов в клеточной оболочке является, вероятно, при-

чиной избирательного действия полимиксина на некоторые виды микроорганизмов. Зато хлорамфеникол не действует ни на синтез клеточной оболочки, ни на увеличение проницаемости ее. Действие его заключается в нарушении синтеза бактериальных белков внутри клетки и, очевидно, связано с тем, что клеточная оболочка становится проницаемой для этого антибиотика. Разнообразные биохимические процессы обмена, как в протоплазме, так и в клеточной оболочке, вероятно, также являются местом приложения других антибиотиков, способ действия которых еще точно не изучен. Антибиотики, тормозя рост микроорганизмов, облегчают уничтожение их защитными силами организма.

В больших концентрациях антибиотики действуют бактерицидно (5, 12, 16, 26).

ДИАПАЗОН ДЕЙСТВИЯ АНТИБИОТИКОВ

Каждый антибиотик обладает определенным диапазоном действия на микроорганизмы, связанным с видом микробов. Антибиотики, эффективно действующие как на Грам-отрицательные, так и на Грам-положительные микроорганизмы (тетрациклины, хлорамфеникол), получили название антибиотиков с широким диапазоном действия. Другие действуют или главным образом на Грам-положительные микроорганизмы (пенициллин, эритромицин, новобиоцин, бацитрацин), или на Грам-отрицательные (стрептомицин, неомицин, полимиксин).

Микроорганизмы обладают также различной чувствительностью к антибиотикам. Антибиотикоустойчивость микроорганизмов является результатом: 1) отсутствия основной для развития бактериальной клетки реакции, которую тормозит данный антибиотик, или же у этих микроорганизмов метаболическая функция замещается другой реакцией, независимой от антибиотика, 2) непроницаемостью клеточной оболочки для антибиотика, 3) выделением ферментов, разрушающих антибиотик (28). Иногда имеет место устойчивость к разным антибиотикам, например, в группе тетрациклинов на пенициллин и один из тетрациклинов, или на неомицин и стрептомицин (перекрестная антибиотикоустойчивость). Это явление относится к антибиотикам со сходным способом действия на бактериальную клетку. Практически, если штамм микробов устойчив к одному антибиотику из группы тетрациклинов, то можно считать, что этот штамм также устойчив к остальным антибиотикам данной группы.

К наиболее устойчивым по отношению к применяемым в настоящее время антибиотикам следует отнести палочку протей, синегнойную палочку и штаммы золотистого стафилококка (7). Мало эффективными оказались антибиотики по отношению к вирусам и грибкам.

Окончательное выяснение сущности антибиотикоустойчивости связано с выявлением механизма действия антибиотиков на бактериальную клетку.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ АНТИБИОТИКОВ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ ИНФЕКЦИИ

Приступая к антибиотикотерапии следует оценить состояние больного, установить вид патогенных микробов-возбудителей и их чувствительность к антибиотикам, подобрать эффективный антибиотик и способ применения его.

Больной. В результате действия защитных сил организм побеждает инфекцию. Антибиотикам следует приписать вспомогательную роль. Решение о лечении антибиотиками следует принимать на основании клинической картины заболевания. При этом следует учесть вид и распространенность локального очага, сопротивляемость организма, наличие сопутствующих заболеваний. При снижении сопротивляемости организма, ухудшении общего физического состояния больного, имеется большая потребность в применении антибиотиков и прежде всего бактерицидного характера. Отдых, уменьшение болей при помощи анальгезирующих средств, соответствующее питание больного улучшает состояние больного и тем самым результат лечения антибиотиками. Необходимо компенсировать дефицит витаминов, электролитов, ликвидировать гормональные расстройства. При недостаточности кровообращения необходимо применять соответствующее лечение. При сосудистой недостаточности принятые внутрь антибиотики не всасываются и не действуют, следует в этих случаях пользоваться внутривенным введением антибиотиков. При почечной недостаточности не следует применять парентерально такие антибиотики, как бацитрацин, неомицин, полимиксин, которые оказывают вредное действие на почки. Применению антибиотиков, вызывающих аллергические реакции, должен предшествовать подробный анамнез, чтобы исключить возможность появления такой реакции, особенно при применении пенициллина и стрептомицина.

Хорошие результаты, получаемые при применении антибиотиков, не могут уменьшить значения других мероприятий, входящих в комплекс хирургических способов лечения той или иной болезни. При инфекции гноеродным β -гемолитическим стрептококком применение соответствующего антибиотика быстро приводит к желаемому эффекту и иногда, при ограниченном процессе, удается избежать хирургического вмешательства. При α - и γ -гемолитическом стрептококке, золотистом стафилококке и Грам-отрицательных палочках обратное развитие воспалительных очагов происходит медленно и часто неполностью. Лечение антибиотиками не может освободить больного от необходимости соответствующего хирургического вмешательства. Гнойные очаги необходимо широко вскрыть и создать условие для свободного оттока гноя. Удаление некротических тканей обеспечивает более эффективное действие антибиотиков и ускоряет заживление. При локализации воспалительного очага на конечности необходимо конечность уложить в соответствующее положение и иммобилизовать. Высокое положение конечности создает лучшие условия оттока венозной крови и лимфы, что способствует уменьшению отека. Иммобилизация уменьшает травматизацию воспалительного очага (24, 25, 35).

Микроорганизмы. Основанием для применения антибиотиков при инфекции является наличие патогенных микроорганизмов. Часто клиническая картина заболевания позволяет установить этиологический фактор еще до производства соответствующих анализов. Это имеет огромное значение в тех случаях, когда взятие материала для анализа оказывается невозможным. Легче всего установить этиологический фактор при непосредственном обнаружении микроорганизмов или росте культуры из взятого для анализа материала. При поисках патогенного возбудителя чаще всего производится исследование гноя, крови, мочи и спинномозговой жидкости. Для определения вида обнаруженных микроорганизмов производится посев их на искусственных средах. При оценке патогенности следует принять во внимание естественную бактериальную флору, вегетирующую в исследуемом материале или в той области тела, откуда материал был получен. Полученная культура микробов иногда может соответствовать бактериальной флоре вторичной инфекции, например, актиномикотических, туберкулезных очагов, или ново-

образований. Иногда не представляется возможным получение материала и непосредственное определение патогенных микроорганизмов в нем. В этих случаях приходится пользоваться косвенными способами исследования, такими, как серологические реакции. Введение новых, более совершенных диагностических методов, не может уменьшить роли непосредственного исследования мазка. Этот часто недооцениваемый метод исследования позволяет в течение нескольких минут установить вид патогенных микробов и рано начать лечение антибиотиками, что для больного может иметь решающее значение (33, 35, 36).

Антибиотики. Подбор антибиотиков следует производить на основании бактериологического анализа и исследования антибиотикоустойчивости выращенных микроорганизмов *in vitro*. При необходимости быстрого подбора эффективного антибиотика исследование антибиотикоустойчивости можно произвести непосредственно на инфицированном материале (гной, моча, желчь, кал), откладывая подробную диагностику бактериальных штаммов на дальнейшее.

К наиболее частым методам исследования антибиотикоустойчивости микроорганизмов *in vitro* относится способ серийных разведений в пробирках, а также исследование при помощи кружков фильтровальной бумаги. Заслуживает внимания также определение устойчивости при помощи цветных реакций. Кроме этих простых и легких способов исследования, доступных в условиях каждой лаборатории, имеются более редко применяемые методики, нуждающиеся в специальной аппаратуре (турбодиметрический метод).

Способ серийных разведений в пробирках заключается в определении торможения антибиотиком роста бактерий в бульонной культуре. Применение различной концентрации антибиотиков позволяет оценить как качественно, так и количественно концентрацию антибиотика, тормозящего рост микробов.

Методика при помощи кружков фильтровальной бумаги, наиболее популярная среди диффузионных методов, заключается в диффузии антибиотика с кружка в твердую среду, на которой произведен посев культуры. Антибиотик, проникая в среду, тормозит рост микроорганизмов вокруг кружка. Этот способ прежде всего позволяет произвести качественную оценку антибиотика, в меньшей степени количественную, необходимого для остановки роста микробов. Условия, при которых производится исследование антибиотикоустойчивости микроорганизмов *in vitro*, резко отличаются от условий среды, в которых антибиотики действуют *in vivo*. Это различие является причиной несоответствия результатов (примерно в 20—30% случаев), полученных *in vivo* и *in vitro*. Признавая пользу исследования *in vitro*, не следует забывать, что оно является только одним из вспомогательных анализов: основную роль в оценке эффективности антибиотикотерапии играют клинические наблюдения (13, 36).

При невозможности исследовать антибиотикоустойчивость микроорганизмов *in vitro* трудно подобрать эффективный антибиотик. Это имеет место обычно в тех случаях, когда невозможно получить необходимый для анализа материал. В этих случаях применяется на основании клинического диагноза и знакомства с этиологическим фактором так называемый антибиотик выбора: это лекарство, которое при данном виде инфекции должно обладать наибольшей эффективностью. При стафилококковой инфекции, наиболее частой в хирургии, антибиотики действуют довольно хорошо, при условии, что данный штамм чувствителен к ним. Пенициллин, прежде антибиотик выбора, потерял свое значение, ввиду исчезновения чувствительных к пенициллину штаммов стафилококка и распространения пенициллиноустойчивых штаммов.

Хорошие результаты дает применение хлорамфеникола или тетрациклина. Постепенно увеличивается количество штаммов стафилококка, устойчивых к перечисленным антибиотикам. Еще более эффективными в борьбе со стафилококковой инфекцией являются новобиоцин, эритромицин и ванкомицин. При применении эритромицина количество штаммов микроорганизмов, устойчивых к действию этого антибиотика, может очень быстро увеличиться. Быстрое развитие и значительное распространение нарастания антибиотикоустойчивости штаммов золотистого стафилококка часто создает большие трудности в подборе антибиотика при лечении стафилококковой инфекции (21, 25).

Устойчивость к антибиотикам *in vitro* 106 штаммов золотистого стафилококка*

Антибиотик	% устойчивых штаммов
Пеницилин	79,2
Стрептомицин	48,1
Хлоромидетин	30,1
Ауреомицин	27,3
Тетрациклин	27,3
Эритромицин	10,3
Триацетат олеандомицина	16,0
Новобиоцин	4,7

Меньшей проблемой является лечение антибиотиками инфекции, вызванной стрептококками. Стрептококки, особенно гноеродный β -гемолитический стрептококк реже оказывается антибиотикоустойчивым. Антибиотиком выбора при стрептококковой инфекции является пенициллин. Также хорошо действуют бацитрацин, хлоромидетин и антибиотики из группы тетрациклинов. При анаэробной инфекции наиболее эффективными являются пенициллин и тетрациклин, применение хлоромидетина также дает хорошие результаты. Грам-отрицательные палочки относятся к микроорганизмам, обладающим высокой степенью антибиотикоустойчивости. При инфицировании этим видом микроорганизма антибиотикотерапия часто не дает желаемого результата. При инфекции палочкой протей, кишечной палочкой и *Klebsiella* довольно эффективными являются неомицин, стрептомицин и хлорамфеникол. Также хорошо, хоть менее эффективно, действуют тетрациклины. При инфицировании синегнойной палочкой единственным эффективным антибиотиком является полимиксин, который можно применять при инфицировании остальными палочками за исключением палочки протей (6, 22, 33, 34). Обнаруженное *in vitro* действие пенициллина в высокой концентрации на некоторые кишечные палочки позволило использовать его при колибациллярной инфекции мочевых путей. Парадоксально, что применение пенициллина против Грам-отрицательной палочки в этом случае дало хорошие результаты, не уступающие лечению стрептомицином или неомицином (14).

При смешанной бактериальной инфекции наиболее эффективными оказались антибиотики с широким диапазоном действия — тетрациклины и хлорамфеникол. Кроме того, можно с успехом применять комбинированное лечение несколькими антибиотиками одновременно. Примером могут служить бактериальные перитониты, при которых можно добиться хороших результатов при помощи отдельных антибиотиков из группы тетрациклинов, как и при помощи комбинации двух антибиотиков пенициллина и стрептомицина (30).

Применение комплекса антибиотиков, кроме расширения диапазона их

* по Doleżalowa M., Zasowski A. Pol. Przegl. Chir. 1962, XXXIV, 2, 131.

действия при смешанной инфекции, когда каждый вид микроорганизма чувствителен к другому антибиотику, предупреждает образование антибиотикоустойчивых штаммов и является полезным при возможном синергизме действия этих антибиотиков. Синергическое действие комплексов антибиотиков, наблюдаемое, правда, довольно редко, дает возможность снижать их дозу и тем самым уменьшить опасность токсического действия антибиотиков.

Принцип комплексности применения антибиотиков заключается в применении тех из них, к которым микроорганизмы чувствительны. Следует сочетать антибиотики с разным механизмом действия на микроорганизмы. Сочетание антибиотиков, действующих на Грам-положительные микроорганизмы с антибиотиками, действующими на Грам-отрицательные, позволяет расширить диапазон действия примененного комплекса (8, 11, 29).

Если антибиотики, подобранные на основании исследования их действия *in vitro* или эмпирически, не дают эффекта, следует искать причину этого явления прежде всего в антибиотикоустойчивости микроорганизмов.

Оно часто наблюдается при инфекции золотистым стафилококком. В этом случае можно приступить к лечению одним из новых антибиотиков, еще не применявшихся у данного больного. При инфекции золотистым стафилококком при таком положении вещей может оказаться эффективным новобиоцин, эритромицин или ванкомицин (21, 25). Возможность развития со временем устойчивости микроорганизмов к этим новым антибиотикам диктует ограничение их применения.

Кроме чувствительности микроорганизмов, другим фактором, имеющим решающее значение для эффективности лечения, является достижение надлежащей концентрации антибиотика в воспалительном очаге. Достижение максимальной концентрации обеспечивает местное применение антибиотиков. Антибиотики применяются местно при таких процессах, при которых нет необходимости в общем действии их, или же в сочетании с общим применением. Чаще всего антибиотики вводят местно в полости тела (брюшную, плевральную полость, суставы), в бронхиальное дерево или при поверхностных процессах (ожоги, изъязвления) (4). Возможность применения антибиотиков внутрь зависит от всасывания их из желудочно-кишечного тракта в кровь, причем антибиотик может подвергнуться инаktivации под воздействием пищеварительных соков, а также угрожать расстройствами в равновесии бактериальной флоры кишечника. Антибиотик, введенный парентерально, с током крови приносится к месту воспалительного очага. Сосудистые изменения при воспалительных процессах облегчают проникновение антибиотика в ткани, что позволяет добиться здесь соответствующей концентрации препарата. Массы некротических тканей с нарушенным кровообращением, длительно существующие абсцессы и хронические свищи резко ухудшают условия достижения антибиотиками этой цели. Антибиотики, введенные в организм, не создают одинаковой концентрации во всех тканях и органах. Высокой концентрации по сравнению с концентрацией его в крови, достигает тетрациклин в желчи при условии нормальной функции печени и сохранении проходимости желчных путей. В панкреатическом соке появляются лишь пенициллин, стрептомицин и сульфаниламиды, обычно в концентрации более низкой, чем в сыворотке крови. В предстательной железе удалось обнаружить лишь наличие тетрациклинов, концентрация которых равнялась $\frac{1}{3}$ концентрации их в крови. Также и в мозге и в крупных суставах концентрация антибиотиков обычно бывает более низкой, чем та, которой удастся добиться в сыворотке крови. Неомицин, принимаемый внутрь, почти совершенно не всасывается из желудочно-кишечного тракта и действует исключительно на кишечную флору (14, 17, 20, 23, 34).

Хороший терапевтический эффект при лечении антибиотиками привел к попыткам широкого применения их с профилактической целью. Однако оказалось, что профилактическое применение антибиотиков малоэффективно. Имеется даже ряд наблюдений об их нежелательном действии. Причину этого явления следует искать в развитии вторичной инфекции антибиотикоустойчивыми микроорганизмами, а также в косвенном торможении нормальных иммунологических процессов в организме.

Ввиду того, что этиологический фактор в этих случаях не установлен, дополнительная трудность заключается в соответствующем подборе антибиотика. Мы считаем, что показания к профилактическому применению антибиотиков должны быть по возможности ограничены. Показанием можно считать инфицирование операционного поля, или же исключительные обстоятельства, грозящие инфекцией. Профилактическое применение антибиотиков не освобождает от тщательного соблюдения правил асептики и методов оперирования (4, 8, 11, 25, 27, 29, 31).

Оценка результатов лечения антибиотиками встретилась с большими трудностями. Применение антибиотиков, как лекарства, помогающего хирургическому лечению инфекции, обычно не дает возможности оценить отдельно их роль и роль хирургической операции.

Антибиотики следует применять еще в течение двух суток после падения температуры тела до нормы. Этот общий принцип относится только к острым инфекциям, при которых имеют место большие колебания температуры. Наблюдение за температурой дает основания для решения вопроса о ликвидации инфекции. О ликвидации воспалительного очага может свидетельствовать падение лейкоцитоза до нормального уровня. Поэтому анализ крови помогает оценить результаты лечения. Наиболее точным, однако, является непосредственный способ исследования, а именно — повторное бактериологическое исследование. Стерильность материала отчетливо свидетельствует об эффективности примененных антибиотиков. При наличии некротических тканей или гноя не следует ожидать стерильности посевов.

Кроме перечисленных анализов и данных, касающихся общего состояния больного, большое значение имеют местные изменения в воспалительном очаге. Уменьшение воспалительного очага, заметное на поверхности тела, или позволяющее обнаружить во внутренних органах при помощи других способов исследования, уменьшение количества отделяемого и образование грануляционной ткани иногда лучше всего позволяют оценить эффективность лечения (14).

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ

Положительное действие антибиотиков безусловно превышает их побочное действие. Оно проявляется редко, однако может послужить причиной тяжелых расстройств. Этих осложнений можно избежать, если применять антибиотики только по безусловным показаниям, подбирая соответствующий препарат, правильно оценивая состояние больного (3).

Аллергическое действие антибиотиков. Осложнения, вызванные аллергическим действием антибиотиков, могут проявляться различно — от наиболее легких, как сыпь и кожный зуд, до опасного по своим последствиям анафилактического шока. Может также иметь место воспаление слизистой оболочки ротовой полости, дерматиты и зуд в области заднего прохода. Чаще всего встречается кожная сыпь. Анафилактический шок проявляется редко. Однако известны случаи анафилактического шока со смертельным исходом.

Аллергические явления встречаются прежде всего при применении пенициллина и стрептомицина, реже — при применении хлорамфеникола, полимиксина, новобиоцина, при местном применении эритромицина. Реакции могут появиться при первом приеме антибиотика, при повторном приеме его или в процессе лечения. Частота аллергических реакций при применении пенициллина колеблется в пределах 2—8%. Опасность этих осложнений уменьшается при подробно собранном анамнезе относительно аллергических реакций у больного и при производстве внутрикожных проб. Небольшие кожные изменения исчезают уже после прекращения введения антибиотиков. При лечении более тяжелых аллергических реакций применяются антигистаминные препараты и гормоны коры надпочечников (9, 15, 18).

Токсическое действие. Антибиотики могут вызвать поражение почек, печени, нервов и органов кроветворения. После парентерального введения неомидина обнаружен некроз эпителия почечных канальцев. Ввиду того, что из желудочно-кишечного тракта неомидин всасывается в небольшом количестве, применение его внутрь ограничивается. Бацитрацин, полимиксин и (реже) стрептомицин также могут повреждать почки, вызывая гематурию и альбуминурию. Поражение печени в виде жировой дегенерации печеночных клеток описано после применения тетрациклинов. Стрептомицин, дигидрострептомицин и неомидин поражают слуховые нервы. Расстройство функции почек ухудшает выделение стрептомицина, концентрация его в крови увеличивается, что увеличивает возможность поражения слухового нерва. Вредное действие на периферические нервы оказывают иногда также полимиксин и хлорамфеникол. При применении хлорамфеникола, очень редко стрептомицина, новобиоцина и тетрациклинов, может развиться апластическая анемия, тромбоцитопения или агранулоцитоз. Вредное действие антибиотиков на органы, нервы или кроветворную систему обычно связано с их длительным применением. Его можно уменьшить путем подбора соответствующего антибиотика, учитывая состояние больного. Решающую роль, однако, играет кратковременное, в течение нескольких дней, введение антибиотика в дозе, достаточно большой для ликвидации инфекции. Кроме перечисленных выше осложнений, при внутримышечном введении тетрациклинов, полимиксина и бацитрацина на месте инъекции могут образоваться болезненные инфильтраты (9, 15, 18).

Расстройства бактериального равновесия. Благодаря элиминации отдельных видов микроорганизмов и их ферментов дело доходит до развития бактериальных штаммов, устойчивых к действию применяемого антибиотика. Обычно развиваются антибиотикоустойчивые штаммы золотистого стафилококка, протей, синегнойной палочки и грибки, сапрофитные в условиях бактериального равновесия. Инфекция локализуется главным образом в желудочно-кишечном тракте, дыхательных и мочевых путях, на коже. Изменения со стороны желудочно-кишечного тракта проявляются в виде молочницы и воспаления слизистой оболочки ротовой полости, проктита, колита с сопутствующими поносами. После гибели кишечной палочки в желудочно-кишечном тракте наступает расстройство синтеза витаминов В и К. Иногда могут появиться тяжелые поносы (*enteritis staphylococcica, syndrom cholericiforme*), чаще всего при приеме антибиотиков внутрь, особенно из группы тетрациклинов. Применение хлорамфеникола, всасываемого главным образом в верхнем отрезке кишечника, создает гораздо меньшую опасность этого осложнения. Поносы обычно появляются через 3—4 дня от начала лечения антибиотиками. В течение 3—4 дней уменьшается количество штаммов кишечной палочки, а на 6—7 день наступает максимальный рост антибиотикоустойчивых микробов (золотистый стафилококк, палочки протей, сине-

гнойная палочка, грибки (15)). У больного внезапно появляются рвоты, поносы и симптомы сосудистой недостаточности, приводящей нередко к смертельному исходу. Заражение антибиотикоустойчивыми микроорганизмами вызывает воспаление легких с исключительно тяжелым течением. Это осложнение развивается у больных со сниженной сопротивляемостью организма благодаря другим заболеваниям или после тяжелых хирургических операций. У больных внезапно повышается температура до высоких цифр и быстро развивается сосудистая недостаточность. Большие диагностические трудности в этих случаях возникают в результате нетипичной клинической картины (отсутствии нормальных реакций организма). Развитие грибковой флоры также вызывает ряд изменений различной интенсивности (*candidiasis, moniliasis*), начиная от молочницы в ротовой полости, микоза дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта или центральной нервной системы до грибкового сепсиса включительно. Расстройства бактериального равновесия можно значительно уменьшить, ограничивая прием внутрь антибиотиков широкого диапазона действия, время применения их, а также давая больным вместе с антибиотиками витамины комплекса В. Диета должна быть соответствующей, не вызывать вредной ферментации. Абсцессы следует по возможности рано и широко вскрывать. При поносах было предложено отсасывать содержимое кишечника (27). Как правило, следует производить бактериологическое исследование при поносах (исследование кала). Хорошего эффекта можно добиться путем применения антибиотика, к которому микроорганизмы окажутся чувствительными. При золотистом стафилококке эффективным может оказаться эритромицин, новобиоцин, реже хлорамфеникол, при Грам-отрицательной инфекции — неомидин. При развитии грибковой флоры необходимо применять антимикотические антибиотики — нистатин, амфотерицин или гризеофульвин (9, 18).

НАРАСТАНИЕ АНТИБИОТИКОУСТОЙЧИВОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ

Широкое распространение антибиотиков привело к увеличению количества антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов. Это явление составляет в хирургии важную проблему, так как в основном касается микроорганизмов, вызывающих хирургическую инфекцию. За исключением штаммов β -гемолитического стрептококка, в процессе лечения антибиотиками часто развиваются устойчивые штаммы золотистого стафилококка, α - и γ -гемолитического стрептококка, кишечной палочки, палочки протей, синегнойной и микробактерии туберкулеза (10).

Нарастание антибиотикоустойчивости штаммов золотистого стафилококка приобрело в некоторых странах такие размеры, что явилось причиной инфекции почти эпидемического характера. Гораздо большее количество устойчивых штаммов можно встретить у больных, находящихся в больницах, чем у поликлинических больных, а также в больших городах, чем в сельской местности. В больницах концентрируется наибольший процент антибиотикоустойчивых бактериальных штаммов. Распространение носительства таких штаммов среди больничного персонала и длительно лежащих больных создало серьезную опасность заражения больного в больнице этими микроорганизмами (15). Наилучшей профилактикой было бы, как нам кажется, ограничение применения антибиотиков только случаями, где имеются безусловные к тому показания. Комбинированное лечение антибиотиками, к которым микроорганизмы не обладают перекрестной устойчивостью, а также сменное применение

различных антибиотиков (ротация) тормозит увеличение количества антибиотикоустойчивых бактериальных штаммов. Лучших результатов лечения инфекций, вызванных антибиотикоустойчивыми микроорганизмами, можно добиться путем применения новых, ранее еще не применявшихся антибиотиков. Введение все новых антибиотиков влечет за собой рост устойчивости к ним соответственно частоте их применения. Это проявилось очень отчетливо, когда после открытия эритромицина он был введен в арсенал терапевтических средств (10).

Увеличение устойчивости микроорганизмов к новым антибиотикам грозит уменьшением эффективности последних в будущем. Нам кажется, что сохранить эффективность действия антибиотика можно путем создания так называемого резервного антибиотика. Ограничение применения одного или двух антибиотиков только в исключительных случаях, не применение их в повседневной практике позволит использовать их с максимальной эффективностью при тяжелой инфекции.

Литература

1. *Abraham E. P., Newton G. G.*: Chemistry and classification of antibiotics. — Brit. Med. Bull. 16, 3, 1960. — 2. *Boyd W.*: Pathology for the surgeon. — Saunders Co. Philadelphia, London 1959. — 3. *Bober S.* и соавт.: Uboczne działanie antybiotyków. — PZWL 1961. — 4. *Bross W.*: Antybiotyki w torakochirurgii. — Pol. Przegl. Chir. 33, 834, 1961. — 5. *Cooper P. D.*: Site of action of radiopenicillin. — Bact. Rev. 20, 28, 1956. — 6. *Doleżalowa M., Zasowski A.*: Obraz bakteriologiczny i wrażliwość drobnoustrojów in vitro na antybiotyki w ropnych zakażeniach chirurgicznych. — Pol. Przegl. Chir., 31, 129, 1959. — 7. *Doleżalowa M., Zasowski A., Peiker W.*: Wrażliwość drobnoustrojów na antybiotyki w zakażeniach chirurgicznych w latach 1957—1959. Pol. Tyg. Lek., 16, 52, 1961. — 8. *Dowling H. F.*: Mixtures of antibiotics. J. Amer. Ass., 164, 44, 1957. — 9. *Dunlop D. M., Murdoch J. McC.*: The dangers of antibiotic treatment. Brit. Med. Bull. 16, 67, 1960. — 10. *Dowling H. F., Jackson G. G.*: Clinical significance of antibiotic resistant bacteria. — JAMA, 4, 327, 1955.
11. *Elek S. D.*: Principles and problems of combined antibiotic treatment. — Postgrad. Med. J., 32, 324, 1956. — 12. *Gale E. F.*: The nature of the selective toxicity of antibiotics. Brit. Med. Bull., 16, 11, 1960. — 13. *Gould J. C.*: The laboratory control of antibiotics therapy. — Brit. Med. Bull., 16, 29, 1960. — 14. *Garrold L. P.*: The principles of therapeutic use of antibiotics. Brit. Med. Bull., 16, 23, 1960. — 15. *Gsell O.*: Die Bedeutung der Nebenwirkungen der Antibiotiktherapie. — Gynecologia, 143, 87, 1957. — 16. *Hancock R., Park J. T.*: Cell-wall synthesis by *Staphylococcus aureus* in the presence of chloramphenicol. — Nature. London, 181, 1950, 1958. — 17. *Hussar A. E., Holley H. L.*: Antibiotics and antibiotic therapy. — The Macmillan Co. New York, 1954. — 18. *Heim W., Zusneid K.*: Aetiologie, Klinik und Prophylaxe der antibiotischen Schäden in der Chirurgie. — Antib. Chemotherap. Fortschr., 3, 18, 1956. — 19. *Kunz A.*: Die Antibiotika in der Chirurgie. — Wien., Klin. Wschr., 68, 21, 1956. — 20. *Korzybski T., Kuryłowicz W.*: Antybiotyki. PZWL 1959.
21. *Kuryłowicz W.*: Antybiotyki w lecznictwie. PZWL 1956. — 22. *Kuryłowicz W.*: Rola antybiotyków w leczeniu zakażeń. Pol. Przegl. Chir., 33, 803, 1961. — 23. *Longmire W. P., Smith S. W.*: The surgical use of presently available antibiotics. — Antibiot. Chemotherap. adv., 3, 89, 1956. — 24. *Moore F. D.*: Metabolic care of the surgical patient. — Saunders Philadelphia—London, 1960. — 25. *Nowicki S.*: Antybiotyki w zapobieganiu i leczeniu zakażenia gronkowcem. — Pol. Przegl. Chir., 33, 816, 1961. — 26. *Newton B. A.*: The properties and mode of action of the polymyxins. Bact. Rev., 20, 14, 1956. — 27. *Nissen R.*: Problematik der prophylaktischen und postoperativen Medikation von Antibiotika bei intestinalen Operationen. — Gynaecologia, 143, 100, 1957. — 28. *Pollock M. R.*: Drug resistance and mechanismus for its development. Brit. Med. Bull., 16, 16, 1960. — 29. *Pryles C. V.*: Current status of combined antibiotic therapy. — Ped., 22, 1000, 1958. — 30. *Raczyński J.*: Antybiotyki w chorobach chirurgicznych jamy brzusznej. — Pol. Przegl. Chir., 3, 826, 1961.
31. *Słopek S.*: Mikrobiologia lekarska. — PZWL. — 32. *Szczygiel B.*: Antybiotyki i powikłania przyrannego po operacji wyrostka robaczkowego i przepuklin. Pol. Przegl. Chir., 33, 916, 1961. — 33. *Słopek S.* и соавт.: Wrażliwość na antybiotyki bakterii wyosobnionych od chorych w r. 1957. Pol. Tyg. Lek., 14, 376, 1959. — 34. *Walter A. M., Heilmayer L.*: Antibiotica Fibel. Thieme Verl., Stuttgart 1954. — 35. *Zimmerman L. M., Levine R.*: Physiologic principles of surgery. — Saunders Co. Philadelphia, 1957. — 36. *Zasowski A., Doleżalowa M.*: Próba oceny wartości antybiogramu w pracy oddziału chirurgicznego. Pol. Przegl. Chir., 31, 273, 1959.

8

Основы современной онкологии

РАЗВИТИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Злокачественные новообразования — проблема, наиболее глубоко волнующая современную медицину. Неясность этиологии, частота заболевания, которая иногда принимает характер пандемии, охватывающей все человечество, высокая летальность — все это вопросы, еще далекие от своего разрешения.

Поиски причины возникновения новообразований привели к бурному развитию экспериментальных исследований. Изучен ряд биологических фактов, которые помогли изучить сложный патогенез новообразований и развить современные теории, объясняющие их этиологию.

Накопленные до настоящего времени данные свидетельствуют о том, что в развитии новообразовательного процесса могут принимать участие прежде всего следующие факторы:

- 1) канцерогенные свойства химических соединений и ионизирующей радиации;
- 2) генетический;
- 3) гормональный;
- 4) вирусы.

Канцерогенные свойства химических соединений и ионизирующей радиации. Основоположником современных исследований канцерогенного действия химических соединений является английский хирург Pott, который в 1775 году подробно описал рак кожи мошонки, развивающийся у трубочистов. Он указал на зависимость развития рака и местным воздействием сажи, втираемой в кожу мошонки. В 1915 году, через 140 лет, японские исследователи Yamagiva и Itchikawa экспериментально подтвердили наблюдения Pott, вызывая рак кожи у кроликов, которым смазывали кожу уха производными дегтя. В 1932 году английские ученые Kennaway, Cook и Maupord определили химическое строение канцерогенных углеводородов, содержащихся в этом дегте, и выделили в чистом виде сильно действующее канцерогенное соединение 3, 4-бензопирен. Химические исследования, начатые Kennaway и продолженные учеными всего мира, привели к выделению длинного ряда химических соединений, органических и неорганических, имеющих во внешней среде, окружающей человека, которые в эксперимен-

тальных условиях могут вызывать различные виды злокачественных новообразований. В процессе этих исследований в 1933 г из желчных кислот было выделено сильное канцерогенное соединение — метилхолантрен. Химическое сродство метилхолантрена с желчными кислотами и стероидными гормонами привело к появлению концепции эндогенного возникновения канцерогенных веществ. Эту интересную концепцию развил в своих исследованиях Л. М. Шабад, который открыл канцерогенные свойства липидов из человеческой печени и Dobriner, который у больных злокачественными новообразованиями пытался обнаружить стероидные соединения, специфически связанные с развитием опухолевого процесса (1, 4, 6, 8, 24, 25, 26, 27, 30, 32).

Открытие Рентгена (1885) и использование в медицине и промышленности источников ионизирующего излучения выявило канцерогенные свойства его. В 1902 г Friebeop описал первый случай кожного рака у мужчины, занятого в производстве рентгеновских ламп. Дальнейшие клинические наблюдения и экспериментальные исследования показали, что длительное воздействие ионизирующего излучения может привести к развитию злокачественных новообразований. В начальном периоде применения рентгеновских лучей в диагностических и терапевтических целях часто наблюдались поражения лучами, особенно кожи рук, с последующим развитием рака в области непосредственно пораженных тканей. У горняков, работающих в шахтах, где имеется примесь урановой руды, наблюдалось развитие рака легких. У рабочих, работающих с красками с примесью солей радия, развивались остеосаркомы. Установлена также повышенная заболеваемость лейкозом среди людей, непосредственно занятых на работе с источниками излучения (3, 4, 7, 11, 16, 17, 18, 21, 22, 24, 31).

Открытие канцерогенных свойств ионизирующего излучения и различных химических соединений не выяснило причины развития идиопатических опухолей у человека, однако указало на возможность развития рака как профессионального заболевания. Усилия, направленные на ограничение воздействия этих факторов на человеческий организм или удаление из окружающей человека среды вредных факторов на основах профессиональной и коммунальной гигиены привели к развитию во многих странах профилактики рака. В процессе экспериментальных исследований канцерогенов изучены также очередные фазы морфологических изменений, предшествующих развитию некоторых новообразований. Эти фазы названы предраковыми состояниями. Выделение в отдельную группу и диагностика этих изменений у человека, а также своевременное лечение их создает возможность профилактики заболеваемости злокачественными новообразованиями (30).

Генетический фактор. Экспериментальные исследования Tuzzer, Murray, Lathrop и Loeb, произведенные в 1908—1914 гг., указали на значение наследственности при раке молочной железы у мышей. Замечательным подтверждением этих наблюдений явились работы Sly, которая ввела в практику выращивание генетически чистых линий мышей. Оказалось, что отдельные линии характеризуются постоянной заболеваемостью различными злокачественными новообразованиями, прежде всего раком молочной железы, легких и лейкозом. Выращивая отдельно мышей, подобранных согласно их предрасположенности к новообразованиям, Sly выделила генетически однородные линии, характеризующиеся очень высокой или очень низкой заболеваемостью различными злокачественными новообразованиями и таким образом доказала существенное значение генетического фактора в их развитии (1, 4, 24, 27, 29). Получение генетически чистых линий не только выявило и подтвердило значение наследственности в развитии новообразований, но имело также существенное методическое значение для развития современных экспе-

риментальных исследований, в процессе которых изучено влияние других факторов, связанных с патогенезом новообразовательного процесса.

Гормональный фактор. В 1896 г. Beatson произвел хирургическую кастрацию у двух женщин с запущенным раком молочной железы, добившись временной ремиссии. Это наблюдение положило начало экспериментальным исследованиям о роли гормонального фактора в развитии новообразований. Опытты Loeb и Lathrop (1913) показали зависимость развития рака молочной железы у мышей от функции яичников. В 1932 г. Lacassagne провел классический опыт, вводя самцам мышей различных генетических линий эстрон и вызывая развитие рака молочной железы только у тех самцов, которые относились к линиям, характеризующимся высокой идиопатической заболеваемостью. Таким образом Lacassagne доказал, что эстрогены не обладают непосредственным канцерогенным действием; они являются одним из факторов, принимающих участие в развитии новообразовательного процесса при одновременном участии и генетического фактора (19, 20).

Дальнейшие экспериментальные и клинические наблюдения подтвердили участие гормонального фактора в развитии некоторых новообразований, характеризующихся гормональной зависимостью. Оказалось, что при постоянном введении некоторых гормонов в соответствующую высокую дозу можно у подопытных животных добиться развития опухолей в заранее выбранных органах („target organs“) (8, 9, 10, 19, 20, 23, 24, 27, 28, 29, 33). При избыточном количестве этих гормонов соответствующие органы подвергаются гиперплазии, которая может привести к развитию опухоли. В экспериментальных условиях можно вызвать развитие новообразований при помощи следующих гормонов:

Гормон, вызывающий развитие опухоли:

1. Тиреотропный (TSH) гормон
2. Адренокортикотропный (АКТГ) гормон
3. Гонадотропины
4. Гонадотропины
5. Эстрогены
6. Эстрогены
Тестостерон
7. Эстрогены
Маммотропный гормон

Орган:

- Щитовидная железа
- Кора надпочечников
- Яичники
- Яичко
- Гипофиз
- Матка

- Молочная железа

Роль гормонального фактора в развитии идиопатических опухолей в органах, зависящих от гормональной регуляции, можно объяснить избытком гормона, который создается при расстройствах так наз. обратной связи. Например, недостаточный синтез гормона щитовидной железы в результате действия тиоурацила или дефицита йода в диете, приводит к расстройству гормонального равновесия между щитовидной железой и передней долей гипофиза, что в свою очередь приводит к избыточному выделению тиреотропного гормона и к развитию рака щитовидной железы. Можно также наблюдать случаи, когда выделение гормона является нормальным, а чувствительность к нему соответствующего органа повышенной, что также может привести к развитию опухоли.

Клинические данные подтвердили значение гормонального фактора в развитии некоторых злокачественных новообразований у человека (рак щитовидной, молочной, предстательной желез), т.е. опухолей, происходящих из тканей и органов, физиологическая функция которых зависит от гормональной регуляции. У больных, у которых развиваются новообразования, связанные с гормональной деятельностью, до сих пор не обнаружено расстройств эндокринных органов, объясняющих это явление. На этом основании можно пред-

положить, что гормональная зависимость не связана с патогенезом новообразований у человека и что она является свойством опухолевой ткани, унаследованной от нормальной материнской ткани. Не исключено, что современные способы лабораторного исследования недостаточно чувствительны и точны для выявления гормональных расстройств, играющих существенную роль в патогенезе этих новообразований (9).

Вопрос об участии гормонального фактора в патогенезе новообразований окончательно еще не разрешен. Экспериментальные и клинические данные позволяют уже в настоящее время использовать эту связь при палиативном лечении некоторых новообразований, увеличивая шансы на выживание у многих больных, которые до того были обречены.

Вирусы. Различные заболевания людей, животных и растений вызваны вирусами, которые можно обнаружить в бесклеточном фильтрате из патологически измененных тканей. Большинство известных вирусов разрушают клетки, в которых они развиваются. Классическим примером разрушительного действия является литическое действие бактериофага, размножающегося в микробах. В то же время установлено, что имеются и такие вирусы, которые стимулируют пролиферацию клеток, в итоге приводя к развитию у растений и животных различных новообразований. Современные исследования подтвердили вирусную этиологию некоторых новообразований у животных, морфологически и биологически близких к новообразованиям у людей. Сюда прежде всего относятся: саркома Rous, папилломы Shope, рак молочной железы у мышей, лейкоз мышей и аденокарцинома почки у лягушек.

В 1910 г Rous занялся исследованиями идиопатической саркомы домашних кур. В результате его работ в бесклеточном фильтрате из этой опухоли был открыт специфический этиологический фактор вирусного характера. В 1933 г Shope выделил вирус из папиллом, развивающихся в коже уха кролика, а в 1934 г Lucke установил, что аденокарцинома почки лягушки также вызывается вирусом (1, 4, 8, 20, 24, 27, 34).

Sly вывела генетически чистые линии мышей, отличающиеся различной заболеваемостью раком молочной железы. Результаты скрещивания мышей линий с высокой заболеваемостью раком с мышами линий, у которых рак не встречается, не соответствовали законам хромосомной наследственности; было установлено, что в потомстве, родившемся в результате скрещивания, процент заболеваемости раком был значительно более высоким, если самка происходила из линии с высокой заболеваемостью; процент этот был гораздо более низким, если к такой линии относился самец. Эти данные заставили предположить, что в развитии рака молочной железы, кроме генетического фактора, принимает участие еще какой-то другой, не хромосомный, фактор, переносимый самками. Исследования Bittner в 1936 г показали, что этот фактор имеется в молоке самок, происходящих из линий, огащенных высокой заболеваемостью раком, и что он переносится на потомство в процессе кормления. Дальнейшие исследования подтвердили вирусный характер фактора молока. Вирус имеется не только в молоке, но и в опухолевой ткани, во всех здоровых тканях и органах самок мышей, относящихся к линиям, характеризующимся высокой заболеваемостью раком молочной железы. У самцов этот фактор находится в семенных пузырьках и в сперме и может быть перенесен на самку. Вирус Bittner, имеющийся в молоке самок и переносимый молодым мышам во время кормления, проникает в клетки молочной железы, где длительное время находится в латентном состоянии. Активная роль фактора молока в развитии рака молочной железы проявляется лишь тогда, когда под влиянием гормонов ткань молочной железы будет подготовлена соответствующим образом для проявления его канцерогенного действия. У других животных

и у человека до настоящего времени не обнаружено аналогичного фактора, переносимого с молоком (5, 13, 20, 23, 24, 27, 28, 29).

Экспериментальные исследования Gross, подтвержденные затем другими исследователями, выявили вирусную этиологию идиопатического лимфоидного лейкоза, довольно часто развивающегося у мышей линии АК. Этот лейкоз можно перевести при помощи бесклеточного фильтрата из патологически измененных тканей новорожденным мышам; зрелые животные устойчивы к заражению вирусом. Gross считает, что в естественных условиях вирус передается из поколения в поколение, вероятно, непосредственно половыми клетками. У мышек, развивающихся из яйцеклеток, зараженных вирусом, появляется лейкоз, которому предшествует длительный латентный период (10, 12, 14, 34, 35).

Как вытекает из вышесказанного, современные данные свидетельствуют об огромном разнообразии факторов, способных вызвать опухолевый процесс в условиях эксперимента. На этом основании можно было бы судить о разнообразной этиологии злокачественных новообразований. Однако более вероятным является предположение, что несмотря на все разнообразие, все канцерогенные факторы приводят к расстройствам в строении клетки, ведущим к ее злокачественному превращению (10, 20).

Исследования последних лет еще более подтвердили предположение, что развитие злокачественной опухоли обусловлено генетическим изменением нормальных тканей. Существуют предположения, что генетические изменения, ведущие к изменениям наследственности, а в результате — к развитию новых видов клеток, т.е. опухолевых, могут появиться под влиянием ионизирующего излучения, химических канцерогенных соединений и вирусов, или в результате идиопатических соматических мутаций (10, 15, 20, 34, 35).

Сторонники вирусной теории происхождения новообразований высказывают предположение, что генетические изменения, от которых зависит опухолевое превращение клетки, вызваны вирусами, которые имеются в организме в неактивной, латентной, форме. В свете этой теории изученные соединения и канцерогенные факторы не являются специфическими и непосредственными этиологическими факторами, а играют косвенную роль в развитии новообразовательного процесса, роль вспомогательных факторов, необходимых для активации соответствующего вируса. Под влиянием содействующих канцерогенных факторов вирус соединяется в одно целое с хромосомной структурой клетки, вызывая сложные биохимические процессы, которые в итоге изменяют ферментные системы клетки, приводя к злокачественному превращению ее. Эту интересную концепцию подтвердили экспериментальные данные, которые показали возможность активации вирусов при воздействии различных канцерогенных факторов.

Особый интерес представляют опыты Gross, который установил, что лейкоз, вызванный облучением мышей, относящихся к нелейкозным линиям, может быть перевит на других мышей при помощи бесклеточного фильтрата (14, 35).

Сторонники теории мутации высказывают предположение, что рак развивается в результате мутаций, происходящих в соматических клетках идиопатически, или под воздействием мутагенных факторов. Новые свойства, приобретенные в результате мутации, передаются по наследству следующим поколениям клеток, приводя в итоге к развитию опухоли. Сторонники этой теории считают, что индивидуальная и тканевая „случайность“ появления новообразований, а также большая частота заболеваний у лиц пожилого возраста служат доказательством правильности этой теории, одновременно свидетельствуя против вирусной теории (2).

Ни одна из многочисленных теорий не дала точного ответа на вопрос об этиологии злокачественных новообразований. Однако экспериментальные данные, которыми мы располагаем, не только позволили заглянуть в механизм развития злокачественных новообразований, но содействовали выяснению многих явлений, наблюдаемых в клинике злокачественных новообразований. Экспериментальные исследования в большей степени, чем морфологические, открыли динамические черты новообразовательного процесса, а также значение самого организма в его развитии и течении. Изучение зависимости между новообразованием и его носителем, доказанное в экспериментальных условиях, в большей степени содействовало развитию современных биологических методов лечения; традиционный взгляд об автономии опухолевого роста, противоречащий клиническому опыту, по сути дела, опровергнут.

ОЧЕРК ПАТОЛОГИИ НОВООБРАЗОВАНИЙ

Опухоль является патологической тканью, которая разрастается в избытке и без связи с потребностями организма. Макроскопически новообразование имеет вид опухоли или инфильтрата. Расстройства кровообращения и трофические изменения, происходящие в опухолевой ткани, вызывают ее распад с образованием язв.

Опухоли по своему гистологическому строению сходны с нормальными зрелыми, зародышевыми или регенерационными тканями. Основная особенность микроскопической структуры новообразования заключается в расстройствах равновесия морфологических признаков, присущих нормальной ткани (69, 70, 75, 77, 78, 80, 83, 87, 90). Эти расстройства касаются:

- 1) строения клеток;
- 2) взаиморасположения клеток;
- 3) тканевой структуры.

Расстройства клеточного строения. В опухолевых клетках наступают расстройства взаимоотношения ядра и протоплазмы с превадированием ядра. Ядра опухолевых клеток более крупные, иногда приобретают необычную форму, лучше окрашиваются. Опухолевые клетки обладают большей активностью деления, деление их протекает интенсивно и часто неправильно.

Расстройства взаиморасположения клеток. В нормальных тканях клетки образуют правильные системы, соответствующие их физиологической функции. В опухолевой ткани исчезает способность образования правильных клеточных систем, клетки расположены хаотически.

Расстройства тканевой структуры. В нормальной ткани сохранены количественные отношения между отдельными составными частями. В опухолевой ткани имеют место расстройства равновесия между опухолевой структурой и соединительнотканной основой, которая вместе с сосудами развивается из материнского органа. Недостаточное или патологическое развитие основы и ее сосудов ухудшает условия питания опухоли, приводя к развитию очагов некроза, изъязвлений и кровоизлияний в ней. Интенсивность расстройств клеточной и тканевой структуры колеблется в широких пределах в зависимости от степени дифференциации и зрелости ее. Опухоли, характеризующиеся высокой степенью дифференциации и зрелости, обладают морфологическим сходством с нормальными тканями, отклонения их от нормальной структуры не велики; иногда едва заметны. По мере утраты способности дифференциации и созревания расстройства морфологической структуры нарастают, сходство опухолевой ткани с нормальной исчезает.

Расстройства, встречаемые в микроскопическом строении опухоли; являются выражением ее гистологической злокачественности. Понятие гистологической злокачественности новообразований ввел Hansemann. Вопросом оценки гистологической злокачественности занимался Broders, который в 1920 г. предложил четырехстепенную морфологическую классификацию злокачественности, основанную исключительно на процентном соотношении зрелых клеток в опухолевой ткани. Критериями классификации Broders являются следующие (69, 70, 80):

	зрелые клетки	незрелые клетки
I степень	75%—100%	0%— 25%
II степень	50%— 75%	25%— 50%
III степень	25%— 50%	50%— 75%
IV степень	0%— 25%	75%—100%

В Польше Laskowski ввел трехстепенную классификацию злокачественности новообразований, основанную на гораздо более широком фундаменте. Классификация его учитывает следующие признаки: 1) количественное отношение зрелых клеток к незрелым; 2) степень правильности тканевого строения; 3) выделительная функция опухолевых клеток (слизь, коллоид, кератин); 4) способ инфильтрации окружающих тканей — крупноочаговый, мелкоочаговый и рассеянный. Различная интенсивность расстройств перечисленных признаков является основанием для выделения трех степеней гистологической злокачественности (82):

I степень — новообразование с небольшой злокачественностью, преимущество зрелых клеток в ткани, расположение клеток довольно правильное, сохранена выделительная способность (например, слизи), инфильтрация крупноочаговая.

II степень — новообразование со средней злокачественностью, 50% незрелых клеток, клетки в ткани расположены неправильно, выделительная способность слабо выражена.

III степень — высоко злокачественные новообразования, резкое преобладание незрелых клеток, хаотичное расположение клеток, отсутствие выделительной способности, инфильтрация мелкоочаговая и рассеянная.

Сравнение признаков морфологической злокачественности новообразований с их клиническим течением позволило выделить основные типы новообразований, характеризующиеся различной клинической злокачественностью (69, 82).

Незлокачественные новообразования. Микроскопическое строение незлокачественных новообразований сходно со строением нормальных тканей. Клетки отличаются небольшой активностью деления, расположены правильно, пропорции между тканью новообразования и соединительнотканной основой сохранены, нормальное развитие сосудистой системы способствует правильному росту опухоли. Незлокачественные новообразования макроскопически чаще всего имеют вид опухоли, хорошо ограниченной от окружающих тканей, часто окруженной плотной соединительнотканной оболочкой. Граница между опухолевой и нормальной тканью обычно отчетливо выражена. Доброкачественные опухоли растут медленно, раздвигая ткани. Их вредное действие прежде всего зависит от механического давления на окружающие ткани; однако эти опухоли могут клинически протекать злокачественно, приводя к тяжелым осложнениям, а иногда даже к смерти, если они растут в жизненно важных органах или тканях (например, в центральной нервной системе). Эти опухоли не дают метастазов, после радикального хирургического удаления — рецидивов.

Полузлокачественные новообразования. Они прежде всего характеризуются способностью к агрессивной инфильтрации окружающих тканей; не дают отдаленных метастазов. Опухоли этого вида не осумкованы, граница между опухолевой тканью и нормальной стерта, что затрудняет радикальное хирургическое лечение и часто приводит к развитию местных послеоперационных рецидивов. Классическим примером опухоли этой группы является базоцеллюлярный рак кожи (*carcinoma basocellulare*) или фибросаркома кожи (*dermatofibrosarcoma protuberans*). К этой группе можно отнести также опухоли папиллярного строения, которые, несмотря на отсутствие микроскопических признаков злокачественности, проявляют способность имплантации в окружающие серозные или слизистые оболочки. Примером этого вида новообразования является папиллярная цистаденома яичника.

Злокачественные новообразования. Злокачественные новообразования характеризуются резкой атипией клеток, многочисленностью фигур деления в клетках, расстройством дифференциации и созревания, а также стертой тканевой структуры. Окружающие ткани инфильтрируются нередко мелкими рассеянными клетками, которые проникают в тканевые щели и просвет мелких сосудов. Граница между нормальной и опухолевой тканью стерта. Особенностью злокачественных новообразований является способность к образованию метастазов в регионарных лимфатических узлах и в отдаленных органах.

Эта несколько схематическая классификация не охватывает всех видов злокачественности, наблюдаемых в клинике. Между перечисленными группами новообразований имеется ряд переходных форм. Кроме того, степень злокачественности новообразования не является постоянной и неизменной чертой процесса его развития. Опухоли, первоначально относившиеся к группе незлокачественных или полузлокачественных, при нерадикальном лечении, при рецидивах могут проявлять признаки нарастающей гистологической и клинической злокачественности, в конце концов, дать отдаленные метастазы. В то же время обратного развития изменений (исчезновение признаков злокачественности и возвращение к строению, подобному строению нормальной ткани) не наблюдается (69, 70, 80, 77, 82, 83, 90).

Злокачественные новообразования могут распространяться в организме из места первичного очага и могут давать отдаленные метастазы (67, 68, 69, 70, 71, 74, 75, 76, 82, 84, 86, 89, 91, 92).

Местное распространение злокачественных новообразований. Оно происходит:

Вдоль тканевых щелей. Опухоль распространяется непосредственно на окружающие ткани вдоль тканевых щелей. По мере роста опухоли поле микроскопической инфильтрации расширяется, граница между опухолевой и нормальной тканью стирается. Способность прорастания в окружающие ткани зависит не только от злокачественности опухоли, но и от строения окружающих тканей. Плотная соединительная ткань, связки и надкостница образуют естественный барьер, который затрудняет опухолевую инфильтрацию в окружающие ткани.

Вдоль лимфатических сосудов. Инфильтрируя стенки лимфатических сосудов, опухоль может разрастаться в их просвете, приводя в итоге к расстройству лимфообращения. При опухолях, расположенных поверхностно, как например, при раке молочной железы, расстройства лимфообращения, связанные с инфильтрацией просвета лимфатических сосудов, вызывают характерную картину отека кожи („лимфатическая корочка“), что всегда свидетельствует о значительном местном развитии опухоли.

Вдоль сосудов. Опухоль может инфильтрировать стенку венозных сосудов, а затем разрастаться в их просвете даже на значительное расстояние

Таким путем часто распространяется рак почки, который разрастается внутрисосудисто, иногда довольно далеко.

В противоположность венозным сосудам, плотная и эластическая структура стенки артериальных сосудов очень устойчива к инвазии опухолевого инфильтрата. Артериальные кровотечения, происходящие иногда из области опухолевого инфильтрата, прежде всего связаны с дополнительной инфекцией, которая является фактором, повреждающим сосудистую стенку (89).

Вдоль естественных каналов. Некоторые опухоли легко могут распространяться вдоль естественных каналов. Например, рак молочной железы может распространяться по молочным протокам, заполняя их просвет, опухоли почечной лоханки могут распространяться в просвете мочеточника.

Метастазы. Метастазами являются отдаленные опухолевые очаги, которые не имеют прямой связи с первичной опухолью. Способность к образованию метастазов является классическим признаком злокачественности, которая имеет существенное клиническое значение. При наличии метастазов местное лечение опухоли, хирургическое и лучевое, оказывается безуспешным. Метастазы развиваются в результате рассеивания опухолевых клеток. Эта способность, вероятно, связана с уменьшением плотности расположения клеток в опухолевой ткани. В результате опухолевые клетки рассеиваются в окружающие ткани, проникая в просвет мелких кровеносных и лимфатических сосудов, и разносясь с током крови, циркулируют в организме, что можно доказать экспериментальными и клиническими исследованиями. Однако наличие клеточных эмболов в просвете сосудов не всегда ведет к возникновению и развитию метастазов, о чем свидетельствует наличие циркулирующих клеток в крови у больных, у которых в дальнейшем наблюдалось клиническое излечение. Предполагается, что условия тканевой среды, в которой оседают клетки, играют основную роль в развитии метастазов. В неблагоприятных условиях опухолевые клетки, циркулирующие в крови, подвергаются уничтожению. Избирательная локализация метастазов в некоторых тканях, как например, в лимфатических узлах, печени, легких, костях, подтверждает значение родства тканей для их развития (71, 75, 77, 86, 91).

Метастазы обычно сохраняют микроскопическое строение первичной опухоли, однако могут обладать некоторыми отклонениями в строении или в направлении большей дифференциации и зрелости, или большей анапластичности. Метастазы могут обладать также выделительной функцией, сходной с функцией материнской ткани. Например, метастазы рака щитовидной железы могут выделять коллоид, метастазы хорионэпителиомы могут выделять гонадотропные гормоны, как и ткань плаценты, метастазы рака, развивающегося из β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы могут выделять инсулин, вызывая синдром гипогликемии, метастазы рака паращитовидных желез могут выделять паратгормон, вызывая характерные расстройства фосфорно-кальциевого обмена в организме.

Время развития метастазов прежде всего зависит от злокачественности опухолевого процесса; чем выше злокачественность опухоли, тем короче промежуток времени между появлением первичной опухоли и развитием метастаза. Метастазы, развивающиеся через много лет после клинического излечения, свидетельствуют о том, что опухолевые клетки могут длительное время оставаться в организме в латентном состоянии. Их внезапная активация и рассеивание, вероятно, связаны с изменением местных или общих условий организма. Такое позднее образование метастазов наблюдается иногда при гормональных расстройствах или при пониженной сопротивляемости организма, например, под влиянием дополнительного заболевания или травмы.

Отдаленные метастазы возникают путем перенесения опухолевых клеток:

Лимфатическими сосудами. Лимфатическая система является наиболее частым путем переноса и развития опухолевых метастазов. После проникновения в лимфатические сосуды жизнеспособные опухолевые клетки оседают в регионарных лимфатических узлах, где становятся исходным пунктом для развития метастазов. Развитие метастазов в лимфатической системе обычно происходит по направлению тока лимфы; закупорка просвета лимфатического сосуда может привести к развитию перекрестных метастазов (метастазы на противоположной, чем первичная опухоль, стороне). Из лимфатической системы через грудной и правый лимфатический проток, впадающие непосредственно в венозную систему (шейные или подключичные вены), опухолевые клетки проникают в систему легочного кровообращения, а оттуда в артериальную систему.

Кровеносными сосудами. Инвазия в венозные сосуды окружающего их опухолевого инфильтрата является наиболее простым методом непосредственного распространения метастазов в венозной системе в обход лимфатической системы. Предрасположением к непосредственному переносу по кровеносным сосудам характеризуются прежде всего остеосаркомы, саркомы мягких тканей, а также рак почки и некоторые раки щитовидной железы. Метастазы по кровеносным сосудам могут распространяться через венозные сплетения Veatsop. Это бесклапанная венозная система внутри спинномозгового канала, которая непосредственно соединяется с венозными сплетениями брюшной полости и грудной клетки. Эта система оттока венозной крови из системы полых вен начинает действовать при увеличении внутрибрюшного или внутригрудного давления. Этот механизм способствует возникновению метастазов в костях в обход легочного кровообращения. По этому пути часто переносятся метастазы рака молочной железы и предстательной железы (74, 82, 89, 91).

Путем имплантации. Отдельные метастазы могут также развиваться в результате имплантации оторвавшихся опухолевых клеток в серозные оболочки, выстилающие полости тела. Характерными являются имплантаты, которые развиваются в брюшине при раке яичника или желудка. Имплантация может появиться идиопатически в результате отрыва активных фрагментов опухолевой ткани с поверхности опухоли, растущей в просвет полости тела. В результате развиваются опухоли, иногда способные к выделению слизи. Имплантаты могут также развиваться в результате повреждения опухоли при хирургических операциях, особенно при длительных и неосторожных манипуляциях в области опухоли. В этих случаях существуют условия для развития имплантатов в операционных рубцах, что приводит к развитию местного рецидива опухоли (73).

Опухоли имеют характер прогрессирующего заболевания. Однако скорость и интенсивность их развития, а также развития метастазов, не является постоянным и неизменяемым признаком в процессе заболевания. Экспериментальные данные и клинические наблюдения указывают, что рост и развитие опухолей подвергается многократным и различным колебаниям, независимо от предпринятого лечения. Известно явление идиопатического преходящего замедления или ускорения роста и рассеивания опухоли, или внезапного появления метастазов после многолетнего периода клинического здоровья. Клинические наблюдения свидетельствуют о том, что колебания темпа развития новообразовательного процесса могут быть связаны с гормональным состоянием и общей сопротивляемостью организма больного. Это подтверждает связь опухоли с ее хозяином и зависимость ее от факторов организма, чем опровергается традиционный механистический взгляд об автономии опухолевого роста (72, 76, 79, 81, 82, 85, 88).

Современная микроскопическая классификация новообразований базируется на сходстве опухолевой ткани с нормальными тканями. Laskowski (Польша) предложил следующую классификацию (82):

Нормальная ткань	Опухоль
I. Первичные половые клетки — гонициты:	
а) <i>seminoma (spurius) testis</i>	<i>gonioma</i> (Masson)
б) <i>disgerminoma ovarii</i>	<i>germinoma</i> (Friedman, Moore) <i>gonocytoma</i> (Teilum)
II. Ранний эмбриональный период:	
1) отсутствие дифференциации	<i>carcinoma embryonale, carcinoma germinale</i>
2) трофогенная дифференциация	<i>choriocarcinoma, mesoblastoma</i> (Teilum)
3) соматическая дифференциация	<i>embryoma, teratocarcinoma teratoma</i>
III. Связь с областью и органом:	
а) <i>nephroblastoma, tumor Wilmsi</i>	<i>folliculoma, epithelioma granulocellulare thecoma epithelialis — ameloblastoma mesenchymalis — odontoma, mixtus — epitheliomesenchymalis</i>
б) <i>hepatoblastoma</i>	
в) <i>androblastoma</i>	
г) <i>mesenchymoma feminisans</i>	
д) <i>tumor odontogenicus</i>	
IV. Эпителиальная ткань:	
1) недифференцированная и неопределенная	<i>carcinoma solidum, anaplasticum, microcellulare</i> и т.д.
2) дифференцированная в одном направлении:	
а) <i>lymphoepithelium</i>	<i>lymphoepithelioma „transitional cell carcinoma“</i>
б) переходный эпителий (<i>urothelium</i>)	<i>papilloma urotheliale, carcinoma urotheliale</i>
в) плоский эпителий	<i>papilloma planoepitheliale carcinoma planoepitheliale papilloma, adenoma carcinoma cylindroepitheliale (adenocarcinoma cylindroepitheliale)</i>
г) цилиндрический эпителий	<i>adenoma, carcinoma adenoepitheliale (adenocarcinoma)</i>
д) железистый эпителий	<i>mesothelioma solitare, mesothelioma diffusum</i>
е) <i>mesothelium</i>	
3) дифференцирующаяся мультипотентно:	
а) <i>tumor mixtus gl. salivariae — adenoma polymorphum</i>	
б) <i>tumor mucocutaneus gl. salivariae</i>	
в) <i>adenoacanthoma, adenocarcinoid</i>	
V. Соединительная ткань:	
1) недифференцированная	<i>sarcoma, anaplasticum, fusocellulare variegatocellulare, embryonale</i> и т.д.
2) дифференцированная в одном направлении:	
а) слизистая	<i>myxoma, myxosarcoma</i>
б) фиброзная	<i>fibroma, fibrosarcoma</i>
в) жировая	<i>lipoma, hibernoma, liposarcoma</i>
г) хрящевая	<i>chondroma, chondrosarcoma</i>
д) костная	<i>osteoma, osteosarcoma</i>
е) губчатокостная	<i>osteoclastoma</i>
ж) синовиальная	<i>synovioma, tenosynovioma, synoviosarcoma</i>
3) дифференцирующаяся мультипотентно:	
а) <i>mesenchymoma malignum</i>	
б) <i>tumor mixtus mesenchymalis uteri</i>	
в) <i>sarcoma botryoides</i>	

VI. Гемопоэтическая, ретикулярная и гистиоцитарная ткань:

- а) лимфатическая *lymphoma solitare, lymphoma folliculare (Brill-Symmers), lymphosarcoma, leukaemia lymphatica myelosarcoma chloroma*
- б) миелоидная *leukaemia granulocytica, myelogenes polycythaemia reticulosarcoma reticuloma plasmocellulare, myeloma sarcoma Hodgkini lymphogranuloma*
- в) ретикулярная *leukaemia monocytica, plasmocytica histiocytoma (Woringer и Kwiatkowski), xanthoma*
- г) гистиоцитарная

VII. Сосудистая ткань:

- 1) недифференцированная: *sarcoma Ewingi, endotheliale, endothelioma diffusum*
- 2) дифференцированная:
 - а) лимфатические сосуды *lymphangioma, lymphangioendothelioma, sarcoma haemangioma, haemangioendothelioma, sarcoma glomangioma, tumeur glomique (Masson)*
 - б) кровеносные сосуды *angioma sclerosans (Gross и Wolbach)*
 - в) специальные *haemangiopericytoma (Stout)*

VIII. Мышечная ткань:

- а) гладкие мышцы *leiomyoma, leiomyosarcoma, leiomyoma malignum*
- б) поперечнополосатые мышцы *rhabdomyoma, rhabdomyosarcoma*
- в) специальные *rhabdomyoma malignum myoblastoma granulocellulare (Абрикосов) myoblastoma granulocellulare malignum*

IX. Нервная и родственные ей ткани:

- 1) центральная нервная система:
 - а) медуллоэпителий *medulloepithelioma*
 - б) медуллобласт *medulloblastoma*
 - в) первичный спонгиобласт *retinoblastoma neuroepithelioma, retinocytoma*
 - г) глиальные клетки *astrocytoma (glioma) astroblastoma glioblastoma multiforme*
 - д) эпендимальные клетки *ependymoma*
 - е) олигодендроглия *oligodendroglioma*
 - ж) арахноидальные клетки *meningioma*
- 2) периферическая нервная система из нервной пластинки:
 - а) ганглионарные клетки *ganglioneuroma neuroblastoma, sympathoma*
 - б) клетки Шванна *neurinoma, neurofibroma neurofibromatosis neurinoma malignum, neurosarcoma neuronaevus melanoma juvenile melanoma malignum*
 - в) меланобласты
- 3) периферическая нервная система из плакоды:
 - а) обонятельная плакода *esthesioneurocytoma (Berger и Coutard).*
 - б) энтодермальная плакода *esthesioneuroepithelioma (Berger, Luc, Richard)*
- 4) другие производные нервного листа: *argentaffinoma. carcinoid (Masson)*
 - а) параганглии *paraganglioma non chromaffinicum*
 - б) параганглии *chemodectoma phaeochromocytoma*
 - хроматофильные *paraganglioma chromaffinicum chromaffinoma*

X. Спиная струна (хорда):

- а) остатки хорды:
 - осевые *chordoma axiale*
 - периферические *chordoma periphericum*

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ И СМЕРТНОСТЬ

Явления, наблюдаемые в эксперименте на животных, недостаточны для изучения этиологии и патогенеза новообразований, развивающихся в популяциях людей. Клинические наблюдения, охватывающие прежде всего больных, находившихся на лечении, также имеют ограниченное научное значение, так как подбор больных для стационарного лечения, извращает действительную картину заболеваемости и естественного течения заболевания. Таким образом возникла необходимость развития эпидемиологических исследований, обеспечивающих возможность изучения естественного хода развития новообразований у человека.

Эпидемиологические исследования, производимые в настоящее время во многих странах на больших группах людей, занимаются заболеваемостью и смертностью при злокачественных заболеваниях в человеческой популяции, в зависимости от пола, возраста, расы, а также от условий внешней среды.

Большинство изученных до настоящего времени эпидемиологических факторов базируется на статистическом анализе смертей от злокачественных новообразований в различных исследованных популяциях. Статистические данные указывают на постоянный и быстрый рост абсолютного числа смертей от злокачественных новообразований. Причинами этого роста являются прежде всего демографические явления (увеличение величины человеческой популяции и изменения возрастного состава, характеризующегося увеличением количества людей пожилого возраста). Прогресс онкологической диагностики в последние годы также является одним из факторов, объясняющих увеличение смертности, вызванной новообразованиями. Как нам кажется, действительный рост заболеваемости раком относительно невелик, и касается прежде всего рака легких (36, 44, 46, 47, 48, 52, 55, 58, 63, 64).

Смертность от злокачественных новообразований в большинстве стран Европы и Северной Америки в среднем равна 150—200 на 100000 человек в год. В Польше, согласно статистическим данным за 1960 год, она была относительно низкой и равнялась 115 на 100000 городского населения, что с большой долей вероятности можно отнести за счет несовершенства диагностики и регистрации новообразований (39, 59).

Эпидемиологические данные, основанные исключительно на статистике смертности, не отображают действительной динамики развития злокачественных новообразований, так как прогресс лечения этих заболеваний уменьшает летальность и искажает картину естественного развития и течения его. Поэтому эпидемиологические исследования должны прежде всего базироваться на знакомстве с истинным количеством заболеваний.

Регистрация заболеваний злокачественными новообразованиями в настоящее время производится во многих странах, давая необыкновенно ценный научный материал.

Stemmesen приводит следующие данные заболеваемости в Дании за 1957 г: заболеваемость 271,1 на 100000 населения, среди мужчин 255,5 на 100000, среди женщин — 287,9 на 100000. Эти данные почти не отличаются от данных американских авторов. Согласно Dogg предполагаемая заболеваемость злокачественными новообразованиями во всей популяции США равна 280 на 100000. Вероятно, интенсивность заболеваемости злокачественными новообразованиями во всей человеческой популяции довольно однообразна. Различия заболеваемости на материале разных авторов являются лишь кажущимися, так как зависят от различного возрастного состава анализируемых популяций. В популяциях, характеризующихся низким средним возрастом жизни, например, в Африке отмечается низкая заболеваемость опухолями. В стареющих

популяциях, в тех, где средний возраст является высоким, как например, в англосаксонских и скандинавских странах, абсолютное количество онкологических заболеваний увеличивается (37, 40, 41, 42, 44, 52, 63, 65).

Хотя средняя заболеваемость раком, при учете различия в возрастном составе, является однообразной, заболеваемость по отношению к отдельным органам оказывается различной в зависимости от ряда факторов.

Пол. Статистические данные указывают на несколько более высокую заболеваемость у женщин (41, 42, 43, 47). Это различие прежде всего зависит от высокой заболеваемости женщин раком молочной железы и половых органов. Высокая частота заболеваний этих двух локализаций приводит к большой средней заболеваемости женщин.

Раса. Отмечено, что частота развития рака в отдельных органах различна у разных расовых групп. При более же подробных эпидемиологических исследованиях оказалось, что эти различия зависят не непосредственно от расового фактора, а от различных условий среды и различных нравов, характеризующих разные этнографические группы. Исключением является рак кожи, который развивается реже в расовых группах, характеризующихся высоким содержанием пигмента в коже.

Условия среды. Эпидемиологические исследования свидетельствуют о достоверной зависимости между условиями среды и частотой заболеваемости раком печени, шейки матки, молочной железы, легких и желудка (38, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 51, 54, 55, 56, 57, 60, 61, 62, 64, 66).

Первичный рак печени составляет, согласно разным авторам, 17—35% всех заболеваний злокачественными новообразованиями среди африканских негров. У негров, живущих в США, первичный рак печени относится к редкостям, как и во всей популяции Америки. Это различие зависит, вероятно, от специфических условий среды, в которых живут африканские негры. Предполагается, что частое развитие первичного рака печени у населения Африки прежде всего зависит от недостаточного питания. Типичная африканская диета характеризуется дефицитом белка, животных жиров и витаминов комплекса В, а также избытком углеводов. Эта диета вызывает у детей острый синдром недостаточности питания, известный под названием квашиоркор, вызывающий глубокое, часто смертельное поражение печени. Предполагается, что этот синдром поражения печени, встречаемый в раннем детстве, является причиной высокой заболеваемости раком печени африканского населения. Зависимость развития рака печени от недостаточности питания подтверждают также экспериментальные данные.

Рак шейки матки составляет примерно 20% всех случаев рака у женщин. Статистические данные подтверждают зависимость между частотой рака шейки матки и интенсивностью половой жизни и числом родов. Раком шейки матки заболевают чаще женщины, которые рано вышли замуж и многорожавшие женщины. Количество родов и возраст замужества связаны с экономическими условиями: популяции с низким жизненным уровнем характеризуются высоким естественным приростом и одновременно высокой заболеваемостью раком шейки матки. Частота рака шейки матки довольно одинаковая в разных исследованных популяциях. Исключением являются еврейки с очень низкой заболеваемостью раком шейки матки. Это, возможно, связано с соблюдением религиозных предписаний, регулирующих гигиену половой жизни у женщин.

В противоположность раку шейки матки, раком молочной железы чаще заболевают женщины в популяциях, отличающихся высоким жизненным уровнем и низким естественным приростом. Раком молочной железы чаще болеют женщины с гипофункцией молочных желез, у которых не проис-

ходили интенсивные физиологические изменения, связанные с беременностью и кормлением. Средняя заболеваемость раком молочной железы, учитывая возрастные различия среди популяций, колеблется от 12 до 20% всех случаев рака у женщин. Только в Японии эта заболеваемость очень низка и равна 3,3% (61). Япония отличается высокой плодовитостью женщин, высоким естественным приростом, а также длительным грудным вскармливанием детей: в среднем японки кормят детей грудью 24 месяца. Считается, что большое количество родов, длительное кормление детей грудью являются факторами, от которых зависит низкая заболеваемость раком молочной железы.

Увеличивающаяся заболеваемость раком легких служит предметом исследований, производимых в настоящее время во всем мире. Причиной роста заболеваемости, вероятно, является бурное развитие промышленности с увеличивающимся количеством химических канцерогенных соединений в среде, непосредственно окружающей человека. В США в течение последних 40 лет смертность от рака легкого увеличилась в 35 раз у мужчин и в 7 раз у женщин (учитывая изменения, которые в тот же период времени произошли в возрастном составе американской популяции). В 1954 г смертность от рака легких составляла 10% общего количества смертей от рака во всей популяции США. Исследования английских и датских авторов подтверждают рост заболеваемости и смертности от рака легких, в основном среди мужчин и городского населения. Эпидемиологические данные свидетельствуют о зависимости заболеваемости раком легких от курения табака. Вероятность заболевания раком больше у курильщиков и увеличивается пропорционально количеству выкуриваемых папирос в сутки. В папиросном дыму обнаружено сильное канцерогенное соединение — бензопирен. Более высокая заболеваемость раком легкого у городского населения, обнаруженная в Англии и Дании, послужила поводом к исследованиям загрязнения воздуха. Установлено, что загрязнение воздуха бензопиреном в Англии более высоко в городах, чем в сельской местности.

Географические различия, климатические особенности, влияющие на образ жизни и питание, в итоге могут обусловить различную частоту заболеваний раком отдельных органов в разных странах. Предполагается, что различия в частоте заболевания раком желудка могут зависеть от разных условий питания, связанных с климатическими особенностями. Рак желудка особенно часто встречается в Исландии и Японии. В Исландии рак желудка в 50% является причиной смерти от рака у мужчин и в 38% — у женщин. Типичная пища населения Исландии содержит большое количество животного белка — баранины и копченых рыб, большое количество жиров в жареном виде и углеводов, при недостатке свежих овощей и фруктов. Этот состав пищи отличается от пищи населения Европы и США, где отмечается гораздо более низкая заболеваемость раком желудка. Однако пища населения Исландии отличается от пищи японцев, также часто болеющих раком желудка. Таким образом, различное питание полностью не объясняет должным образом различия в заболеваемости раком желудка в разных географических условиях.

Выяснение зависимости между условиями среды и частотой заболеваний раком имеет огромное научное и организационное значение. Изучение условий, увеличивающих риск развития рака, позволяет установить, что развитие опухолей зависит от комплекса различных факторов, эндогенных и экзогенных. Подробное изучение экзогенных факторов, связанных с развитием опухолевого процесса, создает перспективу снижения заболеваемости раком, что является существенной задачей современной организации борьбы с злокачественными заболеваниями.

Таблица I

Заболееваемость злокачественными новообразованиями в Дании в 1953—57 гг (43)

	Мужчины %	Женщины %
Ротовая полость и горло	3,95	1,22
Желудок	15,73	10,03
Другие опухоли желудочно-кишечного тракта	22,85	18,97
Легкое	7,21	1,04
Гортань	1,08	0,16
Другие опухоли органов дыхания	4,92	1,75
Молочная железа	0,20	19,50
Шейка матки	—	12,10
Тело матки	—	4,81
Другие опухоли половых органов у женщин	—	7,92
Мужские половые органы	11,22	—
Мочевая система	7,72	3,37
Кожа	11,28	7,35
Нервная система	2,90	2,29
Лимфатическая система	6,68	4,06
Другие локализации	4,26	5,43
Всего	100,00	100,00

ОСНОВЫ ДИАГНОСТИКИ

До настоящего времени не удалось открыть специального морфологического, клинического или химического признака, который характеризовал бы новообразовательный процесс. Опухолевая ткань обладает теми же биологическими, морфологическими и химическими свойствами, что и нормальная, она отличается от нормальной иным соотношением этих свойств. В организме также не обнаружено никаких специфических реакций, связанных с развитием опухолевого процесса. Реакции со стороны органов гемопоэза или изменения химического состава крови являются вторичными, связанными с неспецифическими осложнениями или глубокими расстройствами метаболизма в организме, вызванными истощением больного, или обширным опухолевым поражением различных тканей и органов. Поэтому онкологическая диагностика является комплексной и заключается в суммировании различных патологических явлений, наблюдаемых при новообразовательных процессах (95, 96, 99, 111, 115).

Однако не все признаки, учитываемые в процессе диагностики, имеют одинаковое значение. При современном уровне знаний основанием для онкологической диагностики является гистологическое исследование, микроскопические изменения в структуре клеток и тканей имеют решающее значение. Гистологический диагноз решает вопрос о проведении серьезного, иногда калечащего лечения, и является единственной реальной базой для оценки результатов и значения разных методов лечения, а также основанием для научного изучения клинического материала (93, 95, 96, 109, 111, 124).

Микроскопическому исследованию, которое является основным, но не единственным элементом онкологической диагностики, всегда должно предшествовать подробное клиническое исследование с целью установления локализации и распространенности патологического процесса, требующего гистологического исследования.

После установления микроскопического диагноза в каждом случае следует оценить биологические признаки опухолевого процесса и прежде всего его

злокачественность и чувствительность к ионизирующему излучению, степень клинического развития опухоли и общее состояние больного. Подробное изучение этих всех диагностических элементов позволяет в каждом отдельном случае выбрать соответствующую методику лечения.

КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Клинические симптомы в периоде явного клинического развития опухоли можно разделить на две основные группы:

А. Симптомы, связанные с местным ростом первичной опухоли или метастазов ее.

В. Общие симптомы.

Местные симптомы. Новообразование, растущее в виде опухоли или инфильтрата, вызывает расстройство функции органа, в котором оно развивается, функции окружающих органов или тканей, которые оно прорастает, а также функции отдаленных органов, где образуются метастазы (по лимфатическим или кровеносным путям). Интенсивность клинических симптомов зависит от:

- а) степени клинического развития опухоли;
- б) скорости развития опухоли;
- в) характера ткани или органа, в котором опухоль развивается.

Интенсивность симптомов прежде всего зависит от степени клинического развития опухоли. В начальном периоде небольшие изменения микроскопического строения не нарушают функцию органа, вызывая лишь малозаметные и нехарактерные расстройства, к которым и сам больной и врач относятся легкомысленно. Правильный диагноз в этом раннем периоде клинического развития новообразования имеет решающее значение для прогноза и результатов лечения, а это требует от врача большой онкологической настороженности. Легче всего поставить во время диагноз, если опухоль развивается в местах, доступных непосредственному исследованию осмотром или ощупыванием. Это прежде всего опухоли кожи, губы, ротовой полости, горла и гортани, влагалища, шейки матки, прямой кишки, мягкой ткани, молочной железы, щитовидной железы, периферических лимфатических узлов. Тщательное исследование этих областей является обязательным элементом каждого врачебного осмотра, так как создает наиболее реальную возможность раннего обнаружения опухоли. Гораздо труднее выявить ранний период развития опухоли, локализующейся в брюшной полости или в грудной клетке. Лишь более широкое введение в практику диагностической лапаротомии и торакотомии создает реальные возможности раннего диагноза опухоли этой локализации.

Время развития опухоли. Продолжительность существования симптомов является существенным элементом онкологической диагностики, отображающим динамику процесса. Длительность периода обычно свидетельствует о медленном росте и меньшей злокачественности новообразования. Кратковременное наличие симптомов при клинически развитой опухоли свидетельствует о бурной динамике процесса и большей злокачественности новообразования. Функция органа, в котором развивается медленно растущая опухоль, приспособляется к изменившимся анатомическим условиям. В этих случаях симптомы развития опухоли нарастают медленно и постепенно, в противоположность бурным клиническим симптомам, которые сопутствуют быстрому развитию опухоли или инфильтрата.

Локализация опухоли. Новообразование, развивающееся в жизненно важном органе или ткани, раньше вызывает бурные клинические симптомы, чем опухоль, растущая в менее важном для жизни больном органе. Например, плоскоклеточный рак гортани относительно рано вызывает серьезные расстройства речи и тяжелую одышку, в противоположность плоскоклеточному раку слизистой оболочки Гайморовой полости, который в течение длительного периода развивается латентно и лишь постепенно вызывает клинические симптомы.

Общие симптомы. Общие симптомы опухолевого процесса зависят прежде всего от:

- 1) выделительной функции опухоли;
- 2) степени развития опухоли.

Общие симптомы, связанные с выделительной функцией опухоли. Опухоли сохраняют морфологическое сходство и функциональные свойства тканей, из которых они развиваются. Новообразования, развивающиеся из гормонально активного эпителия желез внутренней секреции, могут иногда обладать выделительной функцией, которой в физиологических условиях характеризуется материнская ткань. Выделительная способность характеризует прежде всего аденомы — зрелые опухоли, сходные с нормальной тканью. Эти опухоли вызывают характерные симптомы гормональной гиперфункции.

Гормонально активные опухоли можно разделить на следующие группы:

Опухоли, выделяющие стероидные гормоны. Стероидные гормоны являются углеводами, которые химически характеризуются кольцом циклопентанфенантрена, и по своему строению сходны с холестерином. В физиологических условиях выделяют следующие стероидные гормоны (118):

Эстрогены:

у женщин: яичник (клетки зернистого слоя и внутренней оболочки Граафовых пузырьков, желтое тело), плацента, кора надпочечников;

у мужчин: яичко (Сертолиевы клетки семенных канальцев), кора надпочечников.

Андрогены:

у женщин: яичник, кора надпочечников;

у мужчин: яичко (интерстициальные клетки Лейдига), кора надпочечников.

Прогестерон:

у женщин: яичник (желтое тело), кора надпочечников.

Кортикоиды:

У женщин и мужчин: кора надпочечников.

Стероидные гормоны выделяются яичниками, яичками и корой надпочечников, под влиянием соответствующих тропных гормонов передней доли гипофиза. Взаимодействие стероидных и тропных гормонов регулирует гормональное равновесие организма. Стероидные гормоны инактивируются прежде всего в печени, а затем выделяются с мочой.

В патологических условиях источником стероидных гормонов являются зрелые опухоли яичника, яичка или коры надпочечников, эпителий которых выделяет их. Развитие этих опухолей приводит к избыточному количеству соответственного гормона в организме, в итоге — появляются различные симптомокомплексы гормональной гиперфункции (гиперэстрогенизм, гиперандрогенизм, синдром Кушинга).

Опухоли, выделяющие адренадин. Мозговой слой надпочечников в физиологических условиях выделяет адренадин и норадренадин. Адренадин выделяется хромофильными клетками мозгового слоя, клетками, рассеянными в симпатических нервных сплетениях. Опухоли, развивающиеся из хромофильных клеток и сохраняющие способность выделять адренадин, называются феохромоцитомами. Это редкие опухоли, характеризующиеся приступообразным комплексом симптомов, связанных с внезапным выделением в кровяное русло больших количеств адренадина (101, 103, 118).

Опухоли, выделяющие гормоны передней доли гипофиза. В железистой ткани передней доли гипофиза имеются три вида клеток: ацидофильные, базофильные и нейтрофильные. Физиологически активными являются зернистые ацидофильные и базофильные клетки, выделяющие гормоны. Неактивные нейтрофильные клетки, вероятно, являются резервными, способными развиваться в оба типа секреторных клеток.

В физиологических условиях секреторные клетки передней доли гипофиза выделяют тропные гормоны и гормон роста (101, 118).

Клетки:	Выделяют:
Базофильные	Тиреотропный гормон — TSH Адренокортикотропный гормон — ACTH Фолликулостимулирующий гормон — FSH Лютеинизирующий гормон — LH
Ацидофильные	Гормон роста (соматотропин) — STH Лютеотропный гормон (пролактин) — LTH

Тропные гормоны являются белковыми соединениями. Каждый из перечисленных гормонов стимулирует выделение гормонов в зависящем от него органе. Гормон же, выделяемый этим органом, тормозит выделение тропного гормона. В результате этого взаимодействия устанавливается физиологическое равновесие между соответствующим тропным гормоном и связанным с ним органом. Удаление соответствующего органа (например, кастрация, тиреоидэктомия, адреналэктомия) вызывает усиленное выделение соответствующего тропного гормона. Избыточное выделение гормонов в органах тормозит выделение тропных гормонов гипофизом.

Гормон роста, соматотропин, выделяемый ацидофильными клетками передней доли гипофиза, также является белковым соединением, которое в физиологических условиях действует на рост всего организма и стимулирует рост эпифизарных хрящей длинных костей. Параллельно этому действию гормон роста обладает анаболическим действием.

При патологических условиях симптомы гиперфункции ацидофильных клеток с последующим избыточным выделением гормона роста имеют место при развитии ацидофильных аденом гипофиза. Симптомы гиперфункции гормона роста зависят от возраста больного. У людей перед окостенением зон роста доминируют симптомы гигантизма. В более старшем возрасте характерным клиническим симптомом аденомы является акромегалия. Кроме расстройств роста, выделение избыточного количества соматотропина может также вызвать расстройства метаболизма белков и углеводов.

Аденомы, развивающиеся из базофильных клеток передней доли гипофиза, характеризуются усиленным выделением адренокортикотропного гормона, который стимулирует секреторную функцию коры надпочечников и может привести к развитию синдрома Кушинга.

Опухоли, выделяющие паратгормон. В физиологических условиях гормон, выделяемый парацитовидными железами, регулирует кальцевый и фосфорный обмен в организме. Аденомы парацитовидных желез, облада-

ющие выделительной способностью, вызывают симптомы гиперсекреции паратгормона и расстройства минерального обмена в организме, болезнь Реклингаузена (*ostitis fibrosa cystica generalisata*). Паратгормон уменьшает реабсорбцию фосфора в почечных канальцах, что приводит к снижению содержания неорганического фосфора в крови с одновременным увеличением содержания его в моче. Ввиду того, что организм старается удержать постоянную концентрацию ионов кальция и фосфора в крови, снижение концентрации фосфора вызывает мобилизацию неорганических фосфатов кальция из костей, в результате чего повышается концентрация ионов кальция в крови. Следствием этих расстройств являются распространенные изменения костей, которые на рентгенограммах имеют множественные кисты, создавая картину генерализованного фиброзного остита. Изменениям в костях обычно сопутствует повышение уровня щелочной фосфатазы в крови.

Симптомы гормональной гиперфункции могут развиваться в случае токсических аденом щитовидной железы или в редких случаях, аденом, развивающихся из β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. Аденомы поджелудочной железы, выделяющие гормон (*insulinoma, nesidioblastoma*) характеризуются симптомами гиперинсулинизма.

Некоторые опухоли яичка и яичника, развивающиеся из эмбриональной ткани и дифференцирующиеся в трофобластические ткани, могут как плаценты выделять гонадотропины. У мужчин злокачественные опухоли яичка, гистологическое строение которых соответствует хорионэпителиоме, выделяют гонадотропины, в результате чего появляются симптомы гинекомастии.

Характерной выделительной функцией отличаются некоторые карциномиды, т.е. опухоли, развивающихся из аргентофильных клеток слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта (клетки Кульчицкого). В нормальных условиях эти клетки продуцируют серотонин. Физиологическая роль серотонина окончательно не выяснена. Он вызывает сокращение гладких мышц, особенно мышечных элементов стенок сосудов. Развитие карциномидов приводит к избыточному выделению серотонина, в результате чего развивается характерный симптомокомплекс — синдром карцинома (carcinoid syndrom), или синдром Björk. Этот синдром прежде всего имеет место у больных с метастазами карцинома, т.е. у больных с большой массой функционально активной опухоли. Доминирующими симптомами синдрома Björk являются сосудодвигательные симптомы, а также симптомы со стороны сердца, характерные для сужения правого венозного отверстия, что приводит к правожелудочковой недостаточности. Иногда имеются также симптомы со стороны легких, напоминающие бронхиальную астму, и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта в виде поносов и болезненных тенезмов (123).

Общие симптомы, связанные с далеко зашедшим новообразовательным процессом. Прогрессирующий опухолевый процесс вызывает в организме больного ряд неспецифических реакций и общих симптомов, которые иногда преобладают в клинической картине, маскируя развитие опухоли.

Воспалительные процессы с повышением температуры, которая иногда носит септический характер, являются частым осложнением развитого опухолевого процесса. Это осложнение имеет место при изъязвлении и распаде опухолей, очень часто при запущенном раке бронхов и матки, а также при опухолях костей и мягких тканей. Воспалительные реакции могут также иметь место при быстро растущих опухолях, при которых в результате расстройства кровообращения возникают кровоизлияния и обширные очаги некроза. Продукты распада, всасываемые из некротических очагов, могут служить при-

чиной воспалительных и температурных реакций. Температурная реакция иногда характеризует диссеминацию опухолевого процесса. Особенно часто повышение температуры сопутствует диссеминации лимфогрануломатоза, чаще всего в лимфатических узлы брюшной полости.

Симптомы поражения гемопоэтической функции костного мозга с анемией, лейкопенией и тромбоцитопенией могут иметь место при рассеянных метастазах в костях. В этих случаях переливание крови лишь кратковременно компенсирует расстройства гемопоэза, связанные с разрушением костного мозга в результате разрастания опухолевой ткани. Распространенные метастазы в костях могут привести к глубоким расстройствам минерального обмена, которые иногда проявляются повышением концентрации кальция в крови и увеличением выделения кальция с мочой.

Все перечисленные общие явления развиваются в периоде значительного распространения опухолевого процесса и не имеют практического значения для ранней диагностики. Исключением являются симптомы, развивающиеся при гормонально активных новообразованиях, которые обычно появляются в раннем периоде их развития.

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

В постановке гистологического диагноза принимает участие патологоанатом и клиницист. Ответственность патологоанатома заключается в умении установить и интерпретировать гистологические особенности ткани, ответственность клинициста заключается в умении взять соответствующий материал для исследования, т.е. такой материал, в который включены морфологические признаки, существенные для диагноза.

Способ взятия материала для гистологического исследования зависит от клинических условий и прежде всего от локализации и макроскопических свойств исследуемого патологического очага.

Изъязвленный очаг, локализующийся в области, доступной непосредственному или посредственному, т.е. эндоскопическому исследованию. Это патологические очаги на коже, слизистой оболочке ротовой полости, горла, гортани, пищевода, влагалища, шейки матки, заднего прохода. В этих случаях материал для гистологического исследования берут при помощи хирургического ножа или специального инструмента. Считается, что при изъязвленных очагах, обычно осложненных воспалительным процессом, дополнительная травма, связанная со взятием материала, не имеет решающего значения для дальнейшего развития опухоли и прогноза.

Неизъязвленные очаги, развивающиеся в области, доступной исследованию. Это прежде всего опухоли молочной железы, щитовидной железы, мягких тканей, костей. Взятие материала из неизъязвленных опухолей всегда связано с опасностью развития местных воспалительных осложнений, ухудшающих прогноз. Поэтому в этих случаях применяется менее травматическая аспирационная биопсия, названная Laskowski олигобиопсией (112, 122). Олигобиопсия заключается во взятии тканевого материала проколом толстой иглой, насаженной на 20,0 мл шприц; материал аспирируется путем создания в шприце отрицательного давления при одновременном извлечении иглы. Если, однако, материала, взятого таким путем, оказывается недостаточно для постановки диагноза, что имеет место особенно при костных опухолях, возникает необходимость в производстве биопсии, несмотря на все отрицательные стороны ее. Биопсию следует производить в стационарных условиях, чем уменьшается риск воспалительных осложнений и диссеминации

опухоли, а также обеспечивается возможность лечения непосредственно после установления диагноза.

Опухоли, разрастающиеся в области поверхностных лимфатических узлов. Увеличение лимфатических узлов может являться симптомом развития системных новообразований таких, как лимфогрануломатоз, ретикулосаркома, лимфосаркома, лейкоз или метастазов. Если путем пункции гистологический материал получить невозможно, следует удалить целиком один наиболее измененный узел с последующим гистологическим исследованием.

Опухоли, локализующиеся в брюшной полости или в грудной клетке. Иногда для установления диагноза необходима диагностическая лапаротомия или торакотомия, при которых можно взять материал для гистологического исследования. О методе взятия материала для исследования в этих случаях решает оперирующий хирург.

Материал, взятый для исследования путем пункции или биопсии, следует соответствующим образом фиксировать. Клиницист отвечает за правильное написание направления на гистологическое исследование, которое всегда следует послать вместе со взятым материалом. Направление должно содержать следующие данные: имя, фамилию, возраст больного, дату взятия материала, вид и точную локализацию места, откуда взят материал, фамилию врача, взявшего материал, клинический диагноз, который должен быть дополнен существенными для диагноза клиническими данными.

Неотложное исследование во время операции производится исключительно в тех случаях, при которых объем хирургического вмешательства зависит от гистологического диагноза. Это случаи, при которых патологоанатом должен немедленно решить, имеет ли данный патологический процесс злокачественный характер. Решение этого вопроса во время операции может изменить тактику хирургического вмешательства. В лечебных учреждениях, не располагающих возможностью такого исследования, обычно производят две операции: диагностическую с взятием материала для гистологического исследования, а затем, через некоторое время — операцию для удаления новообразования, основанную на окончательном гистологическом диагнозе. Такая двухэтапная операция имеет свои отрицательные стороны: она удлиняет время лечения, увеличивает возможность осложнений (воспалительный процесс) и диссеминации, а также сильно отягощает психику больного.

Интерпретация микроскопических изменений на замороженном препарате является более трудной, чем на препаратах, фиксированных в парафине. Имея в виду эти трудности и огромную ответственность за диагноз, часто решающий вопрос о немедленной операции, патологоанатом должен всегда перед операцией исследовать больного и подробно ознакомиться со всеми клиническими данными. Во всех случаях исследования во время операции в дальнейшем производится обычное исследование того же материала в парафиновых срезах, что дает возможность более подробного изучения микроскопических изменений. Такое исследование позволяет проверить предварительный диагноз.

Метод экстренного исследования нашел широкое применение в хирургии опухолей молочной железы, мягких тканей, щитовидной железы, легких, желудочно-кишечного тракта, лимфатических узлов и некоторых опухолей кожи. Значение этого метода зависит от опыта патологоанатома и от характера присланного для исследования материала. Asketman на материале, охватывающем 1269 случаев экстренного исследования разных опухолей, в 4 случаях (0,3%) получил ошибочный положительный результат, а в 22 случаях (1,7%) — ошибочный отрицательный. На материале Института онкологии

в Кракове, охватывающем 530 опухолей молочной железы, Urban получила 96,23% правильных диагнозов, подтвержденных впоследствии исследованием парафиновых срезов. В 20 случаях (3,74% всего материала) исследование во время операции оказалось недостаточным для установления окончательного диагноза. В тех случаях, когда диагноз не может быть окончательно решен экстренным исследованием, хирургическое вмешательство ограничивается удалением местного очага, а дальнейшее лечение зависит от результата гистологического исследования материала, фиксированного в парафине (93, 94, 95, 107, 112, 114, 127).

Цитологическое исследование заключается в микроскопическом исследовании клеток, смываемых с поверхности патологического очага. Цитологический диагноз имеет гораздо меньшее значение, чем гистологический, так как базируется исключительно на изучении клеточной структуры, тогда как гистологический анализ дает возможность оценить взаимоотношение клеток и структуру исследуемой ткани.

Методика цитологического анализа может быть прямой и косвенной. Косвенная методика нашла применение в тех случаях, когда по техническим причинам нельзя сделать биопсию, но можно взять отделяемое, в котором можно ожидать наличия смываемых опухолевых клеток. Примером может служить цитологическое исследование мокроты больного, у которого клинические и рентгенологические данные заставляют подозревать рак легкого, произвести же биопсию через бронхоскоп невозможно. Таким же является цитологическое исследование экссудатов брюшной и плевральной полости при неясной этиологии их. Положительное цитологическое исследование может подтвердить целесообразность диагностической торакотомии.

Непосредственное цитологическое исследование заключается в микроскопическом анализе мазка, взятого с поверхности патологического очага. Этот способ цитологического исследования нашел применение прежде всего в гинекологии, при профилактических осмотрах, связанных с мероприятиями по ранней диагностике рака шейки матки. В этих случаях цитологическое исследование позволяет отобрать тех больных, которые нуждаются в гистологическом исследовании и которое невозможно произвести в массовом масштабе из-за технических и организационных трудностей. Цитологическое исследование имеет в онкологической диагностике вспомогательное значение, как методика подтверждения диагноза. Оно не может заменить гистологического исследования, которое имеет решающее значение в постановке диагноза и решении вопроса о лечении (99, 105, 117, 124, 125, 126).

ЗЛОКАЧЕСТВЕННОСТЬ

Общей чертой всех новообразований является разрастание патологической ткани, характеризующейся различными биологическими свойствами, которая вредным образом влияет на организм больного, вызывая в организме его местные и общие реакции. В результате развивается цепь динамических клинических изменений, угрожающих жизни больного. Опасность, которую каждая опухоль представляет для жизни больного, означает ее злокачественность. В этом значении злокачественность является равнодействующей разных факторов, к которым прежде всего следует отнести:

Биологический характер опухолевой ткани. Его можно оценить на основании морфологических свойств, определяющих видовую принадлежность опухоли, а также дифференциации и зрелости ее. Зависимость злокачественности новообразований от видовой принадлежности является общезве-

ственным клинически подтвержденным явлением. Известно, что опухоль, развивающаяся из пигментобразующей (меланома) или лимфатической ткани (лимфосаркома; ретикулосаркома) характеризуются исключительно злокачественным клиническим течением в противоположность раку кожи, который развивается относительно медленно, поздно дает метастазы, прогноз при котором неплохой. Однако, несмотря на принадлежность к одному и тому же виду, новообразования могут характеризоваться различной клинической злокачественностью, зависящей от степени их дифференциации и зрелости.

В каждой опухоли имеют место расстройства клеточного строения, патологическое деление клеток и расстройства дифференциации и созревания. Различная интенсивность этих расстройств является морфологическим выражением различной злокачественности новообразований. Опухоли, отличающиеся большой злокачественностью, обладают большой активностью деления и глубокими расстройствами дифференциации и созревания. Незрелая опухолевая ткань теряет способность к образованию правильных структур, напоминающих какую бы то ни было нормальную ткань, обладает склонностью к инфильтрации окружающих тканей (мелкими очагами, отдельными клетками) и к прониканию в мелкие кровеносные и лимфатические сосуды. В этих условиях стирается граница между опухолью и окружающей тканью, микроскопические границы опухолевой ткани выходят далеко за пределы макроскопической опухоли или инфильтрата. Опухоли этого вида обычно отличаются большой клинической злокачественностью, которая проявляется быстрым прогрессом заболевания и ранним развитием отдаленных метастазов. Зато опухоли с высокой степенью дифференциации и зрелости, то есть опухоли, морфологически близкие к нормальным тканям, как правило, отличаются меньшей злокачественностью: растут медленнее и позже дают метастазы.

Характер области развития опухоли. Злокачественность новообразования колеблется под влиянием местным условий, связанных с областью расположения его. Обилие кровеносных и лимфатических сосудов способствует более раннему развитию метастазов, другими словами, увеличивает злокачественность новообразования. Классическим примером этой зависимости является рак языка, который в силу обилия лимфатических сосудов дает ранние метастазы в глубокие шейные лимфатические узлы, в противоположность раку нижней губы, который, несмотря на сходные с первым морфологические черты, поздно дает метастазы, т.е. характеризуется гораздо меньшей клинической злокачественностью. Опухоли, развивающиеся в местах, подвергающихся частым травмам и воспалительным процессам, как например, опухоли ротовой полости, характеризуются более злокачественным течением, чем опухоли с теми же биологическими свойствами, которые развиваются в области, менее подверженной дополнительным травмам. Опухоль, развивающаяся в жизненно важных тканях или органах, является более опасной для больного (более клинически злокачественной), чем опухоли с теми же биологическими свойствами, развивающиеся в жизненно менее важной области. Например, лимфогрануломатоз, развивающийся в области поверхностных лимфатических узлов, клинически является менее злокачественным (менее угрожающим жизни больного), чем лимфогрануломатоз, развивающийся в средостении. Плоскоклеточный рак кожи менее опасен для жизни больного, чем плоскоклеточный рак гортани, несмотря на то, что обе эти опухоли относятся к одному и тому же морфологическому виду.

Особенности пораженного организма. Экспериментальные данные и клинические наблюдения опровергли классический взгляд на автономность злокачественного роста. В настоящее время известно, что опухоль, как каждая другая ткань, обладает способностью реагировать на различные раздражения

организма. Расстройства обмена, сопротивляемости организма, расстройства гормональной системы, имеющие место в организме носителя, могут влиять на течение новообразовательного процесса, уменьшая или увеличивая его злокачественность. При некоторых злокачественных новообразованиях, как например, раке молочной железы, клиническая злокачественность резко усиливается под влиянием гормональных расстройств, связанных с беременностью и периодом кормления. Миомы матки подвергаются инволюции после наступления менопаузы. Меланомы, развивающиеся у детей в незлокачественной форме, после наступления полового созревания проявляют признаки злокачественности, морфологической и клинической. Неоднократно отмечено, что расстройство сопротивляемости организма может изменить динамику развития опухоли и клиническую злокачественность ее. Экспериментальные данные свидетельствуют, например, о том, что дополнительная операционная травма, не связанная с опухолевым процессом, может стимулировать развитие последнего (98, 100, 102, 111).

Как вытекает из вышесказанного, злокачественность новообразования является понятием комплексным. Оценка злокачественности основана на микроскопических признаках строения опухоли, которые дает гистологический анализ, а также на клинических признаках. Умение оценить все признаки злокачественности, морфологические и клинические, является обязанностью каждого врача, который принимается за ответственную задачу постановки диагноза и лечения опухоли.

ЛУЧЕВАЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

Установление чувствительности исследуемой опухоли к рентгеновым лучам является диагностически важным обстоятельством, нередко решающим вопрос о выборе метода лечения. Чувствительность (способность реагировать на ионизирующее излучение) является свойством каждой живой ткани. Однако степень этого эффекта колеблется в очень широких границах, в зависимости от ряда свойств, характеризующих опухолевую ткань и ее носителя. Возможность использования этой способности для терапевтических целей зависит от различия в чувствительности к ионизирующему излучению опухолевой ткани и окружающих ее здоровых тканей.

Механизм изменений, происходящих в облучаемой ткани, очень сложен. В результате физических процессов, наступающих во время поглощения энергии тканями, развивается цепь химических и морфологических изменений, которые в итоге приводят к расстройствам, наблюдаемым в клинике.

Ионизация и возбуждение атомов живой материи являются основными звеньями изменений, которые приводят к биологическому эффекту облучения. Каким образом ионизация нарушает нормальное течение биологических процессов? Имеются две теории, объясняющие это явление: теория непосредственного повреждения (теория „попадания в цель“ (target theory)) и теория косвенного (радиохимического) повреждения.

Независимо от механизма повреждения, вызванного ионизацией, облучение вызывает прежде всего расстройства обмена нуклеиновых кислот, связанных с основной жизненной функцией клетки (деление). Экспериментальные данные свидетельствуют о различной рентгеночувствительности клетки в разные периоды деления ее. Экспериментально доказано, что наибольшая чувствительность имеет место в конечном периоде интерфазы и в начале профазы. Расстройства, происходящие в процессе клеточного деления, могут быть стойкими или обратимыми, в зависимости от интенсивности облучения. Обрати-

мые расстройства приводят к преходящей задержке митоза, стойкие вызывают распад хромосом и гибель клетки. Торможение митоза и гибель клетки являются окончательным эффектом биологических изменений, происходящих в облученных тканях. Процесс повреждения тканей протекает одинаково в здоровых тканях и опухолевых. Различие в интенсивности повреждения тканей зависит от различной лучевой чувствительности тканей.

Чувствительность тканей Δ : является постоянным признаком, она зависит от ряда факторов, характеризующих облучаемую ткань и ее носителя. Сюда относятся:

Видовая принадлежность носителя. Смертельная доза LD 50% (доза, убивающая 50% всех облученных особей), колеблется в широких пределах в зависимости от вида: для человека она равна 500 г, для кролика — 800 г, для дрожжей — 30000 г, для некоторых бактерий доходит до 150000 г (97).

Тканевая принадлежность. Отмечается различная чувствительность различных тканей у представителей одного и того же вида. У человека наиболее высокой чувствительностью отличается лимфатическая ткань в лимфатических узлах, в вальдейеровом кольце, в пейеровых бляшках и вилочковой железе, костный мозг, половой эпителий гонад, регенерационные клетки кишечного эпителия в либеркюновыx криптах. Минимальной чувствительностью обладают нервная ткань и опорные ткани. Промежуточное место занимает плоский эпителий, покрывающий кожу и слизистые оболочки (108, 110, 119).

Дифференциация и зрелость. Различие в чувствительности одних и тех же тканей у представителей одного и того же вида зависит от степени их дифференциации и зрелости. В общем можно сказать, что чувствительность является тем большей, чем выше активность клеточного деления ткани и чем ниже ее дифференциация (морфологическая и функциональная). Эта зависимость имеет решающее значение для чувствительности опухолевой ткани, так как каждая опухолевая ткань является менее зрелой и биологически более активной, чем нормальная (исходная ткань, из которой развилась опухоль). Шкала чувствительности опухолей параллельна чувствительности нормальных тканей (108, 110). Наибольшей чувствительностью отличаются новообразования, происходящие из лимфатической и гемопоэтической ткани (лимфосаркома, лейкозы), из половых клеток (фолликулома, семинома). Наиболее низкой чувствительностью отличаются опухоли, происходящие из нервной ткани (нейросаркома) и опорных тканей (фибросаркома, остеосаркома). Промежуточное место в этой шкале занимают плоскоэпителиальные раки кожи и слизистых оболочек.

Концентрация кислорода. Чувствительность зависит от концентрации кислорода в ткани во время облучения. Увеличение концентрации кислорода в облучаемой области увеличивает интенсивность радиохимических явлений, связанных с радиолизом воды, который косвенно приводит к повреждению клеток. Изменения концентрации кислорода перед или после облучения не играют роли в течении радиобиологических реакций. В клинических условиях снабжение опухоли кислородом зависит от кровоснабжения опухоли и ее ложа, а также от общего состояния больного. В опухолях нередко наступают расстройства кровообращения, связанные с давлением опухоли на собственные сосуды. В результате этих расстройств образуются участки аноксии, уменьшающие чувствительность опухолевой ткани к облучению. Воспалительные процессы, вызывающие застойные явления в капиллярных сосудах, также уменьшают снабжение ткани кислородом, а тем самым — чувствительность опухоли. Наконец, можно предположить, что плохое общее состояние боль-

ного с сопутствующей анемией ухудшает условия снабжения опухоли кислородом, одновременно уменьшая чувствительность ее (97, 110, 113, 116, 119). Разница в снабжении кислородом отдельных частей опухоли или инфильтрата может являться причиной их неодинаковой реакции на облучение. Фрагменты опухолевой ткани, находящиеся в области аноксии и обладающие меньшей чувствительностью, могут сохранить свою активность и впоследствии послужить исходным пунктом для развития рецидива после лучевой терапии.

ОЦЕНКА СТЕПЕНИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЗАПУЩЕННОСТИ ОПУХОЛИ

Оценка степени клинической запущенности опухоли имеет решающее значение для выбора метода лечения и для прогноза. Степень развития опухоли всегда следует оценить перед началом лечения, пользуясь результатом клинического исследования больного и простыми вспомогательными анализами, доступными в повседневной врачебной практике (например, рентгенологическое исследование грудной клетки или костей).

Степень клинического развития болезни оценивают на основании тех признаков, которые отображают анатомические границы опухоли и которые имеют значение для прогноза. Поэтому следует выявить степень распространения опухоли, пораженность регионарных лимфатических узлов, наличие или отсутствие метастазов.

Комитет, организованный Международным противораковым объединением, занимается разработкой однородных принципов клинического сравнения злокачественных новообразований и результатов лечения, приводимых разными авторами. Согласно этим принципам, оценка клинического развития опухоли основывается на свойствах первичной опухоли, регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов, что выражается символами T, N, M. Символ T (*tumor*) означает местное распространение первичной опухоли. Арабские цифры 1, 2, 3, 4 при символе T обозначают различные степени распространения опухоли на основании величины опухоли и ее отношения к окружающим тканям. Символ N (*node*) характеризует состояние регионарных лимфатических узлов. Цифры 0, 1, 2 при символе N означают характер узлов. Лимфатические узлы оцениваются исключительно на основании клинического исследования. Гистологическая оценка лимфатических узлов, произведенная на основании микроскопического исследования операционного материала, не может изменить клинической классификации, но является ее ценным дополнением. Символ M означает наличие отдаленных метастазов, установленное исключительно путем клинического или рентгенологического исследования; отдаленные метастазы, обнаруженные во время хирургической операции, не изменяют первичной классификации.

Соответственная группировка символов означает распространение опухоли в исходном органе и в регионарных лимфатических узлах, а также в отдаленных органах и является основанием для определения степени клинического развития опухоли.

I степень определяет ранний период клинического развития заболевания. Опухоль не выходит за пределы исходной ткани, из которой она развивается, метастазы в регионарных лимфатических узлах и отдаленных органах отсутствуют. Прогноз в этом раннем периоде клинического развития опухоли является наилучшим.

II и III степени представляют дальнейшие этапы клинического развития новообразования, характеризующиеся нарастающими симптомами местного

развития первичной опухоли и метастазов в регионарных лимфатических узлах.

IV степень определяет поздний период клинического развития опухоли, характеризующийся наличием отдаленных метастазов, независимо от степени местного развития опухоли. Прогноз при новообразованиях IV степени всегда плохой.

Прогноз ухудшается параллельно степени клинического развития — от I до IV степени.

Клиническая классификация не определяет истинной степени развития опухолевого процесса, так как не учитывает микроскопического распространения, неуловимого при клиническом исследовании. Поэтому клиническая классификация страдает довольно большой неточностью. Клинические симптомы, оцениваемые как симптомы развития опухоли, могут привести к постановке диагноза опухоли там, где ее нет. Это прежде всего касается диагностики метастазов в лимфатических узлах, изменения которых часто связаны с реактивными изменениями в результате воспалительных процессов, осложняющих развитие опухоли. Однако, чаще оценка клинического развития опухоли страдает в том отношении, что ставится отрицательный диагноз в тех случаях, когда злокачественное новообразование имеет место, клиническим исследованием оно не обнаружено, равно как и метастазы опухоли в отдаленные органы. Это ошибка. Несмотря на все недостатки, клиническая классификация злокачественных новообразований является существенным элементом современной диагностики в онкологии, так как служит основанием для выбора тактики лечения и установления прогноза.

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ

Для эффективного лечения злокачественных новообразований необходимо в каждом случае определить тактику лечения и выбрать соответствующую методику его. Тактика лечения, которая зависит прежде всего от степени клинического развития опухоли, включает 3 метода: радикальное, паллиативное и симптоматическое лечение.

Радикальное лечение применяют в тех случаях, когда можно предположить, что в результате его наступит стойкое излечение. Поэтому радикальному лечению подлежат больные без метастазов, у которых имеются реальные шансы радикального хирургического удаления или радикального разрушения лучами опухолевой ткани. Радикальное лечение всегда является очень серьезным, иногда калечащим, создающим возможности осложнений, однако оправданных возможностью стойкого излечения. К методам радикального лечения относятся хирургические операции или облучение, отдельно или в сочетании друг с другом.

Паллиативное лечение применяют в тех случаях, когда прежде всего благодаря клинической запущенности или выраженной злокачественности нет шансов на стойкое излечение; имеется возможность временно, иногда, правда, на много лет, затормозить прогрессирование опухолевого процесса и продлить жизнь больного. Паллиативное лечение, которое не дает шансов на излечение, не должно вести к серьезным осложнениям. К паллиативным методам лечения относится лучевая терапия, гормональное лечение и химиотерапия, в некоторых случаях — и хирургическое лечение.

Симптоматическое лечение, в противоположность радикальному и паллиативному, не влияет на течение опухолевого процесса; оно смягчает тяго-

стные симптомы заболевания. Применяется у больных с крайне запущенными опухолями, при тяжелом общем состоянии, у которых операционное лечение, облучение и гормональное лечение не только не дают шансов даже на временное улучшение, а являются рискованными ввиду возможности новых осложнений. Симптоматическое лечение заключается прежде всего в применении анальгезирующих и противовоспалительных средств. Нарастающую общую слабость можно временно компенсировать при помощи соответствующей высококалорийной диеты и переливаний крови.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Основным условием целесообразного и эффективного оперативного лечения является удаление опухоли целиком в границах здоровых тканей. Кроме гистологической радикальности, хирургическое лечение новообразований должно обеспечивать также клеточную асептику: оно должно быть произведено таким образом, чтобы предотвратить имплантацию частичек опухоли в оперированной области и рассеивание опухолевых клеток в кровеносные и лимфатические сосуды. При операции по поводу злокачественного новообразования ткани следует максимально щадить, как можно меньше травмировать, оперировать следует очень осторожно. Опухоль должна быть удалена полностью вместе с окружающей ее сумкой. Удаление опухоли фрагментами всегда создает серьезную опасность рассеивания процесса и уменьшает эффективность лечения. Идеальным является удаление первичной опухоли с лимфатическими сосудами и узлами в одном блоке. Классическим примером такой операции является операция по поводу рака молочной железы, произведенная по методу Halstedt, или операция по поводу злокачественной опухоли околоушной слюнной железы с одновременным удалением глубоких узлов и сосудов шеи по способу Crile. Однако такой метод производства операции зависит от локализации первичного очага и технически не всегда возможен.

Хирургические операции при радикальном лечении производятся прежде всего по строгим показаниям, когда есть надежда, что опухоль будет удалена полностью. В противном случае, операции, как правило, сокращают жизнь больного (128, 150, 152).

Иногда производятся паллиативные хирургические операции. Подбор больных для паллиативного хирургического лечения должен быть очень осторожным, так как оно, являясь нерадикальным, активизирует и ускоряет опухолевый процесс. Паллиативные операции производятся исключительно в тех случаях, когда осложнения, связанные с местным развитием опухоли, непосредственно угрожают жизни больного, а хирургическое лечение является единственным методом, способным предотвратить эти осложнения; оно удлиняет жизнь больного и улучшает его общее состояние. Паллиативные хирургические операции целесообразно производить у больных с местно запущенными опухолями, без отдаленных метастазов, у которых общее состояние не создает серьезного операционного риска. Они должны быть простыми и минимально отягощающими состояние больного.

Рецидивы после предшествовавшего хирургического лечения или лучевой терапии, как правило, ставят перед хирургом трудную задачу. Злокачественность рецидивов и склонность к глубокой агрессивной инфильтрации окружающих тканей в этих случаях обычно увеличивается. Гистологическая граница между опухолью и окружающими тканями стирается, рубцевые изменения, связанные с предшествовавшим лечением, создают дополнительные трудности для радикальной операции. Рецидивы послеоперационного лече-

ния, если они не поддаются лучевой терапии, нуждаются всегда в очень расширенных вмешательствах. Если рецидив развивается спустя короткий промежуток времени после первичной операции (в течение нескольких месяцев), это свидетельствует о резко выраженной злокачественности опухолевого процесса; повторное хирургическое лечение в этих случаях обычно является нецелесообразным.

ЛУЧЕВОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Облучение заключается в поглощении квантов энергии тканями. Лучи с малой энергией, длинноволновые, так наз. мягкие, легче поглощаются, чем коротковолновые лучи большой энергии, так наз. жесткие. От того, что лучи с разной энергией поглощаются в различной степени, зависит их клиническое применение: высокоэнергетическое излучение коротковолновое, глубоко проникающее, нашло применение в лечении глубоко расположенных опухолей, низкоэнергетическое излучение, длинноволновое, нашло применение прежде всего при лечении поверхностно расположенных новообразований.

Биологические эффекты, наступающие под влиянием облучения, зависят от количества энергии, поглощенной облучаемыми тканями (130, 141, 144, 160).

Точное определение количества энергии, поглощаемой в неоднородной биологической среде, очень трудно. Поэтому в клинических условиях мерой поглощенной энергии является доза, рассчитанная в рентгенах и определяемая в ионизирующей камере. Измерение производится в таких же условиях, как и лечение больного. Единицей дозы является рентген.

Современное лучевое лечение основано прежде всего на понятии глубинной дозы, „дозы на опухоль“, — количество излучения, действующего в районе опухоли. Величина дозы на опухоль изменяется (при одной и той же экспозиции) прежде всего в зависимости от глубины, на которой расположено новообразование. При опухолях, расположенных в глубине, доза на опухоль в результате поглощения энергии тканями является меньшей, чем кожная доза. Дозу на опухоль в этих случаях определяют в процентах кожной дозы на основании соответствующих графиков и таблиц. В случаях новообразований, расположенных на поверхности тела (например, рак кожи), доза на опухоль равна кожной дозе.

На основании клинических данных изучена оптимальная величина общей дозы, которая для отдельных типов новообразований дает оптимальные результаты (наибольший процент излечения при минимальном количестве лучевых поражений). Общая доза — это количество излучения, которое больной получил за все время лучевой терапии. Общая доза состоит из суммы отдельных доз, полученных больным в одинаковые промежутки времени, чаще всего ежедневно. Этот метод лечения называется фракционированным.

Техника лучевой терапии зависит от физических свойств источника излучения, от локализации и величины новообразования; тактика же — прежде всего от степени клинического развития опухоли. В раннем периоде заболевания производится радикальное лечение, исходя из предпосылок, что будет достигнуто стойкое излечение больного. В этих случаях общая доза будет высокой. В запущенных случаях лечение является паллиативным, дает лишь временную задержку развития заболевания. В этих случаях общая доза, как правило, более низка. В зависимости от тактики колеблется и время лечения.

Если больной получил оптимальную общую дозу, которая одновременно максимально толерантна в отношении окружающих здоровых тканей, пов-

торная лучевая терапия, в случае рецидива, становится невозможной. Поэтому излечения при помощи лучевой терапии можно добиться лишь во время первого курса лечения (130, 142, 144, 152, 155, 160, 161).

В результате максимальной нагрузки на здоровые ткани при правильной радикальной лучевой терапии развиваются серьезные местные лучевые реакции, продолжающиеся в среднем около 2 месяцев. Кроме того, при облучении больших поверхностей тела наступают общие реакции со стороны кровеносных органов, характеризующиеся лимфопенией, лейкопенией и тромбоцитопенией в периферической крови, а также реакции со стороны регенерационного эпителия желудочно-кишечного тракта, сопровождающиеся диспептическими расстройствами. Знакомство с послелучевыми реакциями, сопровождающими лучевое лечение новообразований, обязательно не только для рентгенотерапевта, но и для врачей других специальностей, которые наблюдают больных после окончания лучевой терапии. Лучевая терапия в ряде случаев приводит к стойким поражениям тканей — некрозам. Некроз развивается в результате непосредственного необратимого повреждения тканей, окружающих опухоль, или в результате облитерации кровеносных сосудов что вторично приводит к некрозу (160, 161, 164).

При лечении злокачественных новообразований используются различные методы.

Устройства для получения рентгеновых лучей. В зависимости от энергии различают:

а) Рентгеновские аппараты. Энергия электронов в рентгеновских аппаратах, применяемых для лечения новообразований, колеблется в пределах от 60 до 400 килоэлектронвольт. В этих пределах находится максимальная энергия возбужденного излучения. Излучение при напряжении 60—140 килоэлектронвольт не проникает глубоко в ткани; применяется при лечении ограниченных и поверхностных очагов, прежде всего в случаях рака кожи или рака губы. Это так называемая поверхностная и полуглубокая рентгенотерапия. Излучение при напряжении в 180—400 килоэлектронвольт проникает глубже и находит применение при лечении опухолей, расположенных в глубине. Это так называемая глубокая рентгенотерапия.

б) Устройства для мегавольтной терапии. В этих аппаратах ускорение электронов достигает высокой энергии от нескольких до нескольких десятков мегаэлектронвольт. В результате возникают лучи X, характеризующиеся большой способностью к проникновению в ткани. Максимальная энергия лучей X, возникших в этих условиях, равна первичной энергии пучка электронов. В зависимости от способа ускорения пучка электронов существует ряд приспособлений для мегавольтовой терапии: генератор van de Graafe (2—3 мегаэлектронвольт), линейный ускоритель (4 мегаэлектронвольт), бетатрон (4—50 мегаэлектронвольт).

Эта терапия нашла клиническое применение прежде всего при лечении новообразований, расположенных в глубине. Хотя имеющийся опыт свидетельствует о том, что биологический эффект в тканях не зависит от энергии излучения, мегавольтная терапия обладает рядом практических преимуществ в сравнении с конвенциональной терапией, а именно (145, 154, 155, 161):

Пучок лучей резко ограничен. Это физическое свойство облегчает дозирование соответствующей глубинной дозы в области опухоли с меньшим поражением окружающих здоровых тканей.

В костях поглощается меньше лучей высокой энергии. Это уменьшает опасность послелучевых повреждений и одновременно дает возможность применить соответственно высокую дозу на опухоль, расположенную за костью.

Меньшая послелучевая реакция кожи, так как максимальное действие лучей высокой энергии приходится ниже уровня кожи.

Большая способность к проникновению пучка высокоэнергетических лучей упрощает технику лечения. Благодаря этой способности можно ввести соответствующую дозу в глубину при помощи простой техники в противоположность трудной технике с многих полей, применяемой при глубокой конвенциональной терапии.

Продуктивность устройств для мегавольтной техники является гораздо более высокой, по сравнению с рентгеновскими аппаратами, что дает возможность лечения большого количества больных.

Естественные радиоактивные элементы. Известны три группы радиоактивных элементов, происходящих от актиния, урана и тория. Радий, один из промежуточных продуктов распада урана, находит широкое применение в терапии злокачественных новообразований. Стойким элементом уранового ряда является олово с атомным весом 206. γ -лучи, применяемые при лечении злокачественных новообразований, выделяются главным образом радием В и радием С, промежуточными продуктами распада радия.

Активность радия и других радиоактивных элементов выражается в единицах „кюри“. 1 кюри это количество радиоактивного элемента, которое распадается со скоростью $3,7 \times 10^{10}$ дезинтеграций в секунду. Удельная радиоактивность элементов выражается частным деления кюри/грамм. Удельная радиоактивность радия равна 1 кюри/грамм, т.е. очень низкая. Излучение γ радия, как и излучение X, является ионизирующей радиацией.

Дозу лучей радия рассчитывают в рентгенах.

В клинической практике радий применяется в виде солей его, чаще всего сульфатов, помещенных в иридиоплатиновых трубках, запаянных золотом. Такую трубку помещают в соответствующий фильтр, поглощающий лучи α и β и частично мягкие лучи γ . Фильтры из платины толщиной 0,2 мм, поглощают все лучи α и β . Более толстые фильтры поглощают также мягкие лучи γ . Подбор фильтров зависит от техники лечения и характера патологического процесса. Техника же радиотерапии зависит от локализации и распространенности процесса. При раке кожи, губы или ротовой полости применяются аппликаторы, сделанные из пластмассы, содержащей радий. Величина аппликаторов, а также их количество и расположение радия в них зависят от величины и локализации опухоли. При раке шейки матки применяют специальные аппликаторы, которые помещают во влагалище и в полости матки, обеспечивая соответствующее распределение дозы на новообразование. В некоторых случаях рака ротовой полости, особенно языка, применяется внутритканевое лечение. При этой технике платиновые иглы, в которых заключен радий, вкалывают непосредственно в область патологического очага.

Искусственные радиоактивные элементы. Некоторые радиоактивные изотопы нашли применение при лечении злокачественных новообразований. Наибольшее практическое значение в настоящее время имеет кобальт (Co^{60}). Радиоактивный кобальт получают в атомном реакторе путем воздействия на обычный металлический кобальт потоком нейтронов. Период полураспада кобальта равен 5,3 года, в результате его распада образуется стойкий изотоп никеля Ni^{60} .

Радиокобальт дает однородное излучение γ с энергией 1,33 и 1,17 мегаэлектронвольт. Удельная активность радиокобальта может быть высокой, в зависимости прежде всего от свойств атомного реактора, может равняться от нескольких десятков до нескольких сот кюри/грамм. Средняя энергия лучей γ Co^{60} , равная 1,25 мегаэлектронвольт, соответствует эффективной длине волны излучения X, возбуждаемого напряжением 3 мегаэлектронвольт. Из-

лучение β -радиокобальта с максимальной энергией 0,31 мегаэлектронвольт легко поглощается в мягких фильтрах (144, 155, 163).

Благодаря своим физическим свойствам радиокобальт находит широкое применение в терапии новообразований. Как и радий, кобальт может быть применен при лечении поверхностных новообразований в виде аппликаторов или иголок, а кроме того, также в устройствах для телегаммтерапии, обычно называемых „кобальтовыми пушками“. Активность источников кобальта, применяемых при телегаммтерапии, равна нескольким тысячам кюри. Телегаммтерапия радиокобальтом имеет большие практические преимущества по сравнению с конвенциональной терапией лучами Рентгена. Радиокобальт является источником однородного излучения γ высокой энергии, соответствующей энергии излучения, вырабатываемого в устройствах для мегавольтовой терапии. Распад радиокобальта до стойкого элемента — никеля происходит без лучеиспускания, как и распад радия, что значительно увеличивает безопасность работы обслуживающего персонала. Ввиду относительно короткого периода полураспада, активность источника кобальта постепенно уменьшается, что приводит к постоянному падению напряжения лучеиспускания. По истечении 5 лет активность источника падает до 50% первичной активности. Поэтому при пользовании кобальтом следует производить пересчет активности источника. Кобальт следует менять каждые несколько лет.

Кроме кобальта, нашли применение при лечении злокачественных новообразований и другие искусственные радиоактивные элементы. Изотоп золота, Au^{198} , получают в струе нейтронов в атомном реакторе из стойкого изотопа Au^{197} . Период его полураспада равен 2,7 дня. Радиоактивный изотоп золота излучает γ -лучи энергии 0,41 мегаэлектронвольт и β -лучи с максимальной энергией 0,32 мегаэлектронвольт. Этот изотоп нашел применение при лечении некоторых ранних случаев рака мочевого пузыря. Изотоп в виде радиоактивных зерен вводят непосредственно в область патологического очага в пузыре. Изотоп фосфора (P^{32}) испускает β -лучи средней энергии 0,7 мегаэлектронвольт, которые действуют в тканях на расстоянии 2 мм. Период его полураспада равен 14,3 дня. Радиофосфор находит применение прежде всего при лечении эритремии (болезни Вакеза), а также некоторых лейкозов. Изотоп йода I^{131} получают в реакторе путем бомбардировки теллура струей нейтронов. Период его полураспада равен 8,14 дня. Изотоп йода испускает β -лучи энергии 0—0,81 мегаэлектронвольт и γ -лучи энергии 0,028—0,72 мегаэлектронвольт — излучение этого изотопа используется при лечении некоторых неоперабельных раков щитовидной железы (131, 143).

ГОРМОНАЛЬНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

В физиологических условиях развитие и функция некоторых тканей и органов регулируется соответствующими гормонами. Считается, что гормоны вызывают изменения в ферментативных системах клетки, от чего зависит ее метаболизм. Восприимчивость к гормональным раздражителям зависит, таким образом, от наличия в клетке ферментов, способных реагировать с гормоном (137).

Некоторые опухоли, развивающиеся из тканей, функция которых в физиологических условиях гормонально обусловлена, сохраняют способность реагировать на гормональные раздражители, характерную для исходной ткани. Рост этих опухолей, называемых гормонозависимыми, ускоряется или замедляется в зависимости от усиленного или ослабленного действия соответствующих гормонов.

Явление гормональной зависимости используется в клинической практике. Наблюдения и клинические исследования показали, что некоторые раки молочной, предстательной и щитовидной железы обладают клиническими чертами гормональной зависимости, которую можно использовать при лечении, удаляя или тормозя функцию некоторых эндокринных желез. Торможение развития некоторых новообразований, вызванное изменением условий гормональной среды организма, является нестойким. После периода преходящей, иногда длительной ремиссии, всегда следует прогресс опухолевого процесса. Некоторые авторы считают, что нестойкость результатов гормонального лечения зависит от неоднородной чувствительности опухолевой ткани к гормональным раздражителям (138). Клиническое улучшение, наблюдаемое при лечении, зависит от регресса только некоторых элементов опухолевой ткани, чувствительных к действию гормонов. Поскольку этот частичный регресс не уравнивает роста ткани, нечувствительной к гормональному лечению, через некоторое время появляются симптомы дальнейшего прогресса заболевания. Эта концепция находит подтверждение в клинических наблюдениях, которые указывают на различные изменения, происходящие в метастазах и первичных очагах в процессе гормонального лечения.

До настоящего времени не удалось найти морфологических и химических критериев, при помощи которых можно было бы установить, как реагирует больной на лечение гормональными препаратами. Гормональная зависимость новообразования до настоящего времени определяется эмпирически на основании клинических критериев. Временная ремиссия первичной опухоли или метастазов свидетельствует о гормональной зависимости новообразования и решает вопрос о целесообразности гормонотерапии.

Гормональное лечение применяется исключительно как паллиативное лечение следующих новообразований:

- 1) рак молочной железы
- 2) рак предстательной железы
- 3) рак щитовидной железы (137, 138, 140, 146, 147, 148).

1. Рак молочной железы. Предполагается, что примерно 50% случаев рака молочной железы у женщин характеризуется гормональной зависимостью, которую можно использовать при лечении. Гормональное лечение применяется у больных с рассеянными метастазами или местным рецидивом после рентгенотерапии или у тех, которые ввиду первичной запущенности опухолевого процесса не квалифицируются для местного лечения. Принцип гормонотерапии рака молочной железы у женщин заключается в том, что в эндокринной системе их вызывают расстройства, сходные с симптомами постклимактерического периода. Тактика гормонотерапии:

а) больная получает массивные дозы стероидных гормонов, которые, как полагают, тормозят выделение гормонов передней доли гипофиза, регулирующих выделение эстрогенов;

б) хирургическим путем удаляют известные источники эстрогенов в организме.

а. Лечение массивными дозами стероидных гормонов является наименее обременительным методом гормонотерапии, однако всегда нуждается в точных клинических показаниях. У женщин, больных раком молочной железы, применяют тестостерон, стильбэстрол или кортизон.

Тестостерон вводят внутримышечно. В течение недели больная получает 150—300 мг гормона. Доза в 3000 мг, введенная в течение 2 месяцев, дает возможность оценить действие его. Улучшение клинического состояния больной служит показанием для дальнейшего лечения. Величина общей дозы

зависит от индивидуальной реакции больной в каждом отдельном случае. При лечении тестостероном могут появиться следующие симптомы побочного действия его; нарастающие по мере увеличения общей дозы:

- 1) симптомы маскулинизации;
- 2) расстройства водного обмена в результате задержки в организме хлористого натрия;

3) ожирение, связанное с анаболическим действием тестостерона.

Субъективное улучшение имеет место у 85% леченных больных, объективное улучшение, то есть уменьшение массы опухоли, заживление язв, кальцификация костных метастазов у 31% леченных больных. Средняя продолжительность клинического регресса равна 11,5 месяцев. Результаты лечения не зависят от возраста больных. У менструирующих больных перед лечением тестостероном следует произвести кастрацию (140, 146).

Стильбэстрол принимается внутрь (в таблетках), суточная доза 30—50 мг, в зависимости от индивидуальной переносимости. О результате можно судить после того, как больная получила 3000 мг гормона в течение 2—3 месяцев. Клиническое улучшение служит показанием для дальнейшего лечения. Величина общей дозы зависит от индивидуальной реакции больных на лечение. Перед началом лечения стильбэстролом больную следует подвергнуть внимательному гинекологическому и цитологическому обследованию, а также исследовать соскоб из полости матки, так как сопутствующий рак матки является противопоказанием к лечению эстрогенами. Стильбэстрол применяется у пожилых женщин с длительностью климактерического периода, по крайней мере, в 5 лет. Применение стильбэстрола у более молодых женщин может ускорить прогрессирование опухолевого процесса. В процессе лечения стильбэстролом часто проявляются симптомы побочного действия его и осложнения, из-за которых иногда приходится прервать лечение, а именно:

- 1) расстройства со стороны печени, связанные с увеличением обмена стероидных гормонов в этом органе;
- 2) маточные кровотечения, связанные с гиперплазией слизистой оболочки тела матки под влиянием эстрогенов,
- 3) расстройства водного баланса, связанные с задержкой хлористого натрия в организме.

Субъективное улучшение имеет место у 61%, объективное — у 40% леченных больных. Средний период клинического регресса равен 10 месяцам. В отдельных случаях симптомы полного клинического регресса держатся даже несколько лет. Наилучшие результаты получены у больных с симптомами опухоли в мягких тканях и у больных с метастазами в легкие (146, 148).

Кортизон и его производные применяют внутрь в таблетках в дозе, соответствующей 100—300 мг кортизона в сутки. Доза 3000—6000 мг кортизона, принятая в течение 2 месяцев без перерывов, может служить основанием для оценки действия этого препарата. Перед началом кортизонотерапии у менструирующих больных следует произвести кастрацию. Кроме того, в каждом случае следует произвести исследование органов кровообращения. Язвенная болезнь желудка или двенадцатиперстной кишки, туберкулез, сахарный диабет, а также психические расстройства являются противопоказанием к лечению кортизоном.

При лечении кортизоном могут появиться осложнения, иногда заставляющие прервать лечение. Это:

- 1) симптомы синдрома Кушинга;
- 2) расстройства водного баланса, связанные с задержкой в организме хлористого натрия;

3) уменьшение общей сопротивляемости организма, что способствует развитию дополнительных инфекций, протекающих у этих больных бурно, иногда со смертельным исходом.

Субъективное улучшение отмечено у 80%, объективное — у 50% леченных больных. Период клинической ремиссии является коротким и равен в среднем 5 месяцам. Можно считать, что симптомы клинической ремиссии в большей степени зависят от противовоспалительного действия кортизона (146, 169).

При запущенном раке молочной железы у мужчин, особенно пожилых, можно добиться паллиативных результатов, производя им кастрацию или кастрацию и лечение стилбэстролом. Лечение тестостероном не дает эффекта.

б. Хирургические операции на органах внутренней секреции. Торможение развития рака молочной железы можно добиться и хирургическим путем. Эти операции заключаются в удалении источников эстрогена, т.е. яичников и надпочечников (132, 141, 149, 151, 156, 162, 165, 166).

Согласно данным разных авторов, примерно у 50% больных раком молочной железы после кастрации отмечается временное улучшение, которое длится в среднем несколько месяцев. По истечении этого времени обычно наступает клинический рецидив заболевания, свидетельствующий об эндогенной компенсации дефицита эстрогенов корой надпочечников. Это явление, подтвержденное экспериментально, служит основанием к производству у больных с запущенным раком молочной железы двусторонней полной адреналэктомии (129, 133).

У менструирующих женщин перед адреналэктомией следует произвести кастрацию. Клиническая ремиссия после кастрации свидетельствует о гормональной зависимости опухоли и позволяет рассчитывать на дальнейшее улучшение после адреналэктомии. Иногда, даже при отсутствии регресса после кастрации, удаление надпочечников приводит к задержке развития опухолевого процесса. Можно предполагать, что в этих случаях яичники были уже гормонально неактивными, а главным источником эстрогенов в организме являлись надпочечники.

Очень трудно оценить эффективность адреналэктомии у больных раком молочной железы, так как эта операция производится у неоднородной группы больных. Большинство данных разных авторов свидетельствует о том, что клиническая ремиссия имеет место у 30% больных, подвергнутых двусторонней адреналэктомии, в среднем длится 6 месяцев. Безусловно, существуют отдельные случаи, в которых клиническая ремиссия длится много лет.

Двусторонняя адреналэктомия является довольно тяжелой операцией. Больные должны быть соответствующим образом подготовлены к операции; после операции им следует постоянно вводить заместительные гормоны (кортизон, ДОСА), регулирующие электролитный и белковый обмен. Больные после адреналэктомии нуждаются в периодических биохимических исследованиях, от результатов которых зависит величина дозы заместительных гормонов, а также соответствующие условия жизни. Каждый раз, когда увеличивается потребность в гормонах коры надпочечников, что связано, например, с инфекцией, может наступить неожиданная смерть, если эта потребность не будет компенсирована.

Путем удаления гипофиза можно добиться тех же расстройств гормонального равновесия, что и путем кастрации и адреналэктомии. При удалении гипофиза удаляется источник тропных гормонов передней доли его, которые регулируют выделение стероидных гормонов в гонадах и коре надпочечников. Клинические данные, накопленные до настоящего времени, указывают, что у 30% больных раком молочной железы, после гипофизэктомии наступает клиническая ремиссия, которая длится в среднем 6 месяцев. Таким образом,

результаты гипофизэктомии сходны с результатами адrenaлэктомии. Послеоперационное ведение больных требует внимательности и осторожности, постоянных биохимических анализов и применения заместительных гормонов (кортизона и гормона щитовидной железы). У больных после гипофизэктомии реже наступают расстройства водного баланса, так как выделение альдостерона в коре надпочечников не зависит от тропного гормона гипофиза. Гипофизэктомия является тяжелой операцией особенно у больных, истощенных в результате запущенного опухолевого процесса. Сходный эффект можно получить при помощи соответствующим образом подобранного источника радиоактивной радиации, непосредственно разрушающей ткань передней доли гипофиза. В настоящее время с этой целью используется иттрий (иттрий 90, излучающий β -лучи с энергией 2,3 мегаэлектронвольт). Зерна радиоактивного иттрия вводят под контролем рентгеноскопии соответствующим инструментом, через нос и клиновидную пазуху непосредственно к гипофизу. При помощи этой методики можно подвести к гипофизу высокую дозу, достаточную для его разрушения и достижения поставленных задач (133, 151, 153, 166).

2. Рак предстательной железы. В 1940 г Huggins экспериментально доказал зависимость развития рака предстательной железы от тестостерона, выделяемого интерстициальными клетками Лейдига в яичках, а также в коре надпочечников. Кастрация и введение эстрогенов вызывает регресс опухоли. Эти наблюдения послужили основанием для гормонального лечения, применяемого в запущенных, иноперабельных случаях рака предстательной железы, характеризующихся обычно повышением уровня кислой фосфатазы (норма 0—0,5 единиц Bodansky в сыворотке крови), а при наличии остеопластических метастазов в кости — также повышением уровня щелочной фосфатазы (норма 1,5 — 4,5 единиц Bodansky у взрослых).

Путем гормонального лечения при раке предстательной железы мы стремимся к торможению или удалению источников андрогенов в организме. Этого можно достигнуть, применяя массивные дозы эстрогенов или производя соответствующие хирургические операции на железах внутренней секреции.

Эстрогены применяются в виде стильбэстрола внутрь в суточной дозе 30—50 мг. После клинической ремиссии, характеризующейся также падением уровня кислой фосфатазы, устанавливается величина постоянной поддерживающей дозы, в зависимости от индивидуальной реакции больного. Величина общей дозы зависит от течения заболевания (138).

Целью хирургических операций на железах внутренней секреции является удаление источников андрогенов, которыми являются яички и кора надпочечников. Эти операции сходны с операциями при раке молочной железы. У больных раком предстательной железы прежде всего производится кастрация. Если наступает клиническая ремиссия, свидетельствующая о гормональной зависимости опухоли, после окончания периода ремиссии можно произвести адrenaлэктомию или гипoфизэктомию.

3. Рак щитовидной железы. Целью гормонального лечения при раке щитовидной железы является торможение выделения тропного гормона, который принимает участие в развитии некоторых видов рака этого органа. На основании определения накопления радиоактивного йода в щитовидной железе и содержания йода, связанного с белком в сыворотке крови, была определена суточная доза гормона щитовидной железы, которая тормозит выделение тиреотропного гормона. Эта доза соответствует 2—4 г сухого экстракта щитовидной железы. В тех случаях, в которых рак щитовидной железы проявляет признаки гормональной зависимости, применение массивных доз гор-

мона щитовидной железы может затормозить прогресс опухолевого процесса, а иногда вызвать регресс метастазов в костях и легких.

Показанием к гормональному лечению являются неоперабельные раки щитовидной железы, местно далеко зашедшие или характеризующиеся наличием рассеянных отдаленных метастазов. Как и при раке молочной и предстательной желез, отсутствуют морфологические или химические показатели, определяющие реакцию больного на лечение. Гормональное лечение рака щитовидной железы также базируется на клинических критериях. Объективное улучшение после гормонотерапии свидетельствует о гормонозависимости опухоли и служит основанием для дальнейшего лечения. На основании имеющихся данных можно считать, что гормонально зависимыми являются прежде всего раки зрелого строения.

Гормон щитовидной железы применяется внутрь в виде препарата „Thygeoidyn“ фирмы Merck в таблетках, соответствующих 0,3 г сухого экстракта щитовидной железы. Менее токсичный препарат тритирон фирмы Sogbière (1-3-5,3-трийодтиронин) применяется в таблетках по 25 μ . Средняя суточная доза равна 200 μ . Величина общей дозы зависит от течения заболевания и реакции больного (147).

Лечение массивными дозами гормона щитовидной железы может вызвать тяжелые осложнения, прежде всего со стороны сердца, поэтому перед началом лечения следует всегда подробно обследовать состояние системы кровообращения у больного. Некоторые американские авторы приводят свои данные о достижении отчетливого клинического улучшения после гормонотерапии. Торможение развития опухолевого процесса, уменьшение первичной опухоли и отдаленных метастазов иногда длится несколько лет. Материал Института онкологии в Кракове до настоящего времени не подтвердил этих наблюдений (147).

ХИМИОТЕРАПИЯ

Химические соединения, применяемые при лечении злокачественных новообразований, вызывают расстройства в метаболизме опухолевых клеток, которые приводят к торможению клеточного деления и гибели клеток. Целью химиотерапии является избирательное уничтожение опухолевой ткани без повреждения нормальных тканей. Однако до настоящего времени не удалось найти соединения, которое бы удовлетворяло этим теоретическим требованиям. Все химические препараты, которые нашли применение до настоящего времени, нарушают как метаболизм опухолевых, так и нормальных клеток. Особенно легко повреждаются ткани, характеризующиеся большой биологической активностью — гемопозитическая ткань и регенерационный эпителий желудочно-кишечного тракта. Интенсивность повреждений, вызванных химическими соединениями, тем больше в опухолевой ткани, чем больше активность деления ее. Это различие может быть использовано при паллиативном лечении, однако оно недостаточно, чтобы при помощи химических средств можно было добиться стойкого излечения злокачественного новообразования (157, 168, 171).

Паллиативное лечение химическими соединениями применяется в периоде генерализации опухолевого процесса у больных, которые благодаря распространению местного процесса и наличию отдаленных метастазов не подлежат хирургическому лечению и рентгенотерапии. Ввиду опасности тяжелых осложнений со стороны органов кровообразования и желудочно-кишечного тракта,

лечение химическими соединениями нуждается в постоянном врачебном наблюдении и проводится с известной осторожностью.

Имеются три группы соединений, применяемых при лечении злокачественных новообразований:

1. Антимитотические соединения. К этой группе относятся производные азотного иприта, называемые радиомиметическими соединениями, так как их действие подобно действию радиоактивных лучей. Наиболее широкое клиническое применение нашли следующие препараты: Нитрогранулоген, Дегранол, ГЕМ (Триэтилен Меламин), Сарколизин, ТЭФА (Триэтиленформид), ТSPA (Триэтиленэтиофосфорамид), тио — ТЭФА. Эти соединения разрушают клетки, проникая в клеточное ядро и инактивируя ферментные системы, связанные с синтезом нуклеиновой кислоты, необходимой в процессе клеточного деления (ДНК). Морфологическим симптомом действия антимитотических соединений является распад хромосом, торможение деления и гибель клетки. Эффективность действия антимитотических соединений зависит от активности клеточного деления ткани. Быстро растущие и активные ткани характеризуются как большей радиочувствительностью, так и большей чувствительностью к действию химических соединений.

Производные азотного иприта нашли клиническое применение прежде всего при паллиативном лечении злокачественных новообразований лимфатической системы, особенно при лечении лимфогрануломатоза. Обычно производится серийное лечение препаратами, относящимися к этой группе, с промежутками не меньше, чем 6—8 недель, при отсутствии симптомов поражения органов кроветворения. Однако наиболее полные и длительные ремиссии достигаются после первой серии лечения, эффективность следующих серий лечения постепенно ослабевает. Эмпирическая доза, ограниченная осложнениями со стороны органов кроветворения, обычно рассчитывается по весу больного. Нитрогранулоген дают в дозе 0,4 мг на 1 кг веса, четыре дня подряд.

Осложнения, ограничивающие величину дозы, отмечаются прежде всего со стороны органов кроветворения. Передозировка приводит к тяжелым поражениям, иногда полной аплазии костного мозга.

Чтобы избежать этих осложнений и повысить эффективность действия антимитотических препаратов, введены различные методы их местного применения. Сreesch разработал широко применяемую в настоящее время методику перфузии, которая заключается во внутриартериальном введении препарата после выключения области, занятой опухолью, из общей системы кровообращения организма. Методика перфузии нашла широкое применение прежде всего при лечении сарком мягких тканей и костей, развивающихся на конечностях, которые не подлежат хирургическому лечению ввиду далеко зашедшего местного развития, и лучевой терапии ввиду своей низкой радиочувствительности. Вначале казалось, что при местном применении антимитотических соединений в условиях экстракорпорального кровообращения будет полностью ликвидирована опасность осложнений, связанных с поражением костного мозга и эпителия желудочно-кишечного тракта, при одновременном увеличении концентрации и эффективности препарата в районе развивающейся опухоли. Однако клинические наблюдения свидетельствуют об ограниченных возможностях лечения этим методом. Ограничивающим фактором является проникновение препарата в кровяное русло организма. Сreesch установил, что при перфузии конечностей это проникновение составляет 10% в течение 1 часа, при перфузии в области таза — 60% в течение 40 минут, а при перфузии головы и шеи — 100% в течение 10 минут (134, 135, 136, 165).

2. Антиметаболиты — соединения, которые блокируют ферментативные системы, связанные с основными жизненными функциями клетки. При лечении некоторых острых лейкозов у детей нашло применение производных фолиевой кислоты (Аминоптерин, Аметоптерин) и производных пурина (6-Меркаптопурин). Эти соединения мало эффективны при лечении злокачественных новообразований, так как они действуют также на нормальные клетки, вызывая осложнения со стороны органов кроветворения и желудочно-кишечного тракта (158, 159, 167, 168, 171).

3. Антибиотики. Некоторые антибиотики, обладающие антимитотическим действием, нашли применение при паллиативном лечении новообразований, происходящих из лимфатической системы, а прежде всего при лечении лимфогрануломатоза. К этой группе относятся: Актиномицин С (Санамицин), Актиномицин D, Актиномицин К (Онкостатин), Саркомицин. Эти препараты менее эффективны, чем алкиловые соединения. Дают осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, но меньше поражают органы кроветворения. Механизм действия антибиотиков окончательно не выяснен. Экспериментальные данные позволяют считать, что они блокируют ферментативные системы в клетке (159, 168, 172).

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ

Результаты лечения злокачественных новообразований оцениваются на основании 5 летнего излечения. Условный период 5 лет взят на основании клинических наблюдений, которые свидетельствуют о том, что в течение этого периода выявляется большинство всех неудач, появление отдаленных метастазов и местных рецидивов. Пятилетнее излечение зависит от разных факторов связанных прежде всего со степенью клинического развития опухоли, а кроме того, со способом разрастания опухоли, с тактикой лечения и индивидуальными особенностями больного.

Результаты лечения, рассматриваемые отдельно для различных новообразований, должны быть основаны на материале, в котором диагноз был подтвержден гистологически. Если не придерживаться этого принципа, то оценка результатов лечения будет неправильной, слишком оптимистической, так как многие неопухолевые процессы клинически очень сходны со злокачественными.

Результаты лечения в каждой группе опухолей следует рассматривать с трех точек зрения:

1) выживание в отдельных группах в зависимости от степени клинического развития опухоли;

2) выживание относительное;

3) выживание абсолютное.

1. Выживание в отдельных группах. Анализ, произведенный в отношении отдельных степеней клинического развития, указывает на шансы излечения в различные периоды клинического развития опухоли. Этот способ оценки дает возможность сравнивать значение различных методов лечения, примененных в сходных случаях.

2. Относительное выживание. Анализ всех леченных больных (с одинаковыми опухолями), независимо от степени клинического развития опухоли, дает картину так называемого относительного выживания. Результаты лечения, полученные при этом анализе, зависят прежде всего от клинического состава леченных больных; относительное выживание дает хорошие результаты

в группах больных с преобладанием ранних, незапущенных случаев, гораздо худшие — в группах больных с запущенной формой заболевания.

3. Абсолютное выживание. Анализ, охватывающий всех больных, подвергшихся лечению и не принятых на лечение, но исследованных в тот же период времени, дает картину абсолютного выживания. Абсолютное выживание, которое учитывает также больных, не принятых на лечение, точнее всего показывает эффективность лечения рассматриваемой группы опухолей. По мере увеличения количества больных, не принятых на лечение, результаты абсолютного выживания ухудшаются по отношению к относительному выживанию.

Это иллюстрирует следующий пример:

Обследовано	100 больных
Не принято на лечение ввиду запущенности опухоли	20 больных
Лечено	80 больных
Жило 5 лет	50 больных

Относительное выживание	Абсолютное выживание
Лечено 80	Исследовано 100
выжило 40	выжило 40
Относительное выживание 50%	Абсолютное выживание 40%

Чтобы правильно оценить результаты лечения, необходимо производить систематические контрольные обследования леченных больных. Согласно принятому правилу, всех больных, умерших в периоде пятилетнего наблюдения, относят, независимо от причины смерти, к больным, умершим от злокачественного новообразования. Сюда же относят всех непроверенных больных, о которых не удалось получить сведений.

Результаты лечения злокачественных новообразований по данным Института онкологии в Кракове:

Рак молочной железы, 1951—1955 годы (175)

Клиническая степень	Число леченных больных	Умерло	Живут	% живущих 5 лет и больше
I	31	7	24	77,4
II	80	35	45	56,2
III	184	140	44	23,9
IV	68	67	1	1,4
Всего	363	249	114	31,1

Относительное выживание 31,3%
Абсолютное выживание 26,8%

Рак шейки матки, 1951—1955 годы (176)

Клиническая степень	Число леченных больных	Умерло	Живут	% живущих 5 лет и больше
I	81	23	58	71,6
II	273	130	143	52,0
III	385	261	124	31,8
IV	41	39	2	4,9
Всего:	780	453	327	41,7

Относительное выживание 41,7%
Абсолютное выживание 32,3%

Рак губы, 1951—1955 годы (173)

Клиническая степень	Число леченных больных	Умерло	Живут	% живущих 5 лет и больше
I	82	9	73	89,0
II	250	31	219	87,6
III	62	24	38	61,2
IV	5	4	1	20,0
Всего:	399	68	331	82,0

Относительное выживание 82,9%
 Абсолютное выживание 80,9%

Рак желудка, 1951—1955 годы (177)

Клиническая степень	Число леченных больных	Умерло	Живут	% живущих 5 лет и больше
—	122	111	11	9,0

Относительное выживание 9,0%
 Абсолютное выживание 4,25%

Рак гортани, 1951—1955 годы (178)

Клиническая степень	Число леченных больных	Умерло	Живут	% живущих 5 лет и больше
I	19	7	12	63,0
II	35	20	15	43,0
III	59	49	10	17,0
IV	1	1	0	0
Всего:	114	77	37	32,4

Относительное выживание 32,4%
 Абсолютное выживание 23,5%

Лимфогранулематоз, 1951—1955 годы (174)

Клиническая степень	Число леченных больных	Умерло	Живут	% живущих 5 лет и больше
I	7	1	6	85,7
II	8	3	5	62,5
III	18	15	3	16,6
IV	24	24	0	0
Всего:	57	43	14	24,5

Относительное выживание 24,5%
 Абсолютное выживание 20,0%

Литература

Развитие экспериментальных исследований

1. *Aub J. C.*: Modern cancer research. Cancer, a manual for practitioners. American Cancer Society, Boston, 1950. — 2. *Burnet F. M.*: Biological approach to carcinogenesis. Acta U.I.C.C., 15, 31, 1959. — 3. *Cade S.*: Radiation induced cancer in man. British J. Rad. 30, 393, 1957. — 4. *Denoiх P.*: W walce z rakiem. PZWL, 1961. — 5. *Dmochowski L.*: The part played by viruses in the origin of tumors. Cancer t. 1, Butterworth, London, 1957. — 6. *Dobriner K.*: The excretion

of steroids in health and in disease. Acta U.I.C.C., 6, 315, 1948. — 7. *Dublin L., Spiegelman M.*: The longevity a mortality of american physicians 1938, 42. JAMA, 134, 1211, 1947. — 8. *Dux K.*: Etiologia i patogeneza nowotworów. Zarys onkologii, PZWL, 1955. — 9. *Dux K.*: Teoretyczne podstawy hormonoterapii raka. Nowotwory, 11, 115, 1961. — 10. *Dux K.*: Sympozjum współczesnej medycyny. Nowotwory, 1, 407, 1961.

11. *Glucksmann A., Lamerton L. F., Mayneord W. V.*: Carcinogenic effects of radiation. Cancer t. 1, Butterworth, London, 1957. — 12. *Graffi A.*: Wirusy i powstawanie nowotworu. Nowotwory, 8, 151, 1958. — 13. *Gross L.*: Is cancer a communicable disease? Cancer Research, 4, 293, 1944. — 14. *Gross L.*: Is leukemia caused by a transmissible virus? A working hypothesis. Blood, 9, 557, 1954. — 15. *Hauschke T. S.*: The chromosomes in ontogeny and oncogeny. Cancer Research, 21, 957, 1961. — 16. *Henshaw P. S., Hawkins J. W., Meyer H. L., Woodruff J., Marshall J. F.*: Incidence of leukemia in physicians. J. Nat. Cancer Inst., 4, 339, 1944. — 17. *Kaplan H. S.*: An evaluation of the somatic a. genetic hazards of the medical use of radiation. Am. J. Rtg., 80, 696, 1958. — 18. *Kołodziejska H.*: Zagrożenie człowieka promieniowaniem jonizującym. Nowotwory, 10, 71, 1960. — 19. *Lacassagne A.*: Relationship of hormones and mammary adenocarcinoma in the mouse The Am. Journal of Cancer, 37/3, 1939. — 20. *Lacassagne A.*: Tumeurs malignes. Science et Santé. Fédération Mondiale des Travailleurs Scientifiques. Londres.

21. *Lewis E. B.*: Leukemia a. janizing radiation. Science, 125, 965, 1957. — 22. Medical Research Council. The hazard to man of nuclear a. allied radiations. London, Her Majesty's Stationery Office, 1956. — 23. *Mühlbock O.*: Hormones in the genesis of cancer. Acta U.I.C.C., 15, 62, 1959. — 24. *Oberlin Ch.*: Le cancer. Gallimard, Paris, 1954. — 25. *Rhoads C. P.*: Recent studies in the production of cancer by chemical compounds, the conditioned deficiency as a mechanism. Bull. New York Ac. Sc., 18, 53, 1942. — 26. *Rudali G.*: Rôle des agents chimiques et physiques dans la genèse de certains cancers de l'homme. Revue Fr. d'études clin. et biolog., 1, 802, 1956. — 27. *Shimkin M. B.*: Cancer Research. Cancer, H. Kimpton, London, 1954. — 28. *Shimkin M. B.*: Hormones and neoplasia. Cancer t. 1, Butterworth, London, 1957. — 29. Symposium on mammary tumors in mice A. A. for the Advancement of Science. Washington, 1945. — 30. *Szabad L. M.*: Stany przedrakowe i profilaktyka raka. Nowotwory, 10, 185, 1960.

31. *Tullis J. L.*: Delayed effects of jonizing radiation in man. Arch. Path., 66, 403, 1958. — 32. *Twombly G. H.*: Exploring the chemical causes of cancer. Scientific Monthly, 1, 237, 1940. — 33. *Van Nie R., Suiet G. M. J., Mühlbock O.*: The induction of uterine tumors in mice treated with testosterone. Acta U.I.C.C., 18, 194, 1962. — 34. *Vigier P.*: Le domaine des virus. Science et Santé. Fédération Mondiale des Travailleurs Scientifiques, Londres. — 35. *Zilber L. A.*: Wirusowo-genetyczna koncepcja powstawania nowotworów. Nowotwory, 11, 249, 1961.

Заболеваемость и летальность от злокачественных заболеваний

36. *Ackerman L. V., Regato J. A.*: Cancer. H. Kimpton. London, 1954. — 37. *Barclay C.*: The incidence of cancer in Saskatchewan. Acta U.I.C.C., 16, 1680, 1960. — 38. *Bernian Ch.*: Primary cancer of the liver in Africa. Cancer, t. 3, Butterworth, London, 1958. — 39. Biuletyn Działu Metodyczno-Organizacyjnego Instytutu Onkologii Nr 2. — 40. *Clemmesen J.*: The Danish cancer registry. Danish Medical Bull., 2, 124, 1955.

41. *Clemmesen J.*: Endemiology of Cancer in Denmark, Cancer, t. 3. Butterworth, London, 1958. — 42. *Clemmesen J., Nielsen A.*: Cancer incidence in Denmark 1943 to 1953. Danish Medical Bull., 3, 33, 1955. — 43. *Clemmesen J., Schultz G.*: Cancer incidence in Denmark 1953 to 1957. Danish Medical Bull., 7, 168, 1960. — 44. Council for the coordination of international congresses of medical sciences. Symposium on geographical pathology and demography of cancer. W. H. O., UNESCO, 1950. — 45. *Day E.*: Epidemiological studies of breast cancer. Breast Cancer, St. Louis, Mosby, 1958. — 46. *Denoux P.*: W walce z rakiem. PZWL, 1961. — 47. *Dorn H. F.*: Cancer mortality trends in the United States of America. Cancer, t. 3, Butterworth, London, 1958. — 48. *Dorn H. F.*: Tobacco consumption and mortality from cancer a other diseases. Acta U.I.C.C., 16, 1653, 1960. — 49. *Dungall N.*: Cancer in Iceland. Cancer, t. 3, Butterworth, London, 1958. — 50. *Dunham L. J., Thomas L. B., Edgcomb J. H., Stewart L. H.*: Some environmental factors and the development of uterine cancers in Israel and New York City. Acta. U.I.C.C., 16, 1689, 1960.

51. *Gault E. W.*: Cancer of the uterus in India, Cancer, t. 3, Butterworth, London, 1958. — 52. *Griswold M. H., Wilder Ch., Cutler S., Pollack E. S.*: Cancer in Connecticut 1935—1951. Connecticut State Dep. of Health, Hartford, 1955. — 53. *Haagensen C. D.*: Diseases of the breast. Saunders, London, 1956. — 54. *Harnett W. L.*: A statistical report on 2529 cases of cancer of the breast. Brit. J. Cancer, 2, 212, 1948. — 55. *Hueper W. C.*: Occupational tumors and allied diseases. Ch. Thomas, Baltimore, 1942. — 56. *Khanolkar V. R.*: Cancer in India in relation to habits and customs Cancer, t. 3, Butterworth, London, 1958. — 57. *Kołodziejska H., Kujawska J., Czepko A., Strzeszyński J.*: Opóźnione rozpoznanie raka oskrzela. PTL, — 58. *Mac Mahon B.*: The ethnic distribution of cancer mortality in New York City 1955. Acta U.I.C.C., 16, 1716, 1960. — 59. Rocznik Statystyczny 1961, Główny Urząd Statystyczny, Warszawa, 1961. — 60. *Rotkin J. D.*: Relation of addescent coitus to cervical cancer risk JAMA, 179, 486, 1962.

61. *Segaloff A.*: Breast Cancer. C. V. Mosby, St. Louis, 1958. — 62. *Simmonds F. A. H., Davies T. W., Mac Donald N.*: Smoking and chest diseases. Tubercle, 1, 230, 1960. — 63. *Steiner P. E.*:

Epidemiology of Cancer., Cancer, t. 3, Butterworth, London, 1958. — 64. *Stocks P.*: Cancer mortality trends in England a. Wales. Cancer, t. 3, Butterworth, London, 1958. — 65. *Stocks P.*: Statistical investigations concerning the constancy of various forms of human cancer. Cancer, t. 3, Butterworth, London, 1958. — 66. *Widy-Wirski F., Szamborski J., Szymańska K.*: Rak szyjki macicy. PZWL, 1961.

Очерк патологии

67. *Abrams H. L. u coasm.*: Metastases in carcinoma: analysis of 1000 autopsied cases, Cancer, 3, 74, 1950. — 68. *Ackerman L. V.*: Surgical Pathology, H. Kimpton, London, 1953. — 69. *Ackerman L. V., del Regato J. A.*: Cancer, H. Kimpton, London, 1954. — 70. *Anderson W. A. D.*: Pathology, H. Kimpton, London, 1957.

71. *Baserga R. u coasm.*: Experimental studies on histogenesis of blood-borne metastases. Arch. of Path. 55/1, 1955. — 72. *Black M. M. u coasm.*: Some components of biologic predeterminism in cancer. S.G.O., 102/3, 1956. — 73. *Brandes W. W., White W. C., Sutton J. B.*: Accidental transplantation of cancer in the operating room. S. G. O., 82, 212, 1946. — 74. *Coman D. R., de Long R. P.*: The role of the vertebral venous system in the metastasis of cancer to the spinal column. Cancer, 4, 610, 1951. — 76. *Cowdry E. V.*: Cancer Cells. W. B. Saunders, London, 1955. — 76. *Crille J. jr.*: Factors influencing the spread of cancer. S. G. O., 103, 342, 1956. — 77. *Cunningham G. J.*: The general pathology of malignant tumour. Cancer, t. 2, Butterworth, London, 1958. — 78. *Evans R. W.*: Histological appearances of tumours. E. S. Livingstone, London, 1956. — 79. *Everson T. C.*: Spontaneous regression of cancer. Annals of Surg., 144, 366, 1956. — 80. *Foot N. Ch.*: Pathology in surgery. J. B. Lippincott, London, 1954.

81. *Green N. N.*: Immunological aspects of cancer. Cancer, t. 1, R. V. Raven, Butterworth, London, 1958. — 82. *Laskowski J.*: Patologia ogólna nowotworów. Zarys Onkologii, PZWL, 1955. — 83. *Laskowski J.*: Znaczenie patomorfologii w klinice nowotworów. Nowotwory, 8, 111, 1958. — 84. *Lowman R. M.*: Traumatic Chylothorax. Am. J. of Rtg. a Radium Therapy, 65/4, 1951. — 85. *Łukaszczyk F.*: Rak sutka. Medycyna, Nr 21, 1937. — 86. *Moore G. E., Sandberg A., Schubarg J. R.*: Clinical a. experimental observations of the occurrence a. fate of tumor cells in the blood stream. Annals of Surg., 146, 580, 1957. — 87. *Nicholson G. W.*: Studies on tumour formation. Butterworth, London, 1950. — 88. *Shimkin M. B.*: Duration of life in untreated cancer. Cancer, 4, 1, 1951. — 89. *Willis R. A.*: The spread of tumours in the human body. Butterworth, London, 1952. — 90. *Willis R. A.*: Pathology of tumours. Butterworth, London, 1948.

91. *Willis R. A.*: Modes of spread of malignant tumours. Cancer, t. 2, R. Raven, Butterworth, London, 1958. — 92. *Zeidman I.*: Metastasis: a review of recent advances. Cancer Research, 17, 157, 1957.

Основы диагностики

93. *Ackerman L. V.*: Surgical Pathology, H. Kimpton, London, 1953. — 94. *Ackerman L. V., Ramirez G. A.*: The indications for and limitations of frozen section diagnosis. Brit. J. Surg., 46, 336, 1959. — 95. *Ackerman L. V., Regato J. A.*: Cancer, H. Kimpton, London, 1954. — 96. *Anderson W. A. D.*: Pathology, H. Kimpton, London, 1957. — 97. *Bacq Z. M., Alexander P.*: Fundamentals of radiobiology. Butterworth, London, 1955. — 98. *Black M. M.*: Some components of biologic predeterminism in cancer. S. G. O., 102, 223, 1956. — 99. *Day E.*: Value of simple procedures in cancer examination. Cancer, R. W. Raven, Butterworth, London, 1958. — 100. *Dux K.*: Teoretyczne podstawy hormonoterapii raka. Nowotwory, 11, 115, 1961.

101. *Dux K.*: Nowotwory gruczołów dokrewnych: Zarys Onkologii, PZWL, 1955. — 102. *Everson T. C., Cole W. H.*: Spontaneous regression of cancer. Annals of Surg, 144, 366, 1956. — 103. *Heden R. F., Sherman R. V.*: Pheochromocytoma. Am. J. Surg, 77/5, 1949. — 104. *Jones D. E.*: The physics of radiation therapy. Ch. Thomas, Springfield, 1953. — 105. *Kawecka M.*: Cytodiagnostyka raka. PZWL, 1957. — 106. *Kołodziejska H.*: Ocena zależności między stopniem rozwoju klinicznego a czasem trwania objawów, wiekiem i menopauzą u chorych z rakiem sutka. Nowotwory, 8, 17, 1958. — 107. *Kołodziejska H., Urban A.*: Ocena wydolności rozpoznania klinicznego w przypadkach operacyjnych gruczoła sutka. Nowotwory, 7, 231, 1957. — 108. *Lacassagne A., Gricowoff G.*: Action des radiations sur les tissus. Masson. Paris, 1941. — 109. *Laskowski J.*: Znaczenie patomorfologii w klinice nowotworów. Nowotwory, 8, 111, 1958. — 110. *Laskowski J.*: Promienioczułość tkanek normalnych i nowotworowych. Zarys Onkologii, PZWL, 1955.

111. *Laskowski J.*: Patologia ogólna nowotworów. Zarys Onkologii, PZWL, 1955. — 112. *Laskowski J.*: O oligobiopsji. PTL, 4/17, 1949. — 113. *Lea D. E.*: Actions of radiations on living cells. University Press, Cambridge, 1956. — 114. *Łysakowska J.*: O konieczności badań doraźnych w nowotworach sutka na podstawie materiału Instytutu Onkologii w okresie od 1952—1955 r., Nowotwory, 7, 117, 1957. — 115. *Madejczyk A.*: Obecny stan rozpoznawania nowotworów dostępnych bezpośrednio badaniu w Polsce. Nowotwory, 2, 138, 1951. — 116. *Mitchell J. S.*: Studies in radiotherapeutics. Blackwell, Oxford, 1960. — 117. *Osborn G. R.*: Cytodiagnosis. Cancer, R. Raven, Butterworth, London, 1958. — 118. *Pashkis K. E., Rakoff A. E., Cantarow A.*: Clinical Endocrinology. Harper, New York, 1958. — 119. *Paterson R.*: The treatment of malignant

disease by radium nad X-rays. E. Arnold, London, 1953. — 120. *Quastler H.*: Cell renewal and acute radiation damage. *Radiology*, 73, 161, 1959.

121. *Research Commission*. Clinical stage classification and presentation of results. Malignant tumours of the breast and larynx. Int. Union Against Cancer, Paris, 1958. — 122. *Rudowski W.*: Ocena możliwości rozpoznawania guzów tarczycy na podstawie oligobiopsji. *Nowotwory*, 7, 41, 1957. — 123. *Sikorowa L.*: O zespole rakowiaka (carcinoid syndrom). *Nowotwory*, 9, 312, 1959. — 124. *Święcki J.*: Podstawy diagnostyki nowotworów. *Zarys Onkologii*. PZWL, 1955. — 125. *Teter J.*: Rola cytologii w rozpoznawaniu raka macicy. *Nowotwory*, 4, 42, 1954. — 126. *Teter J.*: Wczesne wykrywanie raka szyjki macicy. *Zarys Onkologii*, PZWL, 1955. — 127. *Urban A.*: O wydolności badania doraźnego w guzach sutka. *Nowotwory*, 7, 239, 1957.

Принципы лечения

128. *Ackerman L. V., Regato J. A.*: Cancer. H. Kimpton, London, 1954. — 129. *Atkins H. J. B.*: Comparisons and results of adrenalectomy and hypophysectomy. *Endocrine Aspects of breast cancer*, Livingstone, London, 1958. — 130. *Bacq Z. M., Alexander P.*: Fundamentals of radiobiology. Butterworth, London, 1955.

131. *Beierwaltes W. H., Johnson P. C., Solari A. J.*: Clinical use of radioisotopes. Saunders, London, 1957. — 132. *Bowers W. F.*: Bilateral adrenalectomy for advanced breast cancer. *Cancer*, 9, 277, 1956. — 133. *Cole M. P.*: Ocena wyników hormonalnego leczenia i operacji na gruczolach dokrewnych w późnych przypadkach raka sutka. *Nowotwory*, 10, 193, 1960. — 134. *Creech O., Kremenz E. T., Ryan F. R., Winblad J. N.*: Chemotherapy of cancer regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Annals of Surg.*, 148, 616, 1958. — 135. *Creech O., Kremenz E. T., Ryan F. R., Reemtsma K., Winblad J. N.*: Experiences with isolation-perfusion technics in the treatment of cancer. *Annals of Surg.*, 149, 627, 1959. — 136. *Creech O., Ryan R. F.*: Treatments of melanoma by isolation-perfusion technique. *JAMA*, 169, 339, 1959. — 137. *Dux K.*: Teoretyczne podstawy hormonoterapii raka. *Nowotwory*, 11, 115, 1961. — 138. *Frank S.*: Estrogen treated prostatic cancer. *Cancer*, 13, 490, 1960. — 139. *Gary-Bobo J., Belotte J.*: Zniszczenie przysadki mózgowej za pomocą izotopów radioaktywnych jako metoda objawowego leczenia raka sutka z przerzutami. *Nowotwory*, 10, 209, 1960. — 140. *Glińska H.*: Leczenie raka sutka testosteronem. *Nowotwory*, 9, 145, 1959.

141. *Górski C., Kulakowski A.*: Chirurgiczne usunięcie nadnerczy w leczeniu raka sutka u kobiet. *Nowotwory*, 11, 157, 1961. — 142. *Jasiński W.*: Zasady leczenia nowotworów złośliwych promieniami Roentgena. *Zarys Onkologii*, PZWL, 1955. — 143. *Jasiński W.*: Leczenie raka tarczycy jodem promieniotwórczym. *Nowotwory*, 8, 65, 1958. — 144. *Jones D. E.*: The physics of radiation therapy. Ch. Thomas, Springfield, 1953. — 145. *Jones H. E.*: The physical aspects of treatment of cancer by 22 MeV X-rays. *Brit. J. Rad.*, 24, 355, 1951. — 146. *Kołodziejska H., Glińska H.*: Kliniczna ocena wyników leczenia hormonalnego raka sutka. *Nowotwory*, 11, 143, 1961. — 147. *Kołodziejska H., Glińska H., Skolyszewski J.*: Leczenie hormonalne raka tarczycy. *Nowotwory*, 11, 135, 1961. — 148. *Kołodziejska H., Glińska H.*: Leczenie raka sutka stilbestrolem. *Nowotwory*, 9, 42, 1959. — 149. *Koszarowski T.*: Leczenie hormonalne raka sutka. *P. P. Ch.*, 34, 109, 1962. — 150. *Koszarowski T.*: Chirurgia nowotworów. *Nowotwory*, 8, 147, 1958.

151. *Luft R., Oliveverson H.*: Hypophysectomy in man. Experiences in metastatic carcinoma of the breast. *Cancer*, 8, 261, 1955. — 152. *Łukaszczuk F.*: Zasady leczenia nowotworów. *Zarys Onkologii*, PZWL, 1955. — 153. *Mach R. S., Mach E.*: L'Aldostérone. *Exposés Annuels de Biochimie médicale*. Masson, Paris, 1958. — 154. „Medical Research Council“ Unit. Christie Hospital. The R. B. E. of 4 MeV and 300 KV radiations. A report. *Brit. J. Rad.*, 30, 353, 1957. — 155. *Mitchell J. S.*: Studies in radiotherapeutics. Blackwell, Oxford, 1960. — 156. *Oszacki J., Kołodziejska H., Marczyńska A.*: Obustronne, całkowite wycięcie nadnerczy w przypadkach zaawansowanego raka sutka. *Nowotwory*, 7, 49, 1957. — 157. *Paterson E.*: Chemioterapia nowotworów. *Nowotwory*, 7, 207, 1959. — 158. *Paterson E.*: Evaluation of chemotherapeutic compounds in the reticuloses. *Brit. J. of Cancer*, 12, 332, 1958. — 159. *Paterson E.*: The chemotherapy of malignant disease. *The Practitioner*, 174, 279, 1955. — 160. *Paterson R.*: The treatment of malignant disease by radium and X-rays. E. Arnold, London, 1953.

161. *Paterson R.*: Najważniejsze elementy nowoczesnej radioterapii. *Nowotwory*, 7, 201, 1957. 162. *Pearson O. H., Ray B. S.*: Physiological effects of adrenalectomy. *Endocrine Aspects of breast cancer*, Livingstone, London, 1958. — 163. *Peszynski J.*: Przegląd zagadnień telegammaterapii statycznej ^{60}Co . *Nowotwory*, 9, 163, 1959. — 164. *Quastler H.*: Cell renewal and acute radiation damage. *Radiology*, 73, 161, 1959. — 165. *Randel H. T.*: What's new in surgery. *S. G. O.*, 112, 223, 1961. — 166. *Ray B. S., Pearson O. H.*: Hypophysectomy in the treatment of advanced cancer of the breast. *Annals Surg.*, 144, 394, 1956. — 167. *Schoenbach E. B., Colsky J., Greenspan E. M.*: Observations on the effects of the folic acid antagonists, Aminopterin and Amethopterin, in patients with advanced neoplasms. *Cancer*, 5, 1201, 1952. — 168. *Scott R. B.*: The chemotherapy of malignant disease., *Brit. Med. J.*, 5061, 1, 1958. — 169. *Segaloff A., Carabasi R., Horwitz B. N., Schlosser J. V., Murison P. J.*: Hormonal therapy in cancer of the breast. Effect of ACTH and Cortisone on clinical course a. hormonal excretion., *Cancer*, 7, 331, 1954. — 170. *Święcicki J.*: Radioterapia nowotworów. *Nowotwory*, 8, 137, 1958.

171. *Truhaut R.*: Aperçus sur la chimiothérapie anticancéreuse. Presse Médicale, 63/42, 1955. —
172. *Ukleja-Borkiewicz A.*: Onkostatyna K we wstępnych testach terapii doświadczalnej. Nowotwory, 10, 259, 1960.

Результаты лечения

173. *Chrzanowski A., Chrzanowska A.*: Wyniki leczenia raka wargi. Nowotwory, —
174. *Glińska H.*: Ziarnica w materiale Instytutu Onkologii w Krakowie, Nowotwory, — 175. *Kołodziejska H.*: Ocena wyników i wydolności leczenia u chorych z rakiem sutka. Nowotwory, 12, 29, 1962. — 176. *Kołodziejska H., Medvey W.*: Wyniki leczenia raka szyjki macicy w okresie 1951—55. Nowotwory. — 177. *Leńczyk M.*: Odległe wyniki leczenia raka żołądka. P. P. Ch., 33, 723, 1961. —
178. *Skolyszewski J.*: Rak krtani. Nowotwory.

Дополнительная советская литература

Развитие экспериментальных исследований

- Грицоте Л. А.*: Влияние ионизирующей радиации на индукцию аденом легких у мышей. Вопросы Онкологии 7/3: 64, 1961.
Ирлин И. С.: Вирус полиомы SE. Вопросы Онкологии 6/6: 105, 1960.
Крюкова И. Н., Лещева О. М.: Попытка культивирования вирусов саркомы Рауса и папилломы Шоуна в асцитной опухоли Эрлиха и в крысиной саркоме М-1. Вопросы Онкологии 7/5: 3, 1959.
Медведев Н. Н.: Роль генетических факторов в возникновении опухолей и их место в теории канцерогенеза. Вопросы Онкологии 7/6: 72, 1961.
Мезенцев А. Н.: Усиление эффекта лучевой терапии путем предварительного общего облучения (экспериментальное исследование) Вопросы Онкологии 8/3: 92, 1962.
Затула Д. Т.: Иммунизация мышей против опухолей Эрлиха. Вопросы Онкологии 6/5: 42, 1960.
Зильбер Л. А.: Роль вирусов в происхождении лейкемии у животных и человека. Вопросы Онкологии 8/6: 63, 1962.

Заболеемость и летальность от злокачественных заболеваний

- Гавериленко Н. Т.*: Заболеемость раком и его лечение (по материалам Гомельского обло-нкодиспансера за 1953—1957 гг) Вопросы Онкологии 7/2: 82, 1961.
Марков А. М.: Научные исследования в области статистики злокачественных опухолей. Вопросы Онкологии 6/4: 7, 1960.

Очерк патологии

- Димарский, Авербах М. М.*: Патология дисгормональных заболеваний и рака молочной железы. Вопросы Онкологии 6/4: 109, 1960.
Кавецкий Р. Е., Туркевич Н. М.: Роль нарушений эндокринной регуляции в развитии опухолей. Вопросы Онкологии 8/6: 81, 1962.
Самунджам Е. М.: Функциональное состояние коры надпочечников у больных злокачественными опухолями. Вопросы Онкологии 6/11: 53, 1960.

Основы диагностики

- Бондаревская Е. П.*: Опыт применения кольпоскопии при распознавании рака шейки матки и ее предраковых состояний. Вопросы Онкологии 5/10: 466, 1959.
Климакова Ф. З.: Опыт цитологического исследования пунктатов опухолей молочной железы. Вопросы Онкологии 7/6: 11, 1961.
Савишкова В. Ф.: Диагностика рака шейки матки методом кольпомикроскопии. Вопросы Онкологии 6/1: 54, 1960.
Шиллер Волкова Н. Н., Агамова К. А.: Цитологическое исследование пунктатов, как метод распознавания опухолей молочной железы. Вопросы Онкологии 6/1: 54, 1960.

Принципы лечения

- Аббаков А. Т.*: Комбинированное химиотерапевтическое и хирургическое лечение больного с далеко зашедшей формой рака желудка. Вопросы Онкологии 6/2: 87, 1960.
Аббаков А. Т.: Опыт внутривенного применения сарколизина и тио-ТЭФА при злокачественных опухолях яичников. Вопросы Онкологии 6/4: 23, 1960.
Бачгалупо Д.: Аспекты и результаты гормонотерапии в онкологии. Вопросы Онкологии 5/8: 171, 1959.
Кандель Е. И.: Гипофизэктомия как метод лечения метастазирующего рака. Вопросы Онкологии 5/12: 728, 1959.

Климачова Ф. З., Аббаков А. Т.: Клиникоцитологическая оценка эффективности химиотерапии некоторых злокачественных опухолей. Вопросы Онкологии 6/10: 19, 1962.

Куренной Н. В.: Результат гормонотерапии рака предстательной железы с метастазами. Вопросы Онкологии 7/5: 88, 1961.

Крестина Е. М.: Применение кобальтовых бусинок Co^{60} при лечении рака тела матки. Вопросы Онкологии 8/2: 72, 1962.

Лазарев Н. В.: Проблемы онкологической фармакологии. Вопросы Онкологии 8/6: 98, 1962.

Меркулов М. Ф., Модестов В. К., Малов Н. П., Поберии И. А.: Распределение радиоактивного йода в опухолях щитовидной железы. Вопросы Онкологии 6/9: 31, 1960.

Михайлов В., Боздуганов А.: Лечение рака женских наружных половых органов Co^{60} . Вопросы Онкологии 6/9: 79, 1960.

Перелигин И. А., Лопатникова З. Ф.: К методике телегамматерапии рака легкого. Вопросы Онкологии 6/3: 49, 1960.

Ся Чжун-Фу: Оценка Co^{60} как заменителя радия для лечения рака шейки матки. Вопросы Онкологии 6/9: 82, 1960.

Вальд Б., Зольтан Л., Полянский Т., Тот С., Беринзеи М.: Лечение генерализованных форм злокачественных опухолей путем введения U^{235} в гипофиз. Вопросы Онкологии 6/10: 9, 1960.

Жданов Г. Л., Сорокина И. Б., Курсанова В. А., Шарликова Л. Ф.: Некоторые принципы комбинированной химиотерапии опухолей. Вопросы Онкологии 6/10: 77, 1960.

Жебек З.: О некоторых вопросах лучевой терапии больных раком молочной железы. Вопросы Онкологии 6/1, 1960.

Результаты лечения

Емельянова Е. А.: Отдаленные исходы оперативного лечения больных раком кардиального отдела желудка. Вопросы Онкологии 8/6: 11, 1962.

Койро М. А.: Отдаленные результаты лечения рака наружных половых органов у женщин. Вопросы Онкологии 8/4: 42, 1962.

Овериев Г. И.: Отдаленные результаты лечения больных злокачественными опухолями (по материалам Вологодского облонкодиспансера). Вопросы Онкологии 7/1: 96, 1961.



Jan Oszacki

9

Патофизиология кишечной непроходимости

КЛАССИФИКАЦИЯ

Успехам, которые достигнуты в терапии кишечной непроходимости, мы в большой степени обязаны знакомству с патофизиологией заболеваний, открытию антибиотиков и усовершенствованию всего, что связано с самой операцией (обезболивание, операционная техника). Уже в 1912 г было обращено внимание на то, что вливание 0,9% раствора NaCl оказывает благоприятное влияние при лечении кишечной непроходимости, а затем, в 1925—1928 годах, исследования ряда авторов, особенно Gamble подчеркнули значение потери воды и электролитов, а также расстройств кислотно-щелочного равновесия, как факторов, играющих существенную роль при этом заболевании. Murphy в 1911 году впервые выделил странгуляционную непроходимость, как особую разновидность кишечной непроходимости, в отличие от обычной obturационной. В 1924 году Foster и Hausler разделили непроходимости на низкие и высокие. При странгуляционной непроходимости обнаружен токсический фактор, характер которого в настоящее время является предметом изучения. Введение антибиотиков в арсенал лечебных средств оказало благоприятное влияние не только на течение паралитической непроходимости, являющейся результатом бактериального перитонита, но привело и к снижению летальности при механической кишечной непроходимости (6 16, 22, 31, 32, 33, 62, 77).

Механическая кишечная непроходимость и перитониты имеют много общих патофизиологических черт, которые прежде всего заключаются в расстройствах прохождения кишечного содержимого. Этот факт позволяет рассматривать эти заболевания вместе, как общую проблему кишечной непроходимости.

Кишечная непроходимость делится на:

- | | |
|----------------------------------|---------------------------------------|
| а) механическую непроходимость | } странгуляционную
} obturационную |
| б) паралитическую непроходимость | |

К общим признакам непроходимости относятся:

- а) расстройства прохождения кишечного содержимого,
- б) замедленное всасывание из кишечника,
- в) потеря большого количества воды и электролитов как наружу при рвоте, так и в просвет кишечника.

Общим для них является классический комплекс симптомов: рвота, задержка стула и газов, боли в брюшной полости. При всех видах кишечной непроходимости имеют место расстройство водно-электролитного баланса, обезвоживание организма и вторичные расстройства кровообращения, зависящие от уменьшения количества циркулирующей плазмы. При странгуляционной непроходимости, как и при паралитической, которая всегда сопутствует бактериальным перитонитам, кроме того имеет место воздействие бактериально-токсического фактора. Паралитическая кишечная непроходимость почти всегда вызывается воспалительным процессом в брюшной полости. Иногда имеет место паралитическая непроходимость, вызванная почечной или печеночной коликой, или же гипокалиемией. Если эти заболевания протекают без воспалительной реакции со стороны брюшины, то они носят обычно временный характер.

Классификация кишечной непроходимости является довольно искусственной; могут встретиться пограничные случаи, занимающие переходное место между обтурационной и странгуляционной непроходимостью. Такой формой является, например, инвагинация. Механическая непроходимость, а особенно странгуляционная, может привести к перитониту. В таком случае непроходимость станет смешанной, паралитически-механической. Несмотря на эти возможности, классическое деление непроходимости на три группы является вполне обоснованным с точки зрения патофизиологии больного, и систематический разбор этой группы заболеваний позволит ближе познакомиться с ними.

МЕХАНИЧЕСКАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ

Механическая непроходимость делится на две большие группы:

- А. Обтурационная непроходимость
- Б. Странгуляционная непроходимость.

В Польше примерно у 70% больных, находившихся на лечении по поводу механической кишечной непроходимости, имела место странгуляционная непроходимость, у 15% — обтурационная, а у 15% — другие, переходные формы непроходимости, в которых инвагинация сыграла основную роль. Это явление не носит статического характера. В других странах можно наблюдать не только другие количественные взаимоотношения странгуляционной и обтурационной непроходимости, но также и различные причины, вызывающие странгуляционную непроходимость. Если речь идет о странгуляционной непроходимости, то имеются две основные причины развития ее, а именно, грыжевые ворота и спайки внутри брюшной полости, развившиеся чаще всего после перенесенных хирургических операций. По мере улучшения жизненного уровня населения увеличивается и количество операций по поводу неущемленных грыж и уменьшается вероятность ущемления. С другой стороны увеличение числа оперированных больных ведет к нарастанию числа случаев кишечной непроходимости, вызванной внутрибрюшными спайками. Играть роль и новообразования кишечника. Основной причиной обтурационной непроходимости являются новообразования толстого кишечника, с чем связано медленное, но постоянное увеличение числа больных с непроходимостью этого вида. Лучше всего иллюстрируют вышесказанное данные клиники США, отображающие заболеваемость механической непроходимостью в 1933 и 1960 г. Они подтверждают влияние вышеназванных факторов.

	1933 (в %)	1960 (в %)
Ущемленная грыжа	44	16
Спайки в брюшной полости	30	50
Опухоль	10	21
Инвагинация	5	4
Другие	11	9

ОБТУРАЦИОННАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ

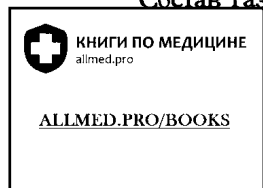
В первую очередь следует остановиться на обтурационной непроходимости, так как общие расстройства, имеющие при этом место, вызваны в основном потерей воды и электролитов; на этом примере можно лучше всего продемонстрировать размеры, характер и направление этих изменений.

Причиной обтурационной непроходимости чаще всего является злокачественная опухоль толстого кишечника. Реже препятствие находится в тонком кишечнике, и тогда оно вызвано желчными камнями, которые проникают в просвет кишечника через внутренние свищи, клубками глистов, воспалительными инфильтратами, перегибами или цирротическими процессами в кишечной стенке, чаще всего в дистальном отделе тонкого кишечника, вблизи Баугиновой заслонки. При непроходимости толстого кишечника преобладает низкая непроходимость. Высокая непроходимость, встречаемая реже, вызывает более отчетливые расстройства водно-электролитного баланса, так как ей сопутствуют многократные рвоты, приводящие к значительной потере пищеварительных соков наружу. Расстройства водно-электролитного баланса носят иной характер в раннем периоде непроходимости, длящейся меньше, чем 24 часа, и иной в позднем периоде ее, после 24 часов. Поэтому следует отдельно остановиться на непроходимости высокой и низкой, ранней и поздней (58, 75).

При обтурационной механической непроходимости основным фактором, от которого зависит клиническая картина заболевания является потеря воды, электролитов, белка и ферментов, как наружу, при рвоте, так и в результате скопления большого количества их во вздутых кишечных петлях. В течение 24 часов у здорового человека в просвет желудочно-кишечного тракта выделяется 8—10 л пищеварительных соков, содержащих большое количество электролитов, белков и ферментов. В нормальных условиях большинство этих веществ реабсорбируется. С того момента, когда наступает кишечная непроходимость, в просвете кишечника начинает накапливаться газ, который вызывает вздутие кишечных петель и повышение давления внутри них. При механической непроходимости это давление примерно равно 10 см водяного столба, но в периоды усиленной перистальтики оно может достигать до 30 см и выше. Такое повышение внутрикишечного давления может привести к расстройствам кровообращения как в слизистой оболочке, так и в мышечной, и оказать влияние на функцию слизистой оболочки, которая в этом периоде проявляет тенденцию к усиленному выделению кишечного сока с одной стороны, и к нарушению реабсорбции его с другой. В результате одних лишь этих расстройств в просвете кишечника накапливается значительное количество воды и электролитов. Высокое давление, господствующее внутри кишечника, может привести к расстройству питания кишечной стенки, а иногда и к некрозу ее (точечный некроз). Уже давление в 10 см водяного столба через 24 часа вызывает кровоизлияния в слизистую оболочку кишечника. При давлении в 20 см водяного столба в тот же период времени могут появиться очаги некроза.

Газ, накапливающийся в просвете кишечника выше места механического препятствия, происходит прежде всего из воздуха, проглатываемого больным. Лишь позже к нему присоединяется газ, вырабатываемый в просвете кишечника бактериями, наступают также расстройства диффузии газов, зависящие от расстройства кровообращения.

Состав газа в нормальных условиях в просвете кишечника:



Вид газа	%
Азот	70
Углекислый газ	6—9
Кислород	10—12
Водород	1
Метан	1
Сероводород	1—10

В результате накопления газа и жидкости в просвете тонкого кишечника нарастает тяжелая механическая нагрузка кишечной стенки, которая, если не наступит декомпрессия, способствует повреждению последней. Количество жидкости, накопившейся в просвете кишечника при непроходимости половины длины кишечника может дойти до 8 л и больше в течение 24 часов.

Физические факторы, как вздутие желудка и кишечника, приводят путем раздражения блуждающего нерва и симпатической нервной системы к раздражению рвотного центра, который находится в продолговатом мозге в области ядра блуждающего нерва. При кишечной непроходимости кишечное содержимое перемещается антиперистальтическими движениями в желудок, причем рвота бывает более интенсивной при высокой механической непроходимости. При рвоте больной теряет безвозвратно наружу важные для организма жидкости. Этот вид потери жидкости является для организма более тяжелым, чем накопление жидкости в просвете кишечника. Отсюда и клиническое течение высокой непроходимости является более бурным, чем низкой (42, 43, 96, 98).

Потерю электролитов наружу можно приблизительно рассчитать на основании знакомства с количеством и содержимым теряемых наружу пищеварительных соков. Это имеет огромное значение для определения необходимого состава компенсирующих жидкостей, вводимых больному. Состав некоторых веществ в пищеварительных соках приведен в таблице I.

Следует также остановиться на жидкости, накапливающейся в просвете кишечника над препятствием. Жидкость потому собирается в таком большом

Таблица I

	Средний объем на 24 часа мл	Na	Cl	K	HCO ₃
		mEq/л			
1. Слюна	1500	40—80	10—40	20	20—50
2. Желудочный сок	2500	59—157	89—167	9,3—65	0
3. Желчь	500	140	108	8	38
4. Панкреатический сок	700	140	40	5	110
5. Тонкий кишечник	3000	138	110	5	30
<i>Jejunum</i>					
<i>Jejunum</i> (трубка Miller-Abbott)		116—140	105—137	5—8	15—40
<i>(Jejunum ileostomia)</i>		129—146	109—136	16—98	
6. Цекостомия		79—135	48—88,5	20—47,3	
Всего	8200	702—1253 mEq	682—1059 mEq	95—541 mEq	171—291 mEq

количестве, что вздутие кишечной петли является стимулом к ее усиленному выделению слизистой оболочкой кишечника, а расстройства кровообращения, которые являются результатом растяжения кишечника, как и изменения, которые происходят в слизистой оболочке, являются факторами, затрудняющими реабсорбцию. Эта жидкость функционально связана с внеклеточным пространством; соединения или радиоактивные изотопы, которые подвергаются смещению во внеклеточном пространстве, проникают также в жидкость, содержащуюся в просвете кишечника, хотя с опозданием. Эта жидкость, анатомически и химически являющаяся частью внеклеточного пространства, полностью активно связана с ним, и поэтому относится к так называемому третьему пространству или „осумкованной части“ внеклеточного пространства. Вода и электролиты, содержащиеся в этой жидкости, являются как бы заблокированным резервом, который, при хирургическом разрешении непроходимости, восстановлении прохождения кишечного содержимого и декомпрессии кишечной стенки может быстро реабсорбироваться, временно перегружая организм. Количество этой жидкости может быть значительным, иногда 5—9 л и даже больше. В ней содержится больше белка, чем в межклеточной жидкости. Это свидетельствует о том, что основным источником ее является плазма, осмотическое же давление ее равно давлению во внеклеточном пространстве.

При высокой кишечной непроходимости происходит потеря наружу желудочного, панкреатического и дуоденального соков, а также желчи и сока тонкого кишечника. В этих соках содержится такое же количество электролитов, как в плазме, и поэтому в первом периоде непроходимости серьезных изменений концентрации электролитов в плазме не отмечается. Лишь при дополнительной потере воды через кожу и легкие может наступить преходящее небольшое повышение уровня натрия в плазме. Одновременно наступает уменьшение объема внеклеточного пространства, так как химический состав пищеварительных соков сходен с составом внеклеточного пространства. Таким образом происходит обезвоживание организма, прежде всего за счет внеклеточного пространства. Отсюда уменьшение количества циркулирующей плазмы и рост уровня гематокрита. В первом периоде высокой непроходимости еще не отмечается серьезных расстройств кислотно-щелочного равновесия, так как потеря касается как кислого желудочного содержимого, так и щелочных соков двенадцатиперстной кишки.

Уменьшение объема внеклеточного пространства и количества натрия является стимулом для увеличения выделения альдостерона. В результате этого в организме задерживается натрий и хлор, выделение которых с мочой в этом периоде нередко падает почти до нуля. Однако одновременно увеличивается выделение калия с мочой. В начальном периоде высокой непроходимости может наступить некоторый дефицит калия в организме в результате потери его с желудочным соком и желчью; если же заболевание затягивается, этот дефицит нарастает в результате увеличенного выделения калия с мочой. На место калия в клетки входит натрий и водород в таком отношении, что на место трех ионов калия, исчезающих из клетки, входят два иона натрия и один ион водорода. Положение вещей сходно с таковым при сужении привратника. Развивается гипокалиемия, которая может привести к поражению кишечной перистальтики выше места препятствия, с чем связано еще большее накопление жидкости в кишечных петлях и ухудшение общего состояния больного. В этих случаях уровень калия в плазме может упасть ниже 3,0 мEq/л в результате чего наступает алкалоз крови.

Бурная потеря воды и электролитов при высокой кишечной непроходимости может в короткое время привести к уменьшению количества циркули-

рующей крови, падению систолического давления и даже к симптомам шока. Поэтому у некоторых больных можно уже в раннем периоде встретиться со снижением клубочковой фильтрации и уменьшением диуреза. У больных, у которых наступает олигурия, несмотря на снижение общего количества калия в организме, не отмечается снижения его в плазме, а реакция крови в этих случаях будет близкой к нормальной (36, 51, 56, 57, 76, 96, 98).

В первом периоде кишечной непроходимости больному следует вводить жидкости, содержащие ионы натрия и хлора, 5—10% раствор глюкозы, а также переливать кровь и плазму, и лишь тогда, когда артериальное давление повысится, а диурез вернется к норме, к вводимой жидкости следует прибавить калий в количестве 80—120 мEq на 24 часа.

При низкой непроходимости рвота не бывает такой неукротимой, она появляется позже, почему и потеря жидкостей наружу будет меньшей. Характер электролитных расстройств будет таким же, как и при высокой непроходимости, однако они развиваются более медленно, а опасность падения артериального давления в начальном периоде не так велика. Поэтому при непроходимости такого вида не отмечается серьезных расстройств кислотно-щелочного равновесия в первом периоде. У этих больных можно раньше начать введение солей калия при введении им жидкостей, так как расстройство диуреза в первом периоде у них невелики. В первом периоде следует ввести 1000 мл 5% раствора глюкозы в 0,9% NaCl + примерно 1 л 5% глюкозы в воде, прибавляя к этому 40 мEq K в виде хлорида.

В раннем периоде (до 24 часов) высокой обтурационной непроходимости имеют место следующие изменения в организме:

- а) обезвоживание организма с преобладанием обезвоживания внеклеточного пространства,
- б) рост уровня гематокрита,
- в) уменьшение количества циркулирующей плазмы,
- г) нормальный уровень натрия в плазме,
- д) пониженный уровень калия в плазме,
- е) тенденция к алкалозу,
- ж) иногда повышение уровня мочевины в крови.

В раннем периоде (до 24 часов) низкой обтурационной непроходимости изменения будут несколько другими, а именно:

- а) обезвоживание организма с преимущественным обезвоживанием внеклеточного пространства, но в меньшей степени, чем при высокой непроходимости,
- б) повышение уровня гематокрита,
- в) уменьшение количества циркулирующей крови (плазмы) в меньшей степени, чем это имеет место при высокой непроходимости,
- г) нормальный уровень натрия,
- д) нормальный уровень калия,
- е) реакция крови, близкая к нормальной,
- ж) иногда уровень мочевины в крови повышен.

Из представленных данных видно, что расстройства водно-электролитного баланса, как и вытекающие из них расстройства кровообращения, являются гораздо более интенсивными при высокой непроходимости, чем при низкой. Таким образом, высокая непроходимость представляет большую опасность для организма, чем низкая.

При более длительной кишечной непроходимости (больше 24 часов) происходят более глубокие расстройства водно-электролитного баланса, как и кислотно-щелочного равновесия, которое проявляет тенденцию к перемещению в обратном направлении, чем это имело место в раннем периоде непро-

ходимости. Запасы гликогена в организме быстро сгорают, а после истощения их наступает сгорание белков и жиров организма. Параллельно этому уменьшается клеточная масса и запасы жира, а продукты их сгорания задерживаются в организме. Накапливаются кислые метаболиты, реакция крови перемещается в направлении ацидоза. Эти изменения развиваются быстро, так как одновременно в этом периоде часто уже имеют место расстройства функций почек. Распад клеточной массы приводит к освобождению калия из клеток, в результате олигурии он задерживается во внеклеточном пространстве и уровень калия в плазме увеличивается. Одновременно повышается уровень мочевины в крови. Это является результатом как пониженного диуреза и обезвоживания, так и увеличенного распада белка в просвете кишечника и в клетках.

При катаболических процессах в организме образуется большое количество эндогенной воды, освобожденной прежде всего в процессе сгорания жиров (при сгорании 1 г жиров образуется 1 мл воды). Значительная часть этой воды задерживается под воздействием антидиуретического гормона, а также в результате задержки натрия в организме, что в свою очередь является результатом усиленной активности альдостерона. Расстройства функций почек усиливают это явление. В результате задержки эндогенной воды в организме падает уровень натрия во внеклеточном пространстве, поэтому в период усиленного сгорания тканей у больных с кишечной непроходимостью обезвоживание организма может либо не прогрессировать, либо прогрессировать медленно.

Задержка натрия и воды в организме, как и мобилизация натрия из костей скелета, которая имеет место в позднем периоде кишечной непроходимости, могут привести, особенно при низкой непроходимости, к некоторому расширению внеклеточного пространства. Однако мобилизация натрия происходит медленнее, чем задержка эндогенной воды в организме, откуда тенденция к снижению уровня его в плазме.

Те различия в расстройстве метаболизма, которые имеют место в организме в раннем периоде высокой и низкой обтурационной кишечной непроходимости, в более позднем периоде стираются, так что их можно рассмотреть вместе.

Изменения, которые имеют место при обтурационной непроходимости в более позднем периоде, т.е. если она длится больше 24 часов, можно охарактеризовать следующим образом:

а) обезвоживание организма, часто, однако, не прогрессирующее, а у некоторых больных даже склонность к расширению внеклеточного пространства (обезвоживание клеточной массы),

б) повышение уровня гематокрита,

в) уменьшение количества циркулирующей плазмы,

г) снижение уровня натрия в плазме,

д) повышение уровня калия в плазме,

е) рост уровня мочевины в крови,

ж) перемещение реакции крови в направлении ацидоза.

Застой содержимого в кишечных петлях создает условия к развитию в просвете кишечника бактериальной флоры, к появлению бактериальных токсинов, а в некоторых случаях к продукции аммиака. Если образуется большое количество аммиака, а функция печени нарушена, может наступить интоксикация и ухудшение общего состояния больного. Это может иметь место при низкой длительной непроходимости. Бактериально-токсические факторы имеют второстепенное значение при обтурационной непроходимости, при странгуляционной же они выдвигаются на первый план.

В более позднем периоде кишечной непроходимости, после компенсации расстройств водно-электролитного баланса, следует помнить о необходимости



КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ
allmed.pro

ALLMED.PRO/BOOKS

вводит больному жидкости, не содержащие калия до того времени, когда восстановится нормальный диурез. В это время следует применять растворы 5% глюкозы в 0,9% растворе хлористого натрия, а также раствор $\frac{1}{4}$ молярного молочнокислого натрия для компенсации ацидоза, если нет расстройств со стороны печени. При очень низком уровне натрия в плазме можно с успехом ввести больному 30 мл 3% раствора хлористого натрия, повторяя эту дозу несколько раз. Показано также введение 10% раствора глюкозы и этилового алкоголя, что служит источником экзогенной энергии и уменьшает сгорание собственной клеточной массы и собственного жира. Таким образом снижается тенденция к ацидозу, экономятся собственные ткани организма, уменьшается задержка эндогенной воды. Введение достаточного количества жидкости и компенсация уровня натрия исправляет диурез, что является условием стойкой компенсации расстройств кислотно-щелочного равновесия. Как только восстановится диурез, больному следует начать введение солей калия. Количество циркулирующей крови лучше всего компенсировать переливаниями плазмы (9, 10, 11, 26, 34, 37, 47, 68, 88, 89, 94).

СТРАНГУЛЯЦИОННАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ

С давних времен известно, что смертность при странгуляционной непроходимости является гораздо более высокой, чем при obturационной. При этой форме непроходимости, в зависимости от уровня препятствия, имеют место те же расстройства водно-электролитного обмена, как и при obturационной непроходимости. Однако при странгуляционной непроходимости к этим расстройствам присоединяется, вероятно, еще и другой фактор, скорее всего токсического характера, который может иметь решающее значение для течения самого патологического процесса. В более позднем периоде, когда наступает гангрена кишечной петли, решающее значение для дальнейшего течения заболевания может иметь развивающийся перитонит.

При странгуляционной непроходимости, кроме задержки прохождения кишечного содержимого, присоединяется фрагментарное расстройство кровообращения в кишечной петле, которое может привести к гангрене ее. Еще 35 лет тому назад было отмечено, что в содержимом кишечной петли в брюшной полости при кишечной непроходимости странгуляционного типа имеются токсины. Установлено, что введение такой жидкости животным приводит их к смертельному исходу с симптомами олиговолемического шока. Произведен ряд исследований, целью которых являлось установить, в чем заключается токсичность этой жидкости. Наиболее ранние исследования указывали на то, что причиной токсичности жидкости может являться наличие в ней переваривающих ферментов, среди них — трипсина. У собак, у которых предварительно была произведена операция Mann-Williamson, кишечная непроходимость также приводит к смертельному исходу, что противоречит предположению о том, что токсическим фактором может быть трипсин. Среди ферментов, которые могут играть роль в токсическом течении странгуляционной непроходимости, часто обращается внимание на мурамидазу (старое название — лизоцим). В настоящее время установлено, что в кишечных петлях, подвергшихся странгуляции, количество этого фермента увеличено. Мурамидаза гидролизует ацетиламинполисахариды, а так как эти соединения входят в состав оболочек многих микроорганизмов, она действует бактерицидно. Увеличение количества этого фермента свидетельствует об усиленной антибактериальной активности организма. Однако с другой стороны, значительное количество

мурамидазы проникает в брюшную полость и кровяное русло, где оказывает токсическое действие.

Позже было обращено внимание на бактериальную флору ущемленной кишечной петли. Не остается сомнений, что при кишечной непроходимости наступает резкий рост активности бактериальной флоры. Результаты исследований первого этапа можно свести к следующим пунктам:

- а) содержимое ущемленной петли является токсическим для организма,
- б) „токсический фактор“ не проникает через неизмененную слизистую оболочку кишечника,
- в) токсическим фактором могут являться бактерии, но более вероятно — их продукты.

Исходя из этих предпосылок, ученые сконцентрировали свое внимание на микроорганизмах. Начали применять сульфониламиды внутрь, позднее пенициллин; было установлено, что у животных при таком лечении смертность при странгуляционной непроходимости уменьшилась. Такие же результаты были получены при применении внутрь ауреомицина. Было также отмечено, что при применении антибиотиков не только уменьшается смертность, но и кишечная петля, в которой наступили расстройства кровообращения, дольше остается жизнеспособной. Это явление объясняется тем, что антибиотики, уменьшая бактериальную активность, одновременно уменьшают аутолиз тканей, при котором микробы играют большую роль. Эти наблюдения с одной стороны свидетельствовали о том, что бактериальный фактор при интоксикации, имеющей место при странгуляционной непроходимости, играет важную и существенную роль, с другой, можно было считать, что возможно, дело не только в микроорганизмах, но также в токсическом действии продуктов тканевого аутолиза. Причиной аутолиза являлась гипоксия в комбинации с бактериальным фактором. В связи с этим был произведен ряд исследований, целью которых являлась оценка влияния продуктов тканевого аутолиза на организм. Для этого животным производилась имплантация части тканей, чаще всего печени, в брюшную полость. Оценка результатов этих исследований нелегка, так как в этих случаях трудно исключить участие бактериального фактора — в исследованных тканях животных, а особенно печени, постоянно имеются микроорганизмы (5, 29, 69, 97).

Токсическое действие могут также оказывать соединения, возникшие в результате воздействия микроорганизмов на молекулу белка. К ним относятся протеозы, пептоны и пептиды. Ряд авторов связывает токсичность содержимого ущемленной кишечной петли с другими химическими соединениями, а именно, с птомаинами, гистамином, или соединениями, сходными с последним. Последнее наблюдение сконцентрировало внимание на возможность токсического влияния аммиака, количество которого, продуцируемое в кишечных петлях, резко повышается при кишечной непроходимости. При странгуляционной непроходимости выделение аммиака увеличивается в значительно большей степени, чем при обтурационной. Обращено также внимание на возможность токсического действия продуктов распада гемоглобина. В ущемленной кишечной петле собирается большое количество крови, которая быстро разлагается под влиянием микроорганизмов и их ферментов. У больных со странгуляционной кишечной непроходимостью в содержимом кишечника, как и в жидкости из брюшной полости, обнаружено соединение, сходное с геминном, которое после всасывания в кровяное русло оказывает сильное токсическое действие на организм. Оно вызывает резкое падение артериального давления и поражение почек. По-видимому, и в данном случае при разложении гемоглобина в просвете кишечника играет роль бактериальный фактор.

Оценивая значение бактериального фактора, следует принять во внимание, что значение имеют не столько сами микробы, сколько их токсины, а прежде всего продуцируемые ими ферменты, а именно, эндотоксины *Cl. Welchii*, тем более, что кишечная петля, в которой наступили расстройства кровообращения, часто является идеальной средой для развития анаэробов. Возможно, что лецитиназа, содержащаяся в токсине *Cl. Welchii*, может при данном заболевании оказывать токсическое влияние. Гиалуронат-лиаза, также выделяемая *Cl. Welchii*, может влиять на течение патологического процесса путем увеличения проницаемости кишечной стенки для токсинов (1, 49, 50, 94).

Кроме описанных выше явлений, которые имеют место в ущемленной петле кишечника, и в которых бактериальный фактор вероятно играет наиболее существенную роль, следует также подчеркнуть, что в просвет ущемленной петли организм выделяет не только большое количество жидкости, но и крови. Поэтому при ущемлении большого участка кишечника кровопотеря может быть значительной и может явиться непосредственной причиной шока. Некоторые авторы описывают трехкратное увеличение веса ущемленной кишечной петли (7, 12, 13, 14, 26, 37, 38, 53, 55, 65, 70, 72, 80, 84, 93, 94).

Ущемление кишечной петли вызывает следующие изменения в организме:

- а) потерю организмом в просвет кишечной петли жидкости и крови,
- б) развитие в ней бактериальной флоры,
- в) повреждение и некроз кишечной стенки под влиянием взаимодействия гипоксии и микроорганизмов,
- г) образование в просвете кишечной петли „токсического фактора“, который, проникнув через поврежденную кишечную стенку в брюшную полость, всасывается в кровяное русло и оказывает свое токсическое действие на организм, а прежде всего — на органы кровообращения.

Как следует из представленных данных, можно считать, что большинство наблюдений свидетельствует о том, что наличие токсического фактора при странгуляционной непроходимости зависит от наличия бактериального фактора, и нельзя исключить, чтобы им являлась сама бактериальная флора.

„Токсический фактор“, таким образом, может проявляться:

1. В действии бактериальной флоры, вызывающей септическое состояние, а иногда симптомы „септического шока“.

2. Во влиянии действия гипоксии и микроорганизмов на белки: протеозы, пептоны, полипептиды, на гемоглобин (гемин).

3. В действии ферментов, продуцируемых бактериями:

- лецитиназа
- кlostридиопептидаза
- гиалуронат-лиаза и другие.

4. В действии ферментов, имеющих в пищеварительных соках или крови:

- трипсин
- мурамидаза
- плазмин.

5. В действии химических соединений, обладающих токсическим действием:

- аммиак
- гистамин
- птомаины.

Не подлежит сомнению, что применение антибиотиков оказывает определенное „защитное“ действие при странгуляционном виде кишечной непроходимости. Трудно сказать, идет ли речь о самых микроорганизмах, или об их продуктах, или же о результате их действия совместно с гипоксией, на ки-

шечную стенку и белки организма. Путем уничтожения микроорганизмов можно свести все эти факторы на нет. В настоящее время имеются доказательства того, что при местном введении больших доз антибиотиков в отрезок ущемленной кишки некроз кишечной петли наступает не только позже, но в некоторых случаях может даже наступить реваскуляризация ее.

Патофизиологическая картина странгуляции кишечной петли может иметь место не только при ущемлении ее в грыжевых воротах или между спайками, или же при завороте ее; тот же комплекс симптомов может быть вызван расстройством кровообращения в брыжейке в результате эмболии артериальных сосудов, тромбоза вен или травматического повреждения брыжеечных сосудов. Изменения, которые наступают в кишечной петле с расстроеным кровообращением, будут очень сходными с теми, которые имеют место при ущемлении. В отрезке с расстроеным кровообращением наблюдается поражение кишечной перистальтики и симптомы полной непроходимости. Это патологические изменения с тяжелым клиническим течением, так как они связаны с серьезными общими расстройствами в организме и поражением органов кровообращения. Расстройства артериального кровообращения в 80% касаются верхней брыжеечной артерии и только 20% — нижней. Закупорка ветвей нижней брыжеечной артерии протекает значительно легче, чем верхней. Дифференциальная диагностика артериальной и венозной закупорки, как непосредственной причины расстройства кровообращения, часто встречается с трудностями, и поэтому статистические данные разных авторов, занимающихся этим вопросом, разноречивы. На основании данных 6 авторов, в среднем имеет место:

Закупорка артерии	в 45%
Закупорка вен	в 45%
Закупорка артерии и вен	в 10%.

Из этих данных следует, что в этой группе заболеваний расстройства венозного кровообращения также играют значительную роль. При закупорке артерий наиболее частой причиной являются эмболии, берущие свое начало в левом желудочке сердца, а также атеросклероз; если речь идет о венах, то основную роль играет гипертония в системе воротной вены и тромбофлебиты, сопровождающие септические состояния. Значительно реже причиной расстройств в данной группе заболеваний является нодозный периартериит и болезнь Бюргера (18, 19, 28а, 45).

Деление механической непроходимости на обтурационную и странгуляционную несомненно является искусственной; однако выделение этих двух больших групп полностью обосновано наличием в одной из них токсического фактора при отсутствии его в другой. Встречаются различные переходные формы между этими двумя группами, а среди них особого внимания заслуживает инвагинация.

Инвагинация. Инвагинат состоит из трех слоев: а) внутреннего, ведущего, б) среднего, возвращающегося, в) наружного, окружающего. У огромного большинства больных инвагинация происходит в дистальную петлю и лишь в исключительных случаях имеет место ретроградная инвагинация, как это может произойти, например, при желудочно-кишечном анастомозе. Чаще всего инвагинированная часть кишечника не вызывает полной закупорки просвета желудочно-кишечного тракта, и в первом периоде основные расстройства вызваны сдавлением брыжейки. Лишь в более позднем периоде, когда в результате расстройств кровообращения появляются отеки, экстравазаты, может наступить полная непроходимость просвета кишечника и гангрена кишечной петли. Наибольшее количество инвагинаций приходится на период

первых двух лет жизни, причем больше всего — на первый год жизни. Вероятность инвагинации у мальчиков в два раза больше, чем у девочек. Этиология инвагинации у детей по существу неизвестна. В исключительных случаях причиной инвагинации может являться дивертикул Меккеля, папилломы или дубликатуры желудочно-кишечного тракта. Считается, что фактором, содействующим инвагинации, может являться отек слизистой оболочки кишечника или увеличение лимфатических узлов и пейеровых бляшек в области баугиниевой заслонки. Иначе дело выглядит у взрослых, у которых инвагинация встречается редко, а у которых легко обнаружить причину ее. Чаще всего имеют место доброкачественные опухоли кишечника, липомы, реже злокачественные новообразования (3, 22, 23, 26, 34, 63, 64, 78, 94).

ПАРАЛИТИЧЕСКАЯ НЕПРОХОДИМОСТЬ

Паралитическая кишечная непроходимость развивается при воспалительных процессах в брюшной полости. Она может также развиться в результате расстройств электролитного обмена, а особенно при гипокалиемии. В исключительных случаях паралитическая непроходимость может сопутствовать печеночной или почечной колике, но тогда она носит преходящий характер. Мы остановимся на паралитической непроходимости, вызванной воспалительными процессами в брюшной полости.

Расстройства водно-электролитного обмена при паралитической непроходимости имеют такой же характер, как при низкой обтурационной непроходимости, и поэтому нет необходимости специально здесь на них останавливаться, так как они подробно рассмотрены выше. Однако к симптомам низкой непроходимости присоединяется воспалительный процесс в брюшной полости, а также бактериальный и токсический факторы, которые оказывают влияние на течение непроходимости. Поэтому имеется большое сходство в реакции организма как при паралитической, так и при странгуляционной непроходимости. Для того, чтобы легче разобраться в клинической картине заболевания, следует кратко остановиться на патофизиологии перитонита.

Перитонит чаще всего вызывается действием бактерий, реже развивается под влиянием химических факторов. В первом случае говорят о бактериальных перитонитах, во втором — о химических. К первой группе относятся заболевания, при которых микроорганизмы проникают в брюшную полость чаще всего из патологически измененного червеобразного отростка, реже из воспалительно измененных придатков матки, или из других органов брюшной полости. Иногда инфекция может быть занесена в брюшную полость снаружи; в исключительных случаях встречается бактериальное воспаление брюшины гематогенного происхождения (пневмококковый перитонит). С химическим перитонитом имеют дело в тех случаях, когда в брюшную полость попадает жидкость, раздражающая брюшину, но не содержащая микроорганизмы. К таким жидкостям можно отнести желудочный сок при повышенной кислотности его, в первом периоде после излияния его в брюшную полость, как это имеет место при перфорации язвы желудка или двенадцатиперстной кишки, затем панкреатический сок и желчь. Такое же действие оказывает излившаяся в брюшную полость кровь. При химическом перитоните через некоторое время может наступить инфицирование жидкости и химический перитонит может превратиться в бактериальный.

После хирургических операций на органах брюшной полости имеет место поражение кишечной перистальтики, которое длится примерно 48 часов. Оно является результатом раздражения брюшины при хирургических

манипуляциях, наложении швов, что в дальнейшем всегда приводит к легкой форме перитонита, которого обычно не удается установить макроскопически. Поражение перистальтики при воспалительных состояниях, имеющих в брюшной полости, вероятно зависит не столько от токсического повреждения мышечной оболочки кишечника, сколько от повышения тонуса симпатической нервной системы. Расстройство равновесия вегетативной нервной системы и перемещение его в направлении симпатикотонии, вероятно, является тем фактором, который вызывает паралитическое состояние кишечника. Поверхность брюшины покрыта эндотелием, под ним расположена богатая сеть кровеносных и лимфатических сосудов. В нормальных условиях выделяется небольшое количество жидкости, которая постоянно находится в брюшной полости; эта жидкость содержит 2300 клеток в 1 мл — главным образом лимфоцитов, гистиоцитов и меньше — многоядерных лейкоцитов. Поверхность брюшины равна примерно 22 тысячам см², брюшина имеет характер полупроницаемой оболочки. С ее поверхности быстро всасываются довольно крупные частички и даже эритроциты. Последние данные полностью подтверждают наблюдения А. Obaliński (66), о которых он писал еще в 1880 г., а именно, что значительная часть эритроцитов может из брюшной полости в неизменном виде проникнуть в кровяное русло. По всей вероятности 70% крови, введенной внутривнутрибрюшинно, проникает в кровяное русло, причем вершина всасывания приходится на 48—96 часов. Предполагается, что эритроциты всасываются лимфатическими сосудами.

От момента внедрения в брюшную полость бактериальной инфекции, в значительной степени усиливается выделение морфологических элементов вместе с жидкостью, резко увеличиваются также процессы фагоцитоза. Брюшина обладает высокой устойчивостью к инфекции. Однако при обильной и вирулентной бактериальной флоре может произойти бурное всасывание брюшиной большого количества микроорганизмов и их токсинов, что приводит нередко к клинической картине „септического шока“. Сопrotивляемость брюшины резко увеличивается при поражении кишечной перистальтики и уменьшается при искусственном возбуждении ее. Доказана защитная роль ее в борьбе с инфекцией в брюшной полости.

Если остановиться на виде бактериальной флоры, которая встречается при перитоните, то чаще всего обнаруживаются стафилококки, стрептококки, кишечная палочка и анаэробы. В последнее двадцатилетие, после введения в практику антибиотиков, летальность от бактериальных перитонитов уменьшилась. Однако антибиотикотерапия не является столь простой; кроме общего применения антибиотиков в целях борьбы с септическим состоянием, которое сопутствует большинству бактериальных перитонитов, их следует применять также местно в брюшную полость с целью использования их бактериостатического действия. Если при общем применении антибиотиков руководствуются как их свойствами, так и чувствительностью к ним бактериальной флоры, то при местном их применении следует также обратить внимание на некоторые последствия, связанные с раздражением брюшины антибиотиками или их токсичностью. Это тем более важно, что антибиотики применяются чаще всего при хирургических операциях, производимых в наркозе, когда легко кумулируется действие некоторых лекарственных веществ. При современном уровне знаний эту сторону вопроса можно представить следующим образом: соединение, вводимое в брюшную полость, не должно быть токсическим и не должно действовать раздражающе на брюшину и тем самым приводить к химическому воспалению ее. Оно должно обладать бактерицидным и бактериостатическим действием, но не должно действовать синергически с препаратами, применяемыми при обезболивании.

Подробно изучены разные антибиотики, применяемые внутривнутрибрюшинно, на основании чего можно утверждать, что ни сульфаниламиды, ни пенициллин, ни стрептомицин не должны вводиться в брюшную полость. Так же обстоит дело с хлоропактином. Если говорить о внутривнутрибрюшинном введении тетрациклинов, а именно, хлоротетрациклина и окситетрациклина, то введение их болезненно, а граница между эффективной и смертельной дозой невелика. После введения этих соединений наблюдались симптомы химического перитонита, рвота и усиленное образование спаек. При введении в брюшную полость больших доз тетрациклинов отмечалась дегенерация почечных канальцев и появление очагов некроза в печени. Неомидин действует на нервно-мышечные пластинки. Он усиливает действие кураризующих соединений и может увеличивать паралич мышц и удлинять период апноэ. При современном уровне знаний наилучшим с клинической и фармакологической точки зрения антибиотиком для введения в брюшную полость является канамицин, который обладает сильным бактерицидным и бактериостатическим действием, не раздражает брюшины и не влияет на нервно-мышечные пластинки. Его вводят однократно в брюшную полость в дозе 1 г. Для внутривнутрибрюшного введения может быть использован и неомидин. Однако этот антибиотик можно вводить при внимательном наблюдении за больным, особенно за дыхательной функцией его.

Реакция брюшины при инфекции может быть различной в зависимости от вида бактериальной флоры. При воспалении брюшины на ее поверхности образуются отложения фибрина, причем при большом количестве кишечной палочки фибрина бывает много, а при преобладании стрептококковой инфекции фибрина очень мало.

В раннем периоде перитонита, еще до развития септического состояния, может иметь место, как и при высокой obturационной механической непроходимости, тенденция к алкалозу в результате рвоты и потери калия с мочой. Однако это явление преходяще и реакция быстро принимает обратный характер с развитием ацидоза параллельно нарастанию септического состояния и истощения организма. При ранних и обильных рвотах, особенно если больной страдает гиперацидным гастритом, суточная потеря калия равна 50—100 мEq и это количество следует компенсировать.

При перитонитах имеет место накопление в брюшной полости некоторого количества жидкости с высоким содержанием морфологических элементов и белка. Количество этой жидкости обычно невелико, и в большинстве случаев не является решающим фактором в расстройствах водно-электролитного баланса. Однако в сочетании с потерей воды и электролитов в результате рвоты, и задержанием в кишечнике значительного количества жидкости, экссудат содействует обезвоживанию организма, что может привести к уменьшению количества циркулирующей плазмы. Эта жидкость связана с внеклеточным пространством; поскольку по своему составу она сходна с жидкостью, накапливающейся в просвете кишечника, ее относят также к „третьему пространству“. Существенным элементом при перитоните является не потеря воды, электролитов и белка, а бактериальный фактор, который может привести к развитию септического состояния у больного. При раннем диагнозе и удалении очага инфекции патологический процесс обычно быстро ликвидируется, однако при более длительном перитоните развивается тяжелое септическое состояние, которое в основном решает судьбу больного (8, 24, 25, 26, 27, 30, 37, 73, 74, 75, 80, 82, 83, 86, 94).

Септическое состояние, которое сопутствует бактериальному перитониту, приводит к расстройствам обмена веществ такого же характера, как при посттравматических состояниях, с той разницей, что они обычно более интен-

сивны. Септическое состояние приводит к усиленному распаду белков и жиров, что отражается на реакции крови и перемещает ее в направлении ацидоза. Потеря веса в течение всего заболевания может достигать до 10 кг. Одновременно происходит накопление эндогенной воды. При сгорании 500 г жира образуется примерно 500 г эндогенной воды, а при сгорании 500 г безжировой массы тела — 375 г эндогенной воды. Таким образом накапливается вода, содержащая мало электролитов, что приводит к снижению как уровня натрия, так и уровня белка в сыворотке. Гипоальбуминемии, имеющей место при перитонитах, способствует также поражение печени, часто сопутствующее этому состоянию, как и в позднем периоде механической кишечной непроходимости.

При перитонитах часто имеет место снижение систолического давления крови, что отражается на функции почек и приводит к олигурии. В результате этого ацидоз имеет тенденцию к увеличению, увеличивается также уровень остаточного азота в крови. Бактерии и их токсины проникают из брюшной полости по системе воротной вены в печень, часто приводя к расстройствам функции печеночной клетки. При микроскопическом исследовании можно обнаружить паренхиматозную и жировую дегенерацию их. Уровень билирубина в крови увеличивается, особенно если в этом периоде заболевания больному переливают консервированную кровь. При тяжелой инфекции могут развиваться абсцессы печени и даже гнойные холангиты.

Химический перитонит развивается в результате попадания в брюшную полость стерильной жидкости из желудочно-кишечного тракта. Наиболее классическим примером является кислый желудочный сок, например, при язве двенадцатиперстной кишки. Это может быть также панкреатический сок, по следующей очередности — неинфицированная желчь и иногда моча. Реакцию со стороны брюшины вызывает также попадание в брюшную полость крови, и поэтому кровотечения в брюшную полость протекают с симптомами перитонита.

В большинстве случаев раздражающее действие стерильных жидкостей на брюшину вызвано:

- а) различным составом электролитов в них в сравнении с составом плазмы,
- б) наличием ферментов.

Эти жидкости, после излияния в брюшную полость, своим составом и реакцией приближаются к плазме, а в результате их раздражающего действия в свободную брюшную полость проникает большое количество жидкости с богатым содержанием белка. Поэтому при химических перитонитах в брюшной полости скапливается больше жидкости, чем при бактериальных. При этом возникают условия, способствующие развитию бактериальной флоры, которая может проникнуть из желудочно-кишечного тракта, печени, мочевой системы или гематогенным путем. В этом случае химическое воспаление превращается в бактериальное. Химический перитонит обычно протекает легче, чем бактериальный, так как отпадает токсическое влияние бактериального фактора.

Существует большое сходство между течением низкой странгуляционной и паралитической непроходимости и течением бактериального перитонита. В обоих случаях потеря воды и электролитов как наружу, так и в просвет кишечника, почти ничем не отличаются друг от друга. В том и другом случае действует бактериально-токсический фактор. Разница заключается в том, что при странгуляционной непроходимости этим фактором скорее всего являются бактериальные токсины или продукты распада белков, а при перитоните на первый план выдвигается влияние самих микроорганизмов, и лишь в дальнейшем на них, вероятно, действуют „токсины“. При странгуляционной ки-

шечной непроходимости в процессе заболевания дело доходит до прогрессивного истощения со сгоранием запасов собственного жира и клеточной массы. Развивающееся при перитонитах септическое состояние вызывает такие же изменения, иногда очень интенсивные. Поэтому как клиническая картина, так и состав крови при этих заболеваниях сходны между собой.

При бактериальных перитонитах, протекающих с паралитической непроходимостью кишечника, имеют место следующие изменения:

а) обезвоживание организма с преимущественным обезвоживанием внеклеточного пространства и уменьшением количества циркулирующей крови, повышение уровня гематокрита,

б) снижение уровня белка в сыворотке (проникновение белка в брюшную полость, увеличение катаболизма белка, задержка эндогенной воды),

в) снижение уровня натрия (потеря натрия наружу, перемещение его внутрь клеток, задержка эндогенной воды),

г) повышение уровня калия (протекает со снижением общего содержания калия в организме, а повышение уровня его во внеклеточном пространстве вызвано выделением его из клеток, где он замещается натрием, и задержкой его во внеклеточном пространстве в результате снижения функции почек).

д) ацидоз (в результате накопления кислых продуктов распада жиров и белков),

е) повышение уровня мочевины и аминокислот, а в некоторых случаях и аммиака (усиленный распад белка в кишечнике при расстройстве функции почек, а иногда при расстройстве функции печени).

При тяжелых септических состояниях уровень гематокрита не обязательно повышается так значительно, как это можно было бы ожидать при обезвоживании внеклеточного пространства. Это вызвано тем, что при уменьшении клеточной массы уменьшается также количество эритроцитов (2, 15, 26, 35, 36, 37, 46, 69, 94).

Подготавливая больного с паралитической кишечной непроходимостью, вызванной перитонитом, к операции в течение первых суток ему следует ввести 2—4 тыс. мл жидкости, с тем, что 25% этого количества составляет 5% глюкоза, а 75% — 5% глюкоза в 0,9% NaCl. От момента улучшения диуреза прибавляют 80 мEq калия в сутки. Следует также компенсировать объем циркулирующей крови, переливая цельную кровь и плазму или цельную кровь и декстран.

Дефицит циркулирующей плазмы можно определить на основании определения гематокрита, зная нормальную величину его для данного больного. Следует также помнить о том, что из формулы

$$DP = KK_1 - \frac{KK_1 \times Ht_1}{Ht_2}$$

где: KK_1 = количество циркулирующей крови, которое должно иметь место у данного лица, в расчете на пол, вес и рост,

Ht_1 = нормальный гематокрит для данного лица,

Ht_2 = гематокрит, выявленный у больного,

можно выявить актуальный дефицит плазмы, величина которого может очень быстро изменяться, так как у этих больных происходит постоянное перемещение воды как во внеклеточном, так и в клеточном пространстве. Величина гематокрита в этих случаях не является неизменной. Если имеют дело с больным, у которого септический процесс продолжается длительно, несколько дней, то ему следует вводить большее количество калорий, добавляя к вводимым жидкостям 10% раствор глюкозы и этилового алкоголя. Необходимо больным давать витамины, а особенно витамины В и С.

Потеря воды через легкие и кожу в некоторых случаях перитонита может доходить даже до 4 тыс. мл. в сутки. Это вызвано повышением обмена веществ и повышением температуры, а также более ускоренным и глубоким дыханием в результате ацидоза.

При паралитической непроходимости, вызванной бактериальным перитонитом, следует, кроме компенсации количества циркулирующей крови и введения раствора электролитов и витаминов, сразу начать лечение антибиотиками широкого спектра действия. Лучше всего эту роль исполняет канамицин, а также тетрациклины и неомидин. При антибиотикотерапии перитонитов или механической непроходимости могут наступить тяжелые осложнения в результате развития антибиотикоустойчивой бактериальной флоры. Воспаление слизистой оболочки толстого кишечника, вызванное антибиотикоустойчивыми стафилококками, может привести к смертельному исходу (*colitis pseudomembranacea*).

При всех видах непроходимости, обезвоживание и изменения во внеклеточном пространстве могут быть настолько значительными, что наступает острая олиговолемиа. Таким образом при этих состояниях может иметь место классический синдром шока, который, однако, как при странгуляционной непроходимости, так и при перитоните, осложняется действием токсинов и септическим состоянием. Поэтому течение шока у этих больных является более тяжелым, чем, например, у больных с шоком, вызванным кровотечением. Кроме бактериального фактора роль может играть также поражение печени, которое встречается довольно часто, особенно при перитонитах. При бактериальных перитонитах и ущемлении кишечной петли может проявиться синдром септического шока.

Представленные выше замечания относительно патофизиологии различных видов кишечной непроходимости полностью оправдывают объединение их в одну патологическую группу. При всех видах непроходимости имеют место расстройства водно-электролитного обмена сходного характера, а в двух из них бактериальный фактор играет существенную роль. Объединяемые в прошлом общим клиническим симптомокомплексом „*ileus*“, они прошли в дальнейшем разные фазы, с тем, чтобы в настоящее время, наконец, при более глубоком знакомстве с их патологией, снова объединиться в одно большое целое.

Из представленных данных следуют также общие принципы лечения кишечной непроходимости, а именно:

- а) соответствующая подготовка больного к операции, прежде всего с учетом расстройств водно-электролитного баланса и расстройств, наступивших в системе кровообращения,
- б) восстановления хирургическим путем прохождения кишечных масс,
- в) тщательное удаление, по мере возможности, кишечного содержимого из отрезка над препятствием, удаление жидкости, находящейся в брюшной полости,
- г) соответственный подбор антибиотика и способа применения его,
- д) рациональное послеоперационное ведение больного с учетом возможных расстройств водно-электролитного баланса, а особенно — истощения больного.

Литература

1. *Abderhalden R.*: Clinical Enzymology. D. Van Nostrand Co. Princeton, 1961. — 2. *Ахудов А. Г.*: Белковые фракции сыворотки крови при острой гнойной инфекции и сепсисе. Хирургия 4, 124—128, 1957. — 3. *Aird I.*: Discussion on intestinal strangulation. Proc. R. Soc.

M. Lond., 29, 991, 1936. — 4. *Andrews E., Hrdina L. S.*: The cause of death in liver autolysis Surg. Gyn. Obst. 52, 61, 1931. — 5. *Andrews E., Hrdina L. S.*: Liver autolysis in vivo. Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y. 27, 987, 1930. — 6. *Armour J. C., Brown T. G., Dunlop D. M., Mitchell T. C., Brown T. G., Mitchell T. C., Searles H. H., Stewart C. P.*: Studies on high intestinal obstruction; administration of saline and other substances by enterostomy below site of obstruction. Brit. J. Surg. 18, 467, 1931. — 7. *Bak St.*: Rola wątroby w przebiegu niskiej niedrożności jelitowej. Pol. Przegl. Chir. 28; 899, 1956. — 8. *Баженова А. П.*: Анализ летальных исходов при остром перитоните и пути предупреждения этого осложнения. Хирургия, 4, 21—27, 1958. — 9. *Becker W. F.*: Acute adhesive ileus. A study of 412 cases with particular reference to the abuse of tube decompression in treatment. Surg. Gyn. Obst. vol. 95, 4, 472—476, 1952. — 10. *Benedict E. B., Stewart C. P., Cutner P. N.*: The role of bile in high intestinal obstruction. Surg. Gyn. Obst. 54, 605, 1932.

11. *Бехтерева Е.*: К вопросу о дозировке жидкости при массивных капельных вливаниях. Хирургия 4, 86—89, 1958. — 12. *Blain A.*: III. Penicillin' in experimental intestinal obstruction. A summary of observations with reference to their clinical application. Surg. Gyn. Obst. 84, 753, 1947. — 13. *Blain A., Kennedy J. D.*: The effects of penicillin in experimental intestinal obstruction studies on strangulated low ileal obstruction. Bull. Johns Hopkins Hosp. 79, 1, 1946. — 14. *Bower J. O., Clark J.*: Bacillus welchii (perfringens) antitoxin — its therapeutic value. A preliminary report. based on the treatment of 25 cases. Am. J. M. Sc. 176, 97, 1928. — 15. *Bruce J., Witt L. J., Aird I., Ewing M. R. and othes*: Discussion of Toxic and Nutritional Disturbances in the Small Intestine Associated with Surgery of Gastrointestinal Tract. Proc. Roy. Soc. Med. 48, 245, 1955. — 16. *Bryant J.*: Growth and Length of Human Intestine. Am. J. M. Sc. 167, 499, 1924. — 17. *Carlson H. A., Lynch F. W., Wangensteen O. H.*: Observations in Transfusion of Portal Blood from Dogs with Intestinal Obstruction to Normal Recipients, Proc. Soc. exper. Biol. et Med. 27, 954, 1930. — 18. *Chodoff R. J.*: Mesenteric Vascular Occlusion: Case report of successful resection of all but eight inches of jejunum and ileum. Ann. Sug., 131, 440, 1950. — 19. *Christensen N. A., Musgrove J. E., Wollaeger E. E.*: Extensive resection of bowel for occlusion of superior mesenteric artery: report of case with postoperative studies of function of gastrointestinal tract. Proc. Staff. Meet., Mayo Clin. 25, 449, 1950. — 20. *Cogswell H. D.*: Massive resection of small intestine. Ann. Surg. 127, 377, 1948.

21. *Cohn I. Jr.*: Intraperitoneal antibiotic administration. Int. Abstr. Surg., April. vol. 114, 4, 309, 1962. — 22. *Cohn I. Jr.*: Strangulation Obstruction. Collective review. Int. Abstr. Surg. 103, 2, 105, 1956. — 23. *Cohn I. Jr., Gelb A., Hawthorne H. R., Drabkin D. L.*: Strangulation obstruction; a preliminary report on the effect of diverting duodenal contents. Surgical Forum 1952. Am. Col. Surg. Pp 105—111. Philadelphia W. B. Saunders Co., 1953. — 24. *Cope O., Hopkirk J. H., Wight A.*: Metabolic derangements imperiling perforated ulcer patient. I. The dehydration and fluid shift. A. M. A. Archives of Surg. vol. 71, 6, 130, 1955. — 25. *Copher G. H., Stone C. S., Hildreth H. R.*: The use of Bacillus welchii (perfringens) antitoxin in experimental general peritonitis and in intestinal obstruction. Ann. Surg. 89; 641, 1929. — 26. *Crowford J. J., Nemir P. Jr.*: The clinical application of recent experimental conclusions in the treatment of intestinal obstruction. The Surg. Clinics of North America. vol. 40. No. 6. December 1513, 1960. — 27. *Далат Д. М.*: К вопросу о лечении прободных язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Хирургия 2, 48—52, 1961. — 28. *Davis H. A., Gaster J., Marsh R. L., Pritel P. A.*: The effect of streptomycin in experimental strangulation of the bowel. Surg. Gyn. Obst. 87, 63, 1948. — 28a. *DeMuth W. E., Fitts W. T., Patterson L. T.*: Mesenteric vascular occlusion collective review. Int. Abstr. Surgens 108, 209, 1959. — 29. *Dvorak H. J.*: Liver autolysis in the peritoneal cavity of the dog. Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y. 29, 431, 1931. — 30. *Ebert R. V., Hagen P. S., Borden C. W.*: The mechanism of shock in peritonitis — a study of the hemodynamics of shock occurring in peritonitis produced in dogs. Surg. 25, 399, 1949.

31. *Flint J. M.*: Effect of Excise. Resections of Small Intestine. Bull. Johns Hopkins Hosp. 23, 127, 1912. — 31a. *Gamble J. L., McIver M. A.*: Study of Effects of Pyloric Obstruction in Rabbits. J. Clin. Invest. 1, 531, 1925. — 32. *Gamble J. L., Ross S. G.*: Factors in Dehydration Following Pyloric Obstruction, J. Clin. Invest. 1, 403, 1925. — 33. *Gatch W. D., Trausler H. M., Ayers K. D.*: Causes of death in acute intestinal obstruction. Clinical applications and general principles of treatment. Surg. Gyn. Obst. 46, 332, 1928. — 34. *Gerard R. W.*: The lethal agent in acute intestinal obstruction. J. Am. M. Ass. 79, 1581, 1922. — 35. *Glatzel J.*: Przemiana podstawaowa w niedrożności jelit. Pol. Gazeta Lekarska 12, 865, 1933. — 36. *Glatzel J.*: Chorobowy skręt esicy. Chirurgia Kliniczna 1, 117, 248, 1927/28. — 37. *Hardy J. D.*: Pathophysiology in Surgery. Baltimore, The Williams, Wilkins Comp., 1958. — 38. *Harper W. H., Blain A.*: III. The effect of penicillin in experimental obstruction. Preliminary report on closed loop studies. Bull. Johns Hopkins Hosp. 79, 207, 1946. — 39. *Hartwell J. A., Houget J. P.*: Experimental Intestinal Obstruction in Dogs with Especial Reference to the Cause of Death and Treatment by Large Amounts of Normal Salina Solution JAMA, 59, 82, 1912. — 40. *Haymand H. E.*: Massive Resection of Small Intestine. Surg., Gynec. et Obst. 61, 693, 1935.

41. *Heuer G. J., Andrus W. D.*: The effect of adrenal cortical extract in controlling shock following the injection of aqueous extracts of closed intestinal loops. Ann. Surg. 100, 734, 1934. — 42. *Hibbard*

J. S.: Gaseous distension associated with mechanical obstruction of the intestine. Arch. Surg., 33, 146, 1936. — 43. *Hibbard J. S., Wangensteen O. H.*: Character of Gaseous Distention in Mechanical Obstruction of Small Intestina. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 31, 1063, 1934. — 44. *Jensenius H. C.*: Results of experimental resections of small intestines in dogs. Nyt. Nordisk Forlag Arnold Busch, Copenhagen, 1945. — 45. *Jensen C. B., Smith G. A.*: Clinical Study of 51 Cases of Mesenteric Infarction. Surgery 40, 930, 1956. — 46. *Ермолаев В. П.*: Опыт парентерального белкового питания. Хирургия 99, 97—102, 1957. — 47. *Johnstone P. N., Clasen A. C., Orr T. G.*: The role of the external secretion of the pancreas in experimental high intestinal obstruction. Surg. Gyn. Obst. 57, 483, 1933. — 48. *Leufman H., Freed S. C.*: Observations on the transudate in intestinal strangulation. I. The effect of adrenal cortical extract on its toxicity. Surg. Gy. Obst. 77, 605, 1943. — 49. *Light R. A.*: Nature of Toxic Material in Closed Loop Intestinal Obstruction: Identificacion of Lysozyme Surgery, 30, 195, 1951. — 50. *Mansberger A. R., Cowley R. A., Bressman S. P., Buxton R. W.*: The origin and utilization of ammonia in strangulation obstruction of the small bowel. Annals of Surg., 150, 5, 880, 1959.

51. *Marks L. J.*: Potassium Deficiency in Surgical Patients. Ann. Surg. 132, 20, 1950. — 52. *Mayer L. D., Crip L. H.*: Tetany from small bowel resection and small and large bowel exclusion. Gastroenterology, 13, 597, 1949. — 53. *McIver M. A., White J. C., Jawsom G. M.*: The role of the Bacillus Welchii in acute intestinal obstruction. Ann. Surg. 89, 647, 1929. — 54. *Michejda K.*: Zarys Chirurgii пед ред. St. Nowicki и M. Stefanowski, главы: Choroby jelit, Choroby otrzewnej i krezki. PZWL 1954. — 55. *Moore F. D.*: Metabolic care of the Surgical Patient. Saunders, Philadelphia, London 1958. — 56. *Moore S. W.*: The physiological basis for diagnosis signs of an acute abdomen. The Surg. Clinics of North America. April 371, 1958. — 57. *Мордовский К. П.*: О роли пенициллина при шоке. Хирургия 7, 124—125, 1957. — 58. *Morton J. J.*: The differences between high and low intestinal obstruction in the dog. An anatomic and physiologic examination. Arch. Surg. 18, 1119, 1929. — 59. *Morton J. J., Sullivan W. D.*: A Comparison Between Simultaneous Equalized Closed Obstruction of Duodenum and Ileum. Arch. Surg., 21, 531, 1930. — 60. *Moseley H. F.*: Textbook of surgery. Mosby, St. Louis. 1959.

61. *Moynihan B.*: Abdominal Operations, wyd. IV, Philadelphia, W. B. Saunders Co., Vol. 1, 545, 1926, Vol. 2, 157, 1926. — 62. *Murphy F. T., Brooks B.*: Intestinal obstruction; and experimental study dealing with the causes of symptoms and death. Arch. Int. M., 15, 392, 1915. — 63. *Nemir P. Jr., Hawthorne H. R., Cohn I. Jr., Drabkin D. L.*: The cause of death in strangulation obstruction: an experimental study. I. Clinical course, chemical, bacteriologic and spectrophotometric studies. Ann. Surg. 130, 857, 1949. — 64. *Nemir P. Jr., Hawthorne H. R., Cohn I. Jr., Drabkin D. L.*: The cause of death in strangulation obstruction; an experimental study. II. Lethal action of the peritoneal fluid. An. Surg., 130, 874, 1949. — 65. *North J. P.*: The use of perfringens antitoxin in intestinal obstruction; an experimental study. Ann. Surg. 92, 277, 1930. — 66. *Obalinski A.*: Experimenteller Beitrag zur peritonealen Bluttransfusion. Przegl. Lek. 9, 10, 1880, w Jahrl. f. med. Wissensch. 1880. — 67. *Patterson M., Rossenbaum H. D.*: Enteritis Necroticans. Gastroenterology 21, 110, 1952. — 68. *Петашвили И. И.*: Некоторые вопросы патогенеза острой кишечной непроходимости и причины летальности при ней. Экспериментальная хирургия, 5, 40—43, 1960. — 69. *Петров И. П.*: Актуальные вопросы патогенеза шока. Хирургия 4, 133—137, 1961. — 70. *Poth E. J., McClure J. N. Jr.*: Intestinal obstruction. The protective action of sulfauxcidine and sulphathalidine to the ileum following vascular damage. Ann. Surg. 131, 159, 1950.

71. *Rabinovici N., Fine J.*: An experimental study of the effect of aureomycin upon the circulation of intestine subjected to vascular injury. J. Mount Sinai Hosp. N. York. 18, 90, 1951. — 72. *Ridell M. I.*: A review of the literature on preoperative prophylaxis of the bowel with antibacterial agents. Am. J. Sc. 223, 301, 1952. — 73. *Rochlin D. B., Zill H., Blakemore W. S.*: Studies of the resorption of the chromium-51 tagged erythrocytes from the peritoneal cavity, the absorption of fluids and particulate matter from the peritoneal cavity. Int. Abstr. Surg., 107, 1, 1958. — 74. *Рогожкина М. В.*: Клиническое лечение прикрытых прободных язв желудка и двенадцатиперстной кишки и отдаленные наблюдения у неоперированных больных (Клиникорентгенологический анализ). Хирургия 7, 73—78, 1957. — 75. *Sarnoff S. J., Fine J.*: The effect of chemotherapy on the ileum subjected to vascular injury. Ann. Surg. 121, 74, 1945. — 76. *Schilling J. A., McCoord A. B., Clausen S. W.*: Potassium Loss in Experimental Obstruction. Surg., Gynec. et Obst. 92, 1, 1951. — 77. *Scholefield B. G.*: Acute intestinal obstruction — Experimental evidence of the absorption of a toxin from obstructed bowel, with critical review of various methods of treatment. Guy's Hosp. Rep., London, 77, 160, 1927. — 78. *Scott H. G., Wangensteen O. H.*: Blood Losses in Experimental Strangulation and Their Relationship to Degree of Shock and Death. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med., 29, 748, 1932. — 79. *Scott H. G., Wangensteen O. H.*: Length of life following various types of strangulation obstruction in dogs. Proc. Soc. Exp. — Biol. N. 29, 424, 1931. — 80. *Smith V.*: The bacterial flora of isolated intestinal segments. J. Infect. Dis., 48, 295, 1931.

81. *Sodeman W. A.*: Pathologic Physiology. Mechanism of disease. wyd. III. W. B. Saunders Comp. Philadelphia, London 1961. — 82. *Соловьев В. М.*: Система для внутривенных вливаний различных растворов и крови во время операций. Хирургия 4, 134, 1961. — 83.

Сорокин С. С.: Динамика изменений кровеносных сосудов желудочно-кишечного тракта при перитонитах. Хирургия 4, 27—30, 1958. — 84. *Stabins S. J., Kennedy J. A.*: The occurrence of *B. Welchii* in experimental high intestinal obstruction. Arch. Surg., 18, 753, 1929. — 85. *Sweet J. E., Peet M. M., Hendrix B. N.*: High intestinal stasis. Ann. Surg., 63, 720, 1916. — 86. *Tanturi C. A., Anderson R. E.*: Morbid factors in experimental appendicitis. Surg. Gyn. Obst. 89, 165, 1949. — 87. *Ulin A. W., Ehrlich E. W., Shoemaker W. C., Azorsky J.*: A study of 227 patients with acute large bowel obstruction due to carcinoma of the colon. Surg. Gyn. Obst. vol. 108, 3, 1959. — 88. *Wangensteen O. H.*: Intestinal Obstruction. wyd. III. Springfield III. Charles Thomas C., 1955. — 89. *Wangensteen O. H., Chunn S. S.*: Studies in intestinal obstruction I. A comparison of the toxicity of normal and obstructed intestinal content. Arch. Surg., 16, 606, 1928. — 90. *Wangensteen O. H., Rea C. E.*: Distention Factor in Simple Obstruction, an Experimental Study with Exclusion of Swallowed Air by Cervical Esophagostomy. Surgery, 5, 327, 1939.

91. *West E. S., Montague J. R., Judy F. R.*: Digestion and ansorption in man with 3 feet of small intestine. Am. J. Digest. Dis., 5, 690, 1938. — 92. *Wight A., Taylor S., Minor Ch. L., Lohnes W., Cope O.*: Metabolic derangements in perming the perforated ulcer pafient. III. Derangements and shifts of sodium and chloride. A. M. A. Archives of surgery 72, 1, 166, 1956. — 93. *Williams B. W.*: Importance of toxæmia due to anaerobic organism in intestinal obstruction and peritonitis. Brit. J. Surg. 14, 195, 1926. — 94. *Wilcox C. L., McKenzie W. C.*: Acute intestinal obstruction. The surgical clinics of North America, 40, 1183, 1960. — 95. *Wilson G. S. M., Block J.*: Mesenteric Vascular Occlusion. Arch. Surg. 73, 330, 1956. — 96. *Winfield J. M., Mersheimer W. I.*: Intestinal obstruction. Physiological and Pathological Alteration. The surgical Clinics of North America. W. B. Saunders Comp. Philadelphia, London, 521, 1958. — 97. *Wolbach S. B., Saiki T. A.*: A new anaerobic spore-bearing bacterium commonly present in the livers of healthy dogs, and belived to be responsible for many changes attributed to aseptic autolysis of liver tissue. J. Med. Res., 21, 267, 1909. — 98. *Zimmerman L. M., Levine R.*: Physiologic principles of Surgery. W. B. Saunders Comp. Philadelphia, London 1957.

10

Патофизиология желудочной секреции и язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Хирургическое лечение язвенной болезни является одной из основных проблем хирургии. В результате более глубокого знакомства с выделительной функцией желудка изменились наши взгляды на сущность язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. Это существенным образом повлияло и на современную тактику хирургического лечения. Эффективное лечение язвенной болезни в настоящее время возможно лишь при серьезном знакомстве с патофизиологией желудочной секреции и патогенезом язвенной болезни. Лишь тогда хирургическая тактика, принятая при лечении данного заболевания, может оказаться эффективной.

МОТОРИКА ЖЕЛУДКА

Перистальтические движения желудочной стенки заключаются в ритмичных сокращениях, в которых принимают участие все слои. Не исключено, что в определенных условиях слизистая оболочка, как и подслизистый слой, могут также проявлять определенную подвижность по отношению к подлежащим тканям. Двигательные импульсы исходят из нервных сплетений, расположенных как в подслизистом, так и в мышечном слое (сплетения Мейснера и Ауэрбаха). Последние находятся под влиянием как блуждающих нервов, так и симпатической нервной системы.

В нормальных условиях пища переходит в двенадцатиперстную кишку порционно, причем самые большие порции переходят непосредственно после приема пищи, а затем объем их уменьшается. В препилорической части желудка перистальтические движения его являются наиболее интенсивными, а процесс перехода содержимого в двенадцатиперстную кишку координирован с функцией привратника и движениями двенадцатиперстной кишки.

На скорость перемещения пищи из желудка в двенадцатиперстную кишку влияют следующие факторы:

- 1) сила сокращения стенки желудка, пропорциональная степени наполнения его;

2) раздражение блуждающего нерва, вызванное как процессами, связанными с приемом пищи, так и с гипогликемией или некоторыми психическими раздражителями, которые действуют возбуждающим образом на перистальтику желудка (боль может тормозить перистальтику желудка);

3) механизмы, действующие с двенадцатиперстной кишки и с верхнего отрезка тонкого кишечника, которые нередко тормозят перистальтику желудка:

а) освобождение энтерогастрона из слизистой оболочки тощей кишки под влиянием жира тормозит перистальтику желудка,

б) высококислотное содержимое двенадцатиперстной кишки вызывает торможение моторики желудка,

в) проникновение в двенадцатиперстную кишку гипертонических растворов вызывает уменьшение желудочной перистальтики. В этом проявляется влияние осморцепторов, которые, по всей вероятности, находятся в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки.

СЕКРЕЦИЯ ЖЕЛУДКА

Секрет, который в разговорном языке носит название желудочной слизи, складывается из продуктов жизнедеятельности следующих клеток:

а) цилиндрических клеток, покрывающих поверхность слизистой оболочки желудка (видимая слизь) и

б) мукозных клеток, расположенных в шейках пищеварительных желез, преобладающее количество которых находится в слизистой оболочке препилорического отдела желудка (растворимая слизь) (рис. 63).

Цилиндрические клетки, покрывающие поверхность слизистой оболочки желудка, выделяют бесцветную тягучую жидкость желеобразной кон-

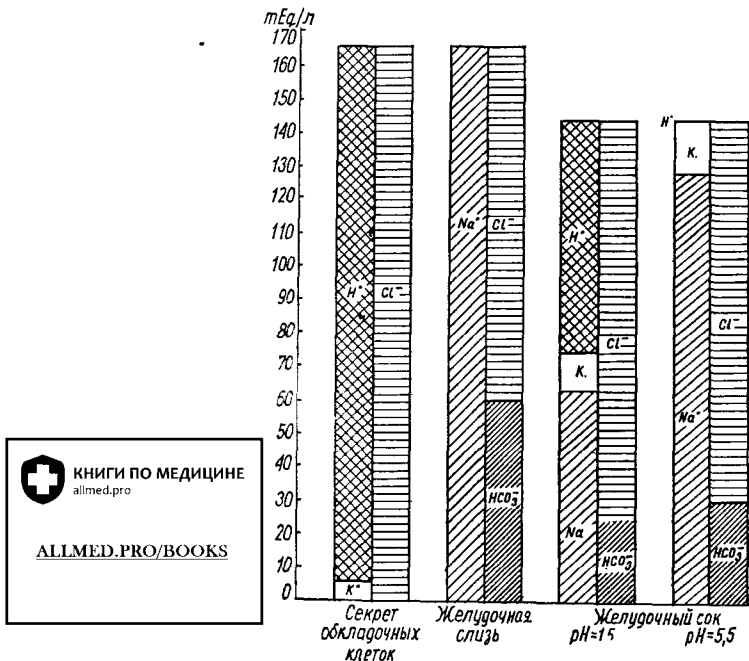
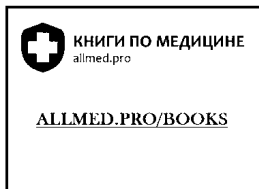


Рис. 63. Химический состав секрета клеток слизистой оболочки желудка



систенции. Эта жидкость плотно покрывает всю поверхность слизистой оболочки желудка и носит название „видимой слизи“. В состав ее входят белки из группы мукопротеинов, мукополисахариды, а также соли и углеводы. Характерной для слизи тягучестью она обязана наличию полисахаридов, которые здесь частично связаны с молекулой белка. рН „видимой слизи“ примерно равна 7,4, т.е. реакция этой слизи близка к кислотности, господствующей во внеклеточном пространстве. В просвете желудка реакция слизи изменяется под влиянием таких факторов, как соляная кислота и пищевые массы. На выделение этого вида слизи влияют прежде всего раздражители местного характера. Под их влиянием клетки, покрывающие слизистую оболочку желудка, не только увеличивают свою выделительную способность, но и слищаются в большем количестве, что может послужить причиной появления эрозий слизистой оболочки. При частом повторном действии местных раздражителей продуцируемая слизь становится все более жидкой и своим составом может напоминать трансудат. Такая форма видимой слизи теряет свою способность защищать слизистую оболочку, что может послужить одним из факторов, облегчающих переваривание слизистой оболочки желудка собственным желудочным соком. В тех местах, где цилиндрические клетки, покрывающие поверхность слизистой оболочки желудка, подвергаются частому слищиванию, дело может дойти до диапедеза эритроцитов, что иногда является причиной серьезных желудочных кровотечений.

Мукозные клетки выделяют продукт, который несколько отличается от видимой слизи, так называемую „растворимую слизь“. По своему химическому составу она сходна с видимой слизью, однако в ней преобладают мукопротеиды, а также мукопротеозы. Имеется определенная зависимость между содержанием мукопротеидов и кислотностью желудочного сока. С ростом кислотности растет содержание мукопротеидов, содержание мукопротеоз в этом случае является независимым фактором. Количество мукопротеидов в среднем равно 100 мг на 100 мл, а количество мукопротеоз колеблется от 35 до 700 мг на 100 мл. Своим строением эти белки напоминают некоторые белки плазмы, содержащиеся во фракциях α_1 - и α_2 -глобулинов. Растворимая слизь содержит также групповые субстанции А, В и АВ, которые относятся к мукопротеидам. Кислотность этой формы слизи также близка к кислотности внеклеточного пространства. В отличие от видимой слизи, растворимая слизь выделяется под влиянием импульсов общего характера, а прежде всего под влиянием раздражения блуждающего нерва. Усиленная продукция этой слизи имеет место в первой фазе желудочного пищеварения, а также под влиянием таких факторов, как гипогликемия, ацетилхолин. Серотонин вероятно также стимулирует выделение этой формы слизи.

Таким образом, т.е. что обозначают общим названием желудочной слизи, состоит из двух составных частей:

1) видимой слизи, выделяемой цилиндрическими клетками, покрывающими поверхность слизистой оболочки, и

2) растворимой слизи, выделяемой мукозными клетками.

Первый вид слизи выделяется под влиянием местных раздражителей, другой — под влиянием раздражителей общего характера. В состав слизи входят мукопротеины, мукопротеозы и мукополисахариды. Эти соединения придают слизи ее характерную тягучесть и липкость, что обеспечивает плотное прилегание ее к желудочной стенке. Кроме того, слизь, будучи скользкой, облегчает прохождение пищи в дальнейшие отделы желудочно-кишечного тракта. Защитное действие слизи не ограничивается только механической защитой слизистой оболочки желудка, она играет также серьезную роль в нейтрализации повышенной кислотности желудочного сока. Продукты

гидролиза мукопротеинов вероятно инактивируют пепсин. Один из этих продуктов, мукоигин-серная кислота, является, вероятно, ингибитором пепсина.

Состав электролитов как одной, так и другой формы слизи, несколько напоминает состав электролитов панкреатического сока. В слизи содержится примерно 160 мEq/л натрия, а из анионов — примерно 100 мEq/л хлора и 60 мEq/л HCO_3 . Таким образом, слизь имеет огромное значение как фактор равновесия и защиты слизистой оболочки желудка перед переваривающей силой соляной кислоты и пепсина.

Желудочная слизь выделяется одновременно с другими составными частями желудочного сока, к которым относится соляная кислота и некоторые ферменты, наиболее важную роль из которых играет пепсин.

Механизм образования соляной кислоты уже с давних пор является предметом многочисленных исследований. Клод Бернар впервые, пользуясь гистохимической методикой, установил, что соляная кислота вырабатывается в обкладочных клетках. В дальнейшем многие исследователи обратили внимание на то, что для выделения соляной кислоты необходимо присутствие как кислорода, так и двуокиси углерода. Установлено также, что венозная кровь, оттекающая от слизистой оболочки желудка, обладает более щелочной реакцией, чем артериальная кровь, что вызвано высоким содержанием в ней бикарбонатов. Перечисленные изменения в крови влекут за собой изменение реакции мочи после приема пищи, а именно, рН мочи увеличивается, выделение аммиака уменьшается, количество бикарбонатов в моче увеличивается. В обкладочных клетках обнаружено большое количество некоторых ферментов. К ним относятся: карбоангидраза, сукцинатдегидрогеназа, трансгидрогеназы. Эти последние наблюдения послужили основанием к предположению, что карбоангидраза, вероятно, играет основную роль в продукции водорода, который затем переходит в просвет желудка (теория Davenport). Однако дальнейшие исследования показали, что этот фермент действительно играет важную роль в процессе образования соляной кислоты, но на другом этапе, чем считалось первоначально. В настоящее время наиболее признанной является теория Soper, согласно которой ион водорода переносится внутрь протока железы при помощи сложной системы козимазы, флавонов и катализаторов. В процессе постоянной продукции соляной кислоты наступает резкая алкализация, обкладочных клеток. Если бы в них не происходила нейтрализация, то течение жизненных процессов в обкладочных клетках стало бы невозможным. В этом процессе нейтрализации существенную роль играет, вероятно, карбоангидраза, благодаря которой избыток гидроксильных ионов постоянно нейтрализуется при помощи двуокиси углерода, доставляемой кровью.

Обкладочные клетки продуцируют сок постоянного состава (рис. 64). Этот сок содержит 160 мEq/л водорода, 6 мEq/л калия и 166 мEq/л хлора. Неодинаковая кислотность желудочного сока зависит от нейтрализующих факторов, как пища, слизь, дуоденальный сок. Количество продуцируемой соляной кислоты зависит от количества функционирующих обкладочных клеток, причем, концентрация ее постоянна, на что уже больше, чем пол века тому назад обратил внимание И. П. Павлов. Функцию обкладочных клеток возбуждает раздражение блуждающего нерва, гистамин, ацетилхолин, гормон гастрин, вырабатываемый в препилорическом отделе желудка, а также гормон, вырабатываемый в слизистой оболочке тощей кишки. Под влиянием гистамина увеличивается выделение желудочного сока с высокой кислотностью и низким содержанием пепсина и слизи. Обкладочные клетки выделяют также некоторые красящие вещества, введенные парентерально (напр. красная

нейтральная). Процесс выделения соляной кислоты всегда связан со значительным расширением сосудистого русла в слизистой оболочке желудка.

В главных клетках (рис. 65) вырабатывается основной фермент желудочного сока, а именно, пепсиноген (рис. 66). Под влиянием кислотности желудочного сока этот фермент переходит в фермент пепсин, который обладает

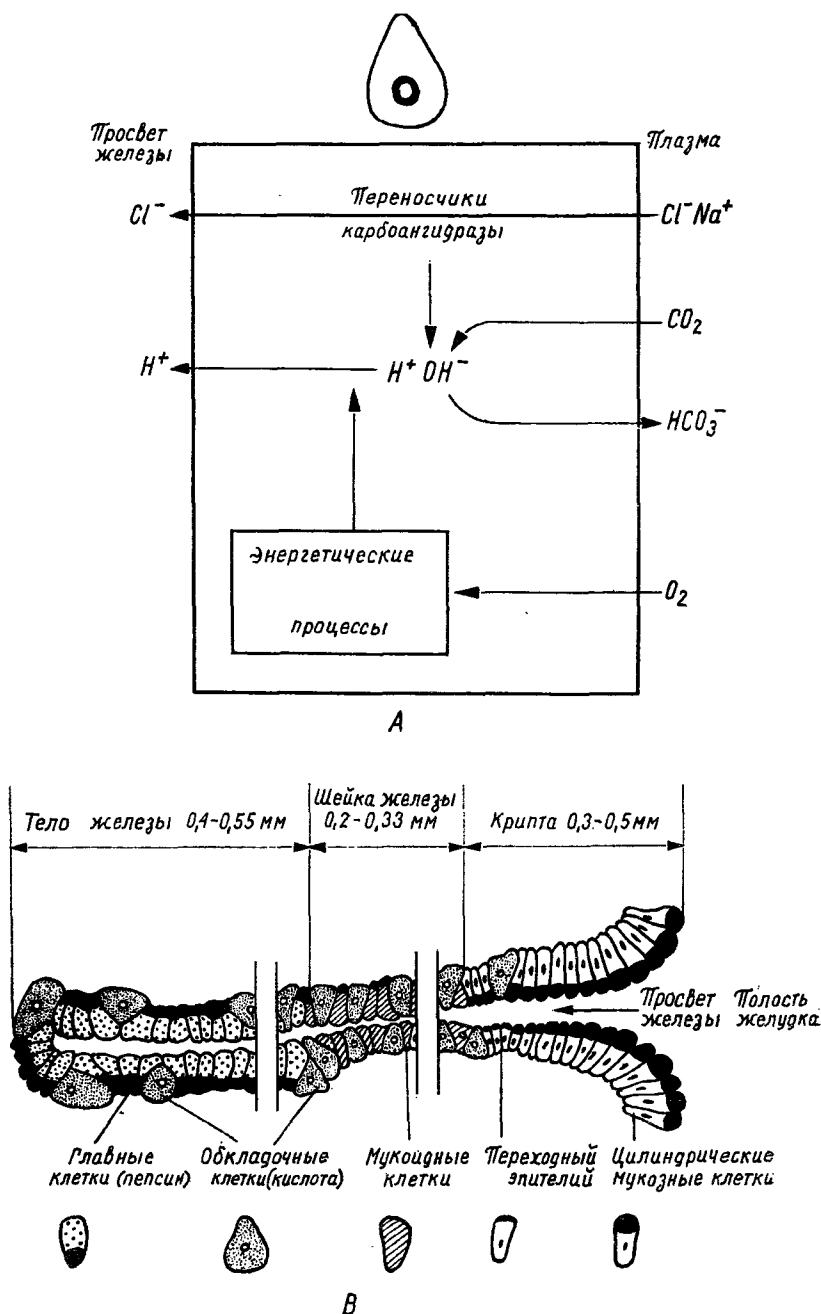


Рис. 64. А — обкладочные клетки, В — железа тела желудка

сильным протеолитическим действием. В настоящее время ряд исследователей предполагает, что пепсин не является ферментом однородного строения и действия. Вероятно имеются два протеолитических фермента, отличающиеся друг от друга оптимумом кислотности среды, при котором они могут проявлять свое действие. Предполагается, что оптимум кислотности одного фер-

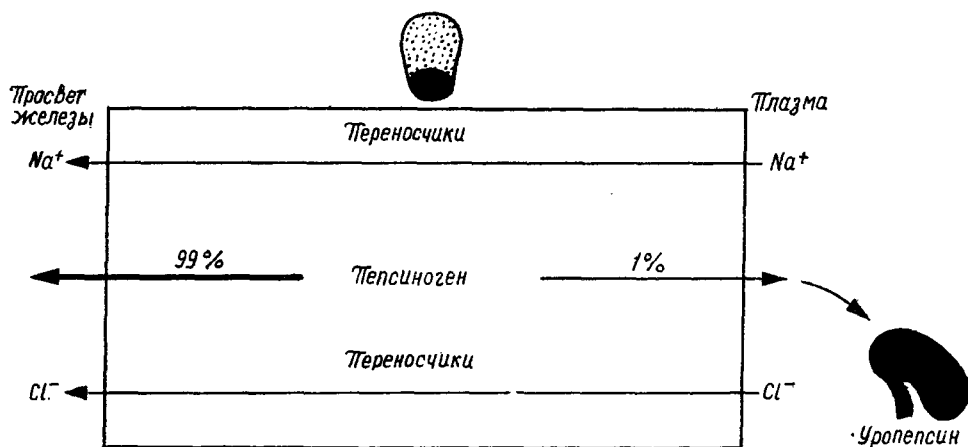


Рис. 65. Главная клетка

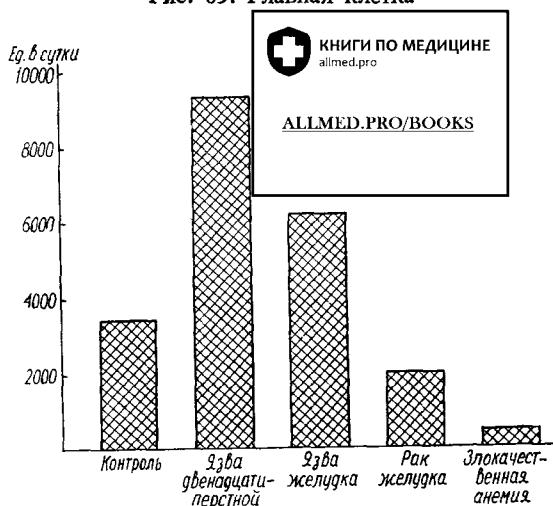


Рис. 66. Пепсиноген в моче

мента приходится на рН 1,7—3,0, тогда как другого — на рН 3,5—4,0. Пепсин, максимум действия которого проявляется при более высокой кислотности, вероятно, выделяется главными клетками тела и дна желудка, а другой вид пепсина — клетками желез препилорического отдела желудка. У здорового человека значительно преобладает первый вид пепсина, что соответствует нормальным анатомическим взаимоотношениям в слизистой оболочке желудка. Оптимум действия его соответствует кислотности, имеющей место в желудке на вершине пищеварения. У людей, у которых слизистая оболочка пилорического вида занимает все больше места, часто переходя на тело желудка, может преобладать пепсин второго вида. В этих случаях кислотность

желудочного сока снижена, что способствует влиянию второго вида пепсина. Эта теория, подтвержденная в настоящее время рядом данных, как экспериментальных, так и клинических, объясняет уже давно известное явление, что протеолитические процессы в желудке могут происходить даже при высоком рН. Однако это сложный и еще окончательно не выясненный вопрос (табл. I).

Таблица I

Типы клеток слизистой оболочки желудка, продукты их выделения и факторы, регулирующие их активность

Тип клеток	Локализация	Продукты выделения	Стимулируют выделение
Цилиндрические клетки, покрывающие поверхность слизистой оболочки желудка	Поверхность слизистой оболочки, крипты дна и пилорического отдела	„Видимая слизь“ содержащая многочисленные слизенные клетки	Стимулы местного характера
Мукоидные клетки	Шейки желез желудка и железы привратника	„Растворимая слизь“	Раздражение блуждающего нерва (серотонин?)
Главные клетки	Железы тела и дна желудка (железы препилорического отдела?)	Пепсиноген (пепсиноген I и II)	Раздражение блуждающего нерва, гастрин, 17-гидрооксикортикостероиды
Обкладочные клетки	Железы тела и дна желудка	Соляная кислота	Раздражение блуждающего нерва, гастрин, 17-гидрооксикортикостероиды, гистамин

Следует подчеркнуть, что и в настоящее время существует ряд ученых, признающих существование только одного вида пепсина.

Пепсин, или оба вида его, вырабатывается в главных клетках, в виде фермента, пепсиногена. Он виден внутри этих клеток в виде зернистости. Молекулярный вес пепсиногена равен 42000. Примерно 99% пепсиногена выделяется в просвет желудка, где под влиянием кислотности содержимого его переходит в пепсин. Этот фермент в основном действует на пептидные связи, а продуктами действия его являются протеозы и пептоны. Нередко в желудочном соке можно встретиться также с наличием аминокислот. Оставшийся 1% пепсиногена переходит в кровяное русло, откуда, ввиду небольшой величины своей молекулы, может пройти через клубочковый фильтр и проникнуть в мочу. Таким образом пепсиноген можно обнаружить как в крови, так в моче, где он носит название уропепсина. Уже в 1912 г была установлена прямо пропорциональная зависимость между количеством пепсиногена, выделяемого в желудочный сок, и уровнем его в крови, а также содержанием уропепсина в моче. Факторы, которые приводят к увеличению выделения желудочного сока, как, например, пищеварение, раздражение блуждающего нерва, 17-гидрооксикостероида, не всегда вызывают параллельное увеличение количества уропепсина.

Увеличение выделения уропепсина вызывается также действием на организм физических и психических факторов.

В нормальных условиях уровень пепсина в желудочном соке пропорционален его кислотности. В патологических условиях, однако, у людей с пониженной кислотностью можно встретиться с одновременно повышенным содержанием пепсиногена и наоборот. Пепсин является единственным ферментом в организме, который обладает способностью разлагать коллаген соединитель-

ной ткани, но не гидролизует кератина. Поэтому существует возможность образования трихобезоара у людей, проглатывающих волосы. Гистамин является химическим соединением, избирательно стимулирующим обкладочные клетки к выделению соляной кислоты, а ацетилхолин соединением, стимулирующим клетки, выделяющие пепсиноген. У здоровых людей наиболее высокий уровень пепсина приходится на период между 30—50 годами жизни, после чего наступает тенденция к падению его. У мужчин имеется больше пепсиногена, чем у женщин. Пепсиноген выделяется в просвет выводных протоков желез вместе с некоторым количеством жидкости, которая по своему составу соответствует плазме. Уже с давних времен предполагалось наличие ингибитора пепсина, содержащегося в желудочном соке. Им вероятней всего является один из продуктов гидролиза мукопротеинов, содержащихся в желудочной слизи, а именно, мукоитинсерная кислота.

Кроме пепсина в желудочном соке встречаются еще три фермента, выделяемые в небольшом количестве, но заслуживающие внимания ввиду того, что некоторые из них играют роль при патологии желудка и двенадцатиперстной кишки. Речь идет о липазе, уреазе и мурамидазе.

Желудочная липаза вырабатывается в железах кардальной области, а оптимум действия ее приходится на pH 5,0—7,9. В условиях концентрации водородных ионов, которая имеет место в желудке, сомнительно, чтобы этот фермент играл серьезную роль в гидролизе жира. Вероятно лишь эмульгированные жиры, как желток яйца и молоко, могут подвергаться разложению, и то в незначительной степени.

В желудочном соке обнаружена также уреаз, фермент, максимум активности которого приходится на pH 8,0. Вопрос происхождения его еще окончательно не решен, однако в настоящее время предполагается бактериальное происхождение его. Содержание этого фермента в желудке растет с падением кислотности, что связано с появлением условий для развития бактериальной флоры в просвете этого органа. Фермент этот обнаружен в цитоплазме клеток, покрывающих слизистую оболочку желудка, а также в самой слизистой оболочке, вблизи обкладочных клеток. Под его влиянием может разлагаться мочевина, содержание которой в желудочном соке в среднем равно 2 мг%. Освобожденный таким путем аммиак нейтрализует соляную кислоту.

Мурамидаза.* Наличие этого фермента в желудочном соке установлено в 1930 г. Он скорее всего вырабатывается в цилиндрических клетках, покрывающих слизистую оболочку желудка. Количество его равно 17,2 единиц на один мл сока, причем оно падает после введения гистамина. Фермент обладает способностью гидролиза мукополисахаридов. Он обнаружен также в слюне, слезах, отделяемом слизистой оболочки носа, в слизи толстого кишечника. Мурамидаза может вырабатываться в лейкоцитах, при распаде которых фермент может проникать в просвет желудка. Количество его увеличивается как при язвенной болезни желудка, так и двенадцатиперстной кишки, но до сих пор нет доказательств того, что увеличение уровня фермента играет роль в патогенезе этого заболевания.

Раньше считалось, что в желудочном соке у людей постоянно присутствует сычужный фермент, с оптимумом действия при pH 5,5. Если он действительно имеется, то можно считать, что он играет роль в процессах пищеварения у людей.

То, что мы подразумеваем под желудочным соком, взятым зондом из желудка, является смесью соляной кислоты, слизи и высокомолекуляр-

* Раньше этот фермент назывался лизоцим (прим. перев.)

ных соединений, как пепсин, липаза, мукопротеиды, мукополисахариды и т.д. В зависимости от взаимоотношения количества соляной кислоты (отделяемое А) и слизи (отделяемое В), формируется прежде всего концентрация водородных ионов в полости желудка. При смешивании их концентрация водородных ионов снижается под воздействием: а) разведения, б) нейтрализации и в) буферного действия мукопротеидов. Смешение этих двух видов секрета вызывает не только снижение концентрации водородных ионов, но может привести также к падению осмотического давления в желудке (образование двуокиси углерода). Падение кислотности может быть также вызвано реабсорбцией слизистой оболочки желудка водородных ионов, на место которых вступают ионы натрия. Влияние смешения этих двух видов секрета на концентрацию водородных ионов показывает таблица II.

Таблица II

Секрет	Катионы	Анионы	Осмотическое давление (миллиосмоль/л)
	мEq/л		
Секрет А (соляная кислота)	H 160	Cl 160	320
Секрет В (видимая и растворимая слизь)	Na 160	Cl 100	320
Результат смешения	Na 80	HCO ₃ 60	
1А+1В	H 50	Cl 130	260
Результат смешения	Na 40	Cl 145	
1В+3А	H 105		290

В условиях покоя выделяется 50 мл желудочного сока в течение одного часа. В условиях пищеварения это количество увеличивается и в нормальных условиях колеблется в пределах 1500—2500 мл в сутки. Состав электролитов желудочного сока является суммой выделительной функции всех эпителиальных клеток слизистой оболочки желудка, о чем говорилось выше. Содержание их при высокой и низкой кислотности будет различным, что видно из таблицы III:

Таблица III

Химический элемент	Желудочный сок с высокой кислотностью рН 1,5—2,5	Желудочный сок с низкой кислотностью рН 5,0—5,5
Натрий	50 мEq/л	150 мEq/л
Калий	15 "	15 "
Водород	80 " (рН = 1,5)	0,015 " (рН = 5,5)
Хлор	120 "	115 "
Бикарбонат	25 "	30 "

Количество натрия в желудочном соке у здоровых людей в среднем равно 50 мEq/л, но может колебаться в значительных границах, калия — 15 мEq/л, водорода — 60 мEq/л. Ввиду того, что в желудочном соке содержится большое количество разных электролитов, то при большой потере желудочного сока при рвоте, что, например, имеет место при стенозе привратника, наступает ряд серьезных расстройств электролитного баланса.

У здорового человека продукция желудочного сока может увеличиться при двух обстоятельствах: а) в связи с процессом пищеварения, б) в связи с ре-

акцией организма на действие вредных факторов, как физических, так и психических.

Зависимость между приемом пищи и выделением желудочного сока была изучена И. П. Павловым больше, чем 50 лет назад. Классификация, которую он ввел, не потеряла значения до настоящего времени. Выделение желудочного сока, связанное с приемом пищи, он разделил на три фазы (рис. 67 и табл. IV).

- 1) неврогенную, или мозговую,
- 2) гормональную, или антральную,
- 3) кишечную фазу.

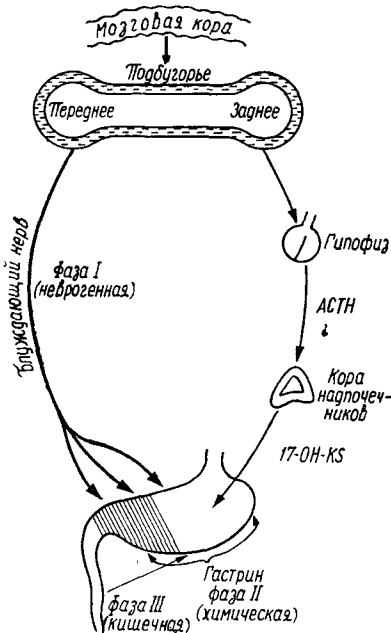
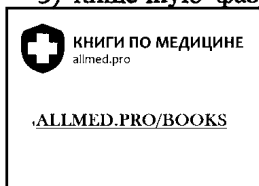


Рис. 67. Фазы желудочной секреции

Неврогенная фаза. Уже под влиянием чисто психических факторов, связанных с приемом пищи, как мысль о еде, запах, вкусовые ощущения, происходит увеличение выделения желудочного сока. В этом случае импульсы идут из коры мозга к передней части подбугорья, оттуда, по блуждающим нервам, доходят до выделительных клеток слизистой оболочки желудка. „Латентный“ период, который длится от момента воздействия стимулов до начала выделения желудочного сока, равен примерно 7 минутам, после чего, в течение получаса, выделяется желудочный сок с высоким содержанием слизи и соляной кислоты. Причиной раздражения блуждающих нервов может являться также гипогликемия. Считается, что в неврогенной фазе процесса пищеварения выделяется примерно 45% всей кислоты желудочного сока. При перерезке блуждающих нервов неврогенная фаза желудочного пищеварения не наступает.

Гормональная фаза. В слизистой оболочке антрального отдела желудка вырабатывается гормон — гастрин. Относительно его строения мнения ученых расходятся, некоторые ученые считают, что это может быть гистамин, другие — что он является полипептидом. Непосредственным местом выделения гастрина являются измененные нервные клетки, находящиеся в этой

части слизистой оболочки желудка. Гастрин вырабатывается как под влиянием механических, так и химических стимулов. Растяжение антрального отдела желудка залежавшейся в желудке пищей, живые перистальтические движения желудочной стенки могут стимулировать выделение гастрина. Мясные экстракты, кашка из свежей печени, этиловый алкоголь, ацетилхолин, как и алкализация желудочного сока, являются факторами, которые также вызывают усиленное выделение гастрина. Под влиянием этих раздражителей освобожденный гастрин проникает в кровяное русло и гуморальным путем раздражает главные и обкладочные клетки, стимулируя их к дальнейшей продукции желудочного сока. Следует подчеркнуть, что существует также определенная зависимость между неврогенной и гормональной фазами. Дело заключается, вероятно, в том, что раздражение блуждающих нервов вызывает усиление перистальтики желудка, а особенно антрального отдела его, что служит механическим фактором, стимулирующим выделение гастрина. Последние исследования, проводимые в данной области, позволяют предполагать, что корреляция первой и второй фазы пищеварения может происходить еще другим путем (гормональный фактор). Во время второй, гормональной, фазы желудочного пищеварения выделяется еще 45% общего количества выделяемой в течение этого процесса соляной кислоты.

Возможно, что слизистая оболочка препилорического отдела желудка также обладает возможностью вырабатывать гормон, тормозящий выделение желудочного сока. Строение этого гормона до сих пор не изучено, а фактором, который стимулирует его выделение, является повышенная кислотность желудочного сока.

Кишечная фаза желудочного пищеварения начинается тогда, когда пища, а особенно белки и продукты их распада, попадают в верхний отдел тонкого кишечника. Эта фаза длится недолго, и в этом периоде, вероятно, выделяется не больше, чем 10% общего количества соляной кислоты. В слизистой оболочке верхнего отдела тонкого кишечника, как и в слизистой оболочке пилорического отдела желудка, вырабатывается гормон, тормозящий выделение желудочного сока. Он носит название энтерогастрона и выделяется под влиянием продуктов гидролиза жиров.

Выделение желудочного сока увеличивается не только под влиянием стимулов, связанных с пищеварением. Физические факторы, как и психические, действуют на организм путем раздражения задней части подбурья, стимулируя функцию передней доли гипофиза, в результате чего увеличивается выделение аденокортикотропного гормона (АСТН). Под его влиянием кора надпочечников вырабатывает увеличенное количество гормонов, из которых 17-гидроксикортикостероиды, вероятно, действуют стимулирующим образом на слизистую оболочку желудка. Гидрокортизон и другие гормоны близкого к нему строения вызывают увеличение выделения желудочного сока с высоким содержанием соляной кислоты и пепсина при небольшом количестве желудочной слизи. Эти гормоны действуют вероятно непосредственно на железистые клетки, так как действие их отмечается также после перерезки блуждающих нервов. Выделение желудочного сока с большой переваривающей силой и низким содержанием слизи создает условия, способствующие самоперевариванию слизистой оболочки желудка, тем более, что в этом периоде в желудке отсутствует такой важный защитный фактор, каким является пища. В этом периоде отмечается увеличенное выделение уропепсина.

При некоторых психических состояниях, особенно если они протекают с гипогликемией, может увеличиться выделение желудочного сока под влиянием раздражения блуждающих нервов.

Таким образом, у нормального и здорового человека увеличенная продукция желудочного сока имеет место прежде всего в связи с процессом пищеварения, а также и под влиянием действия на организм раздражителей (стресс). В последнем случае раздражение слизистой оболочки происходит чаще всего по пути задняя часть подбугорья → гипофиз → кора надпочечников, реже передняя часть подбугорья → блуждающий нерв (рис. 68).

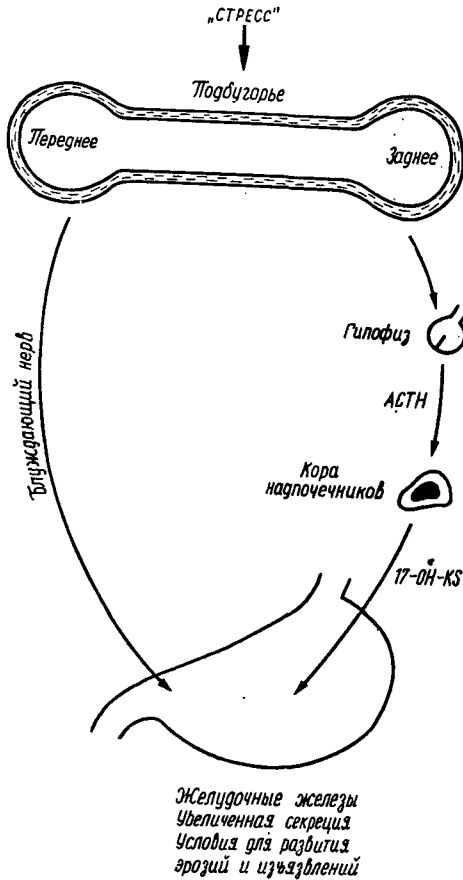


Рис. 68. Влияние стресса на желудочную секрецию

Благодаря наличию желудочной слизи не происходит самопереваривания слизистой оболочки желудка. На нейтрализацию желудочного сока влияют, кроме того, другие факторы, как принятая пища, забрасывание дуоденального содержимого в желудок. Имеет также значение торможение выделения желудочного сока гормонами, выделяемыми как в слизистой оболочке пилорического отдела желудка, так и в слизистой оболочке тощей кишки (энтерогастрон).

Возможность реабсорбции водородного иона слизистой оболочкой желудка также вероятно является фактором, влияющим на кислотность желудочного сока. В организме вероятно имеются также факторы, инактивирующие пепсин. К ним относятся мукоитинсерная кислота (4, 6, 7, 9, 10, 16, 18, 19, 20, 24, 26, 28, 29, 33, 34, 36, 37, 43, 44, 45, 46, 48, 59, 62, 63, 79, 81, 86, 87, 89, 91, 95, 97, 101, 102, 103, 104, 105, 110, 112).

Таблица IV

Фаза пищеварения	Пути воздействия	Выделение соляной кислоты	Что воздействует
Фаза I (неврогенная)	Блуждающий нерв	45%	Вид Запах Вкус Гипогликемия
Фаза II (химическая-гормональная)	Гастрин	45%	Растяжение антрального отдела Мясные экстракты Алкоголь Ацетилхолин Продукты гидролиза белков
Фаза III (кишечная)	Кишечный гормон (энтерогастрон)	10%	Продукты гидролиза белков

ПАТОГЕНЕЗ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

В нормальных условиях существует равновесие между факторами, продуцирующими кислый желудочный сок высокой протеолитической активности, факторами, нейтрализующими соляную кислоту и ингибиторами пепсина. Нарушение равновесия создает условия для самопереваривания слизистой оболочки желудка или верхнего отдела двенадцатиперстной кишки, что проявляется развитием пептических язв.

Кроме переваривающих факторов, развитию язв в желудке и двенадцатиперстной кишке способствуют соответствующие местные условия. К таким факторам можно отнести: сосудистые спазмы, вызывающие анемию определенного участка слизистой оболочки, артериально-венозные свищи, местные расстройства выделения слизи (повторяющееся действие местных факторов и их влияние на выделение видимой слизи), местные спазмы слизистой оболочки желудка, наконец, генетические факторы, которые могут обусловить аномалии строения слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки.

Из вышесказанного следует, что пептические язвы развиваются в результате:

- 1) диспропорции между переваривающей силой желудочного сока и действием защитных факторов,
- 2) местных изменений в слизистой оболочке желудка и двенадцатиперстной кишки (сосудистые расстройства, генетический фактор).

Диспропорция между переваривающей силой желудочного сока и действием защитных факторов имеет место при следующих обстоятельствах:

- а) при чрезмерной стимуляции обкладочных клеток, а иногда и главных,
- б) при исчезновении, полном или частичном, нейтрализующих факторов.

Роль этих двух факторов в развитии пептических язв доказана не только при помощи многочисленных экспериментальных данных на животных, но также анализом клинических данных. Усиленное выделение кислого желудочного сока достигалось при помощи гистамина. При этом у животных наблюдалось длительное повышение кислотности желудочного сока, а затем развитие многочисленных пептических язв, на развитие которых перерезка блуждающих нервов не оказывала никакого влияния. Хроническое повышение кислотности вызывает также введение АСТН или гидрокортизона. Кроме

того имеется ряд других способов, при помощи которых можно в условиях эксперимента вызвать повышение кислотности желудочного сока, что у животных приводит к развитию пептических язв. Эти наблюдения свидетельствуют о связи развития пептической язвы с повышенной кислотностью желудочного сока.

Уменьшения действия нейтрализующих факторов можно добиться разными способами, причем чаще всего применяется методика Mann и Williamson или методика Shay. При первой методике содержимое двенадцатиперстной кишки отводится в дистальную часть ободочной кишки, при одновременном анастомозе желудка с первой петлей тощей кишки. У собак, которым произведена такая операция, желудочный сок действует непосредственно на слизистую оболочку тощей кишки. Ввиду отсутствия нейтрализующего действия дуоденального содержимого, в тощей кишке развивались пептические язвы. При методе Shay перевязка привратника у крыс вызывает задержку кислого желудочного сока в желудке, причем, на него не действуют нейтрализующие факторы. При этих условиях развиваются пептические язвы. Перерезка блуждающих нервов приводила к уменьшению развития пептических язв при методике Shay, но не ликвидировала их. Действие нейтрализующего фактора можно уменьшить также путем отведения желчи или панкреатического сока наружу. В то же время, произведенные исследования позволяют считать, что влияние поджелудочной железы на выделение желудочного сока не ограничивается исключительно нейтрализующим действием. Удаление поджелудочной железы вызывает увеличение количества выделяемого желудочного сока в два раза.

Многочисленные экспериментальные данные, полученные на животных, подтверждают роль местного фактора в развитии пептических язв. Основное значение имеют расстройства кровоснабжения слизистой оболочки, вызванные спазмом или расширением кровеносных сосудов. Последние могут наступать под влиянием местных раздражителей, как и под влиянием общих факторов, действующих на организм. Серьезную роль в снижении локальной устойчивости слизистой оболочки вероятно играет уменьшение активности цилиндрических клеток, которое наступает под влиянием повторяющегося действия местных факторов.

У людей, в условиях действия на организм разных факторов и стимулов, как физических, так и действующих исключительно неврогенным путем (через кору головного мозга — эмоциональные состояния, как злоба, страх, беспокойство), а также при физических усилиях, инфекционных заболеваниях и т.д. дело может дойти до повышения кислотности желудочного сока под влиянием раздражения центров в подбугорье. Отсюда стимулы идут по двум известным нам путям и могут влиять стимулирующим образом на желудочную секрецию:

- 1) неврогенным путем с передней части подбугорья, в первую очередь через блуждающий нерв,
- 2) гормональным путем, с задней части подбугорья, через переднюю долю гипофиза (АСТН) до коры надпочечников.

В период действия на организм вредных факторов, гиперсекреция желудочного сока чаще всего наступает гормональным путем, реже неврогенным, а возможно, что в некоторых случаях обоими путями. Увеличенная секреция желудочного сока, наблюдаемая вне пищеварения, ввиду отсутствия таких нейтрализующих факторов, как пища, может привести к развитию эрозий и острых пептических язв. Это явление усиливается при увеличении продукции 17-гидроксикетостероидов ввиду того, что в этом случае имеет место уменьшение выделения слизи. Гормоны коры надпочечников влияют непосред-

ственно на клетки желудочных желез, так как перерезка блуждающих нервов не ликвидирует их действия. При стрессе отмечается значительное повышение уровня уропепсина в моче, которое наступает в среднем через два часа от момента воздействия раздражающего фактора.

Зависимость между действием агрессивных факторов на организмы и развитием пептических язв известна с давних времен. Уже в начале XIX века отмечено развитие острых пептических язв после ожогов кожи (язвы Culling). В настоящее время известно, что изменения этого вида развиваются прежде всего в результате гиперфункции коры надпочечников. Спустя 100 лет, в тридцатых годах нашего века, Cushing описал развитие острых пептических язв после операций на центральной нервной системе. Такие же изъязвления развиваются после повреждения мозга, особенно в области подбугорья. Предполагается, что изъязвления этого вида появляются главным образом в результате раздражения блуждающих нервов, т.е. неврогенным путем (язвы Cushing).

Увеличенная секреция гиперацидного желудочного сока имеет место не только при гиперфункции коры надпочечников, но и в некоторых случаях гиперфункции парацитовидных желез, а также при симптомокомплексах, связанных с некоторыми новообразованиями островков Лангерганса. Зависимость между функцией парацитовидных желез и выделением желудочного сока представляется следующим образом. При снижении уровня кальция в крови ниже 7 мг% секреция желудочного сока уменьшается, а при повышении уровня его в границах от 12 до 16 мг% — увеличивается секреция желудочного сока высокой переваривающей силы. Такое повышение уровня кальция в крови имеет место при гиперфункции парацитовидных желез. Возникают условия для развития пептических язв; у этих больных язвы локализируются прежде всего в двенадцатиперстной кишке. Однако положение вещей изменяется по мере дальнейшего увеличения уровня кальция в крови выше 16 мг%. При таком высоком уровне кальция, особенно при длительном повышении его, развиваются обызвествления не только в почечной паренхиме (нефрокальциноз), но и в слизистой оболочке желудка, что в результате приводит к уменьшению выделения желудочного сока и даже к ахилии. У таких больных пептические язвы обычно не развиваются. Отсюда следует, что только определенная фаза гиперфункции парацитовидных желез способствует развитию пептических язв.

Zollinger и Ellison описали опухоли островков Лангерганса, при которых отмечается гиперсекреция желудочного сока большой переваривающей силы. У этих больных очень часто встречаются пептические язвы, нередко множественные, с выраженной тенденцией к пенетрации в соседние органы и к перфорации. Исходный пункт этих новообразований еще окончательно не установлен, они скорее всего происходят из Δ -клеток островков Лангерганса. Такие язвы встречаются нечасто, до настоящего времени в литературе имеются сообщения примерно о 80 случаях. Аденомы этого вида могут подвергаться злокачественному перерождению, давая отдаленные метастазы, особенно в печень. Следует отметить, что не у всех больных с новообразованиями этого вида отмечается гиперсекреция желудочного сока и развитие пептических язв. Примерно у 10% этих больных имеют место поносы, приводящие к очень значительному обезвоживанию и гипокалиемии, часто с летальным исходом. Если такому больному произвести резекцию желудка по поводу язвенной болезни, не удаляя одновременно существующей опухоли островков Лангерганса, то через короткое время может развиваться пептическая язва анастомоза. Нам кажется, что тенденция к изъязвлениям увеличивается после резекции желудка, что некоторые авторы объясняют удалением антрального отдела же-

людка и лишением этих больных тормозящего влияния гормона, выделяемого в этой части слизистой оболочки. Этот синдром представляет большой интерес с точки зрения патогенеза язвенной болезни, так как указывает на то, что в некоторых случаях в патогенезе заболевания может принимать участие гормональный фактор, характер которого еще неизвестен.

Гипогликемия, приводящая к раздражению блуждающего нерва, может служить причиной развития пептических язв, особенно двенадцатиперстной кишки. Аденомы β -клеток островков Лангерганса протекают с гиперпродукцией инсулина, что может привести к хроническому раздражению блуждающих нервов. Следовало бы ожидать частых пептических язв у этой группы больных. Однако клинические данные не подтверждают этого предположения, и хотя при несидиобластомах пептические язвы двенадцатиперстной кишки встречаются чаще, чем в нормальных популяциях, язвенная болезнь не является характерной для опухоли данной локализации.

Приведенные выше замечания свидетельствуют о значении гормональных расстройств в патогенезе язвенной болезни. Наиболее частой причиной пептических язв в этих нозологических группах являются аденомы островков Лангерганса, состоящие из клеток, отличающихся от β -клеток — вероятно, из Δ -клеток. Затем идут аденомы паращитовидных желез, случаи первичной гиперфункции коры надпочечников, и, наконец, аденомы островков Лангерганса, состоящие из β -клеток. Процентные соотношения этих новообразований:

- | | |
|--|-----|
| 1) аденома клеток островков Лангерганса, отличающихся от α - и β -клеток (Δ -клетки?) | 82% |
| 2) аденома паращитовидных желез | 15% |
| 3) аденома коры надпочечников | 2% |
| 4) аденома β -клеток островков Лангерганса | 1% |

Несомненно, что в основе язвенной болезни чаще всего лежит гиперсекреция желудочного сока большой переваривающей силы, чему часто сопутствует недостаточное действие нейтрализующих и защитных факторов. В некоторых случаях может выделяться нормальное количество сока нормальной кислотности; в таких случаях развитие пептических язв связано со значительным уменьшением активности нейтрализующих факторов.

Какие же факторы влияют здесь на увеличение кислотности и гиперсекрецию желудочного сока? К ним относится хроническое раздражение блуждающих нервов, увеличенное выделение гастрина, гормональные расстройства, а особенно гиперфункция коры надпочечников.

Нам кажется, что и у людей местный фактор играет существенную роль в развитии пептических язв. Об этом свидетельствуют наблюдения над славным Томом, человеком, которому была произведена гастростомия, и у которого производились непосредственные наблюдения над функцией слизистой оболочки желудка под влиянием различного вида раздражителей. Было отмечено, что изменения настроения, чувство вражды или злобы, немедленно приводили к изменениям кровообращения слизистой оболочки желудка. Вполне вероятным в настоящее время можно считать и то, что и генетический фактор играет роль в развитии язвенной болезни у людей. Установлено, что люди с группой крови 0 обладают гораздо большей предрасположенностью к язвенной болезни, чем с группой А, В и АВ.

Таким образом, механизм развития пептических язв несомненно сложен. В настоящее время существуют основания предполагать, что все пептические язвы, протекающие хронически, первоначально возникают как острые изъязвления. Процесс начинается с разрушения цилиндрического эпителия, покрывающего слизистую оболочку, и развития отдельных или множественных

плоских эрозий, которые в большинстве случаев быстро заживают, благодаря регенерационной способности слизистой оболочки желудка. Следует предполагать, что эрозии этого вида могут появляться многократно, особенно в периодах, связанных с действием стрессовых факторов на организм.

В определенных случаях из изъязвлений могут развиваться язвы, которые, быстро охватывая всю толщину желудочной стенки или двенадцатиперстной кишки, могут привести к перфорации данного органа. В других случаях, острые изъязвления, повреждая слизистую оболочку желудка, могут привести к кровотечениям в просвет желудочно-кишечного тракта. Часто эти кровотечения одновременно сопровождаются кровотечениями со всей поверхности слизистой оболочки желудка, вызванные ее гиперемией и развитием многочисленных мелких эрозий.

Большинство острых пенетрирующих изъязвлений этого вида не приводит ни к перфорациям, ни к кровотечениям. Однако, часто они бывают слишком глубокими, чтобы могли зажить самостоятельно; в этих условиях в окружающих тканях развивается рубцовая соединительная ткань, и тогда язвы становятся хроническими. Эти язвы чаще всего локализуются в препилорическом отделе желудка или начальной части двенадцатиперстной кишки.

Клинические наблюдения, относящиеся как к язвенной болезни желудка, так и к язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, уже давно указывают на то, что причина этих двух заболеваний вероятно различна.

У больных язвой двенадцатиперстной кишки отмечается прежде всего значительное увеличение секреции желудочного сока большой переваривающей силы, особенно в периоды между приемами пищи. Нередко количество желудочного сока у этих больных превышает 5 л в сутки, причем, значительное количество его выделяется во время сна. У этих больных наблюдается также значительное усиление перистальтики желудка, в результате чего ускоряется прохождение содержимого из желудка в двенадцатиперстную кишку. Этот синдром гиперсекреции желудочного сока и повышенной моторики желудка позволяет предполагать, что у этих больных на первый план выдвигается увеличение тонуса блуждающих нервов. Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки является заболеванием несомненно хроническим, начало ее чаще всего приходится на 25—30-летний возраст. При этом заболевании наблюдается два типа ремиссий: а) один с длительными ремиссиями, часто многолетними, в эти периоды у больных не отмечается никаких субъективных симптомов заболевания даже без лечения, б) другой вид ремиссий заключается в уменьшении симптомов в определенные периоды года, после чего обычно наступают обострения, обычно весной и осенью. Болеют прежде всего мужчины, язвы двенадцатиперстной кишки у них встречается в 3 раза чаще, чем у женщин.

Иначе обстоит дело с язвой желудка. У этих больных обычно выделяется нормальное количество желудочного сока, кислотность которого редко бывает повышенной, а иногда даже понижена. При рентгенологическом исследовании видна ослабленная перистальтика желудка, что приводит к задержке содержимого в желудке и замедленному прохождению его в двенадцатиперстную кишку. Заболевание не имеет тенденции к ремиссиям, скорее носит прогрессирующий характер, развивается обычно в более позднем возрасте, примерно в 40 лет. Отношение мужчин к женщинам равно 3 : 2 и приближается к тому, которое имеет место при раке желудка. Замедленное прохождение содержимого из желудка и задержка его в желудке приводит к увеличенному выделению гастрина; поэтому можно предполагать, что при этой форме язвенной болезни гормональный фактор играет существенную роль.

В связи с различной клинической картиной, Dragstedt и его школа, а также

ряд других авторов, выдвинули теорию, что при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки основной причиной заболевания является длительное раздражение блуждающих нервов, а при язвенной болезни желудка — увеличенное выделение гастрина. Другими словами, язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки является как бы продолженной и проявляющейся в несоответствующее время первой фазой желудочного пищеварения. В основе язвенной болезни желудка лежат расстройства второй фазы пищеварения. Ночное выделение желудочного сока при этих двух заболеваниях представлено в таблице V, которая подтверждает факт увеличенного выделения гиперацидного желудочного сока во время сна у больных с язвенной болезнью.

Таблица V

Ночное выделение соляной кислоты у здоровых людей и у больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (Zimmermann)

Количество выделяемой HCl mEq/час	Процент лиц, выделяющих указанное количество		
	норма	язва двенадцатиперстной кишки	язва желудка
0— 0,002	100	100	100
0,003— 1,14	100	100	87
1,15 — 2,28	51	99	38
2,29 — 3,42	17	80	16
3,43 — 4,56	13	68	3
4,57 — 5,70	9	53	1
5,71 — 6,84	2	33	0
6,85 — 7,98	1	21	0
7,99 — 9,12	0	12	0
9,13 —10,26	0	9	0
10,27 —11,40	0	6	0
11,41 —12,54	0	3	0
12,55 —13,68	0	1	0

I. Язва двенадцатиперстной кишки (длительное раздражение блуждающих нервов)

- а) Гиперсекреция даже в покое (ночью)
 - б) Повышенная кислотность
 - в) Возбужденная моторика желудка
- Ранее начало — 30 лет

Ремиссия

Отношение мужчин к женщинам 4 : 1



II. Язва желудка (продление действия гастрина)

- а) Секретия нормальная, но продленная
- б) Нормальная кислотность
- в) Сниженная моторика

Начало примерно в 40-летнем возрасте

Отсутствие ремиссий

Отношение мужчин к женщинам 3 : 2

III. Язва двенадцатиперстной кишки + язва желудка

I. Язва двенадцатиперстной кишки

Сужение привратника

Задержка желудочного содержимого

Раздражение антрального отдела (гастрин)

II. Язва желудка.

Ряд экспериментальных и клинических данных свидетельствует о том, что эта теория в общих чертах является научно обоснованной. Однако следует помнить о том, что обе фазы пищеварения, как первая, так и вторая, невозможно отделить друг от друга, и что в каждом случае раздражения блуждающих нервов существует раздражение слизистой оболочки антрального отдела желудка, а в связи с этим — увеличенное выделение гастрина.

Представленная теория находит подтверждение в клинических наблюдениях. У больных, у которых одновременно была обнаружена язва желудка и двенадцатиперстной кишки, можно считать, основываясь не только на анамнезе, но и на предыдущих рентгенологических исследованиях, что раньше появилась язва двенадцатиперстной кишки, и лишь при развитии сужения привратника желудочное содержимое, задерживаясь в желудке, содействовало раздражению пилорического отдела его, в результате чего возникла язва желудка (3, 5, 8, 19, 20, 21, 26, 27, 39, 40, 43, 44, 50, 52, 54, 55, 58, 70, 71, 72, 77, 80, 83, 84, 91, 94, 96, 98, 106, 114, 115, 116).

ОСЛОЖНЕНИЯ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

Пептические язвы, как острые, так и хронические, часто, хоть не всегда, сопровождаются сильными болями. Предполагается, что причиной этих болей могут являться спастические состояния желудка или пенетрация язвы в соседние органы. Однако жизни больного угрожают другие осложнения, а именно:

- 1) сужение привратника,
- 2) кровотечения в просвет желудочно-кишечного тракта,
- 3) перфорация желудка,
- 4) злокачественное превращение, которое имеет место исключительно при язве желудка.

Сужение привратника (рис. 69, 70, 71) может развиваться как при язве желудка, так и при язве двенадцатиперстной кишки, чаще, однако, при последней. Наиболее частой причиной этого осложнения являются язвы двенадцатиперстной кишки, расположенные в непосредственном соседстве с привратником, которые послужили исходным пунктом рубцового процесса. Этот процесс приводит к сужению просвета привратника, иногда значительному, в некоторых случаях диаметр его не превосходит 0,5 см. Клинические симптомы сужения привратника дают также язвы двенадцатиперстной кишки, расположенные на задней стенке этого органа и пенетрирующие в поджелудочную железу. Отек и воспалительный инфильтрат, которые развиваются в этом случае, препятствуют прохождению желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку. Наконец, язвы желудка, локализующиеся в антральном отделе вблизи привратника, с резкой воспалительной реакцией, могут также являться причиной затрудненного прохождения пищи в двенадцатиперстную кишку. Таким образом, причиной расстройств прохождения желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку прежде всего является язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, реже — язва желудка. При этом осложнении язвенной болезни в организме наступают серьезные расстройства, в основе которых лежат два фактора:

- а) невозможность усвоения принятой жидкости и пищи,
- б) потеря желудочного сока при рвоте.

Эти два фактора приводят к прогрессирующему истощению и обезвоживанию больных, расстройствам кислотно-щелочного равновесия в организме.

Более тяжелые расстройства наблюдаются у больных с гиперсекрецией желудочного сока, так как при рвоте они теряют значительно большее количество воды и электролитов. Поэтому наиболее тяжелые расстройства имеют место у больных со стенозом привратника, вызванным язвой двенадцатиперстной кишки.

Содержание электролитов в желудочном соке с высокой кислотностью приведено выше. Так как секреция сока такого состава может превышать 3 л в сутки, потеря хлора, водорода, натрия и калия может быть очень значительной.

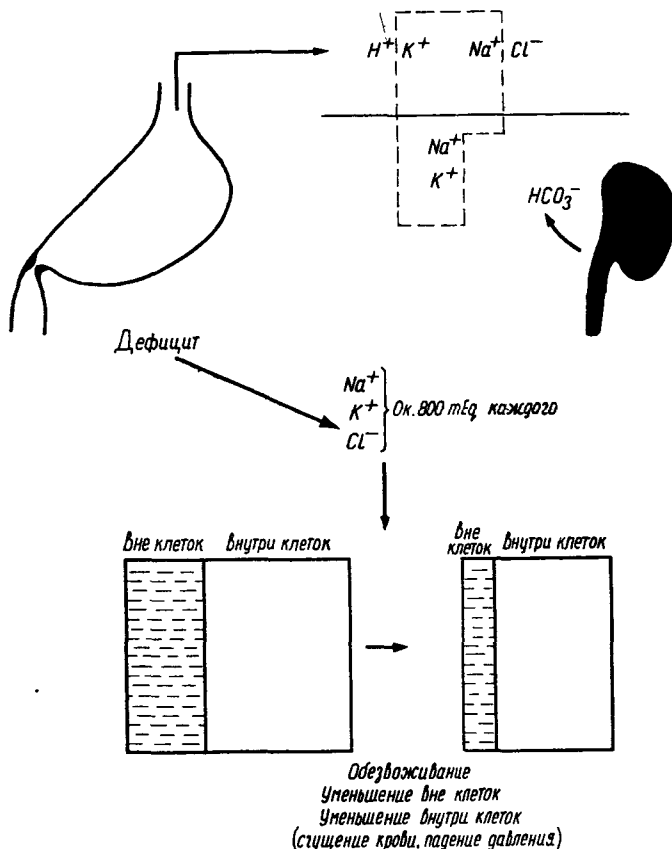


Рис. 69. Сужение привратника I

Исследования, произведенные в данном направлении, показали, что дефицит натрия, калия и хлора неоднократно превышает 800 мEq каждого из них. Потеря калия и натрия равна примерно 25% общего количества их у мужчин весом 70 кг. Такой большой дефицит электролитов приводит к серьезным расстройствам кислотно-щелочного равновесия в организме. Одновременно дефицит воды у этих больных может превышать 5 л. Поэтому у них наблюдается уменьшение количества циркулирующей крови при одновременном повышении уровня гематокрита. Систолическое давление понижено, диурез уменьшен, удельный вес мочи повышен. Однако наиболее существенными являются расстройства электролитного баланса, которые также можно разделить на три периода.

В первом периоде сужения привратника потеря катионов H^+ , Na^+ , K^+ , анионов Cl^- приводит к следующим расстройствам:

а) потеря водородного иона приводит к алкалозу во внеклеточном пространстве,

б) избыток бикарбонатов выделяется с мочой, причем, катионами являются ионы натрия и калия. Усиленное выделение иона калия в этом периоде является следствием задержки водородного иона в организме (замещение K^+ водородом в дистальной части почечных канальцев),

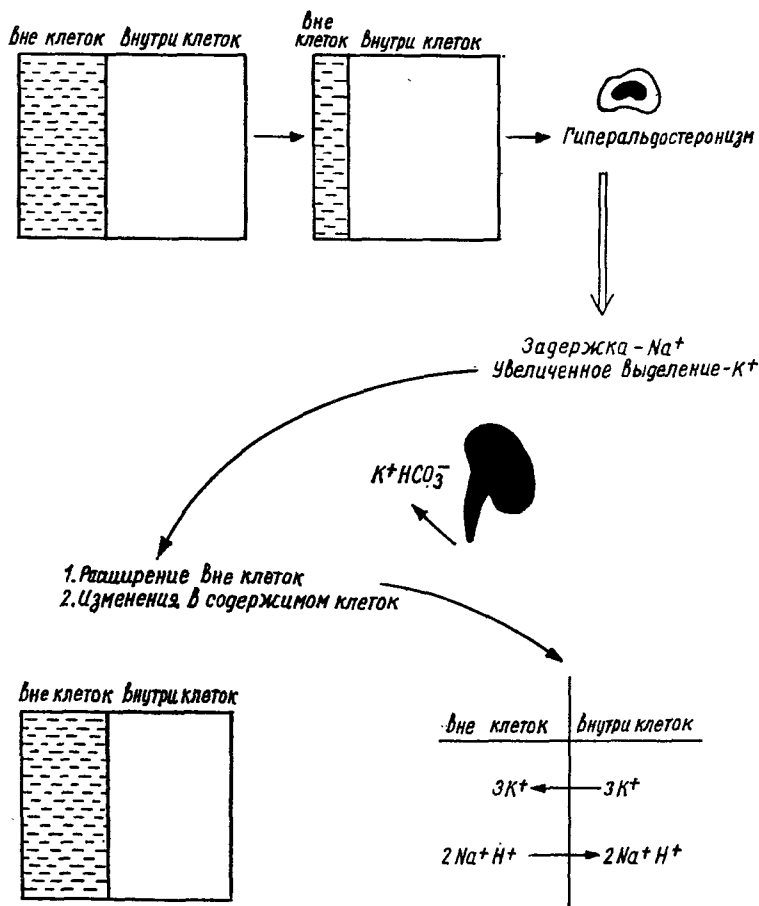


Рис. 70. Сужение привратника II

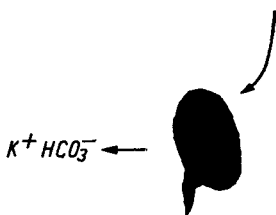
в) потеря ионов натрия и калия происходит через желудочно-кишечный тракт (в результате рвоты) и через почки. В этом периоде реакция мочи является щелочной, внеклеточное пространство уменьшается (обезвоживание, потеря натрия), уровень калия во внеклеточном пространстве незначительно снижается. Артериальное давление падает, уменьшается количество циркулирующей крови.

Второй период сужения привратника характеризуется уменьшением внеклеточного пространства и падением общего количества натрия, что ведет

к проявлению действия альдостерона. В этом периоде появляется гиперальдостеронизм с задержкой натрия в организме. Одновременно под влиянием этого же гормона выделение калия почками еще больше усиливается и углубляется дефицит его. В этом периоде имеют место следующие расстройства:

Внутриклеточный ацидоз и внеклеточный алкалоз

Алкалоз		Алкалоз Внеклеточный	Ацидоз Внутриклеточный
Na ⁺	HCO ₃ ⁻	3K ⁺	Na ⁺
	Cl ⁻		H ⁺



Гипокалиемический алкалоз внеклеточный

Поражение клеток почечных канальцев, ослабление кишечной перистальтики и увеличение задержки пищи в желудке

Падение артериального давления и сгущение крови, уменьшение клубочковой фильтрации

Нарушение функции всего нефрона

Ацидоз внеклеточный + внутриклеточный

Рис. 71. Сужение привратника III

а) На место калия, который из клеток переходит во внеклеточное пространство, а затем выделяется с мочой, становится натрий и водород. На место трех ионов калия входят два иона натрия и один ион водорода. Это приводит к увеличению содержания натрия в клетках, углубляет дефицит калия в организме и приводит к развитию внутриклеточного ацидоза. Таким образом возникает внутриклеточный ацидоз с одновременным алкалозом во внеклеточном пространстве.

б) Выделение калия почками увеличивается, что может привести к серьезной гипокалиемии с симптомами поражения клеток почечных канальцев.

в) Появляется классическая картина гипокалиемического алкалоза. Уровень иона хлора в плазме может равняться 85 мEq/л, а уровень калия не превосходит 2,0 мEq/л. Больные жалуются на общую слабость, вздутие живота, вызванное расстройствами кишечной перистальтики, апатию. Одновременно наблюдаются изменения в электрокардиограмме, вызванные гипокалиемией. В тяжелых случаях может появиться тетания.

В третьем периоде развития сужения привратника в клинической картине преобладают симптомы поражения почечной паренхимы. Отмечается повреждение клеток почечных канальцев, зависящее от дефицита калия в организме, могут развиваться расстройства клубочковой фильтрации, причиной которых является снижение систолического давления крови и увеличение вязкости ее (сгущение). В результате поражения почек и дефицита катионов, в организме задерживаются кислые продукты распада белков, углеводов и жиров. Они могут накопиться в таком большом количестве, что

алкалоз внеклеточного пространства может перейти в ацидоз. У этих больных отмечается:

а) Повреждение клеток почечных канальцев, околоканальцевые обызвествления (*nephrocalcinosis*); в моче появляется белок и цилиндры.

б) Реакция крови перемещается в сторону ацидоза, накапливаются продукты распада белков, жиров и углеводов.

Если не предпринято соответствующего хирургического лечения, больные чаще всего гибнут не столько от истощения, сколько от обезвоживания, расстройств кислотно-щелочного равновесия, а также почечной недостаточности. Больных со стенозом привратника следует тщательно готовить к хирургической операции, так как они обычно истощены, обезвожены, а операционная травма может усилить имеющиеся расстройства электролитного баланса. Под влиянием травмы увеличивается выделение гормонов коры надпочечников, что усиливает действие альдостерона. При подготовке больных к операции следует:

а) Вводить больному жидкости,

б) Компенсировать дефицит электролитов,

в) Компенсировать расстройства кислотно-щелочного равновесия,

г) Механически опорожнять желудок, по мере возможности покрывать calorические потребности больного.

С этой целью больным следует вводить жидкости, содержащие натрий, калий и хлор, в расчете на то, что при компенсации дефицита электролитов выравнивается кислотно-щелочное равновесие. Однако некоторые хирурги считают, что при подготовке больного, ему следует вводить также 1% раствор хлористого аммония для более быстрой ликвидации алкалоза (I и II фаза). Вместе с электролитами больному вводят глюкозу в 5 и 10% растворе.

Кровотечения в просвет желудочно-кишечного тракта. У 20% больных они носят характер небольших кровотечений, что проявляется лишь наличием скрытой крови в кале, иногда дегтеобразным стулом, без более серьезных гемодинамических расстройств. Стул имеет дегтеобразный характер уже при излиянии в просвет кишечника примерно 50 мл крови, т.е. не всегда является доказательством профузного кровотечения. У 5% больных кровотечения могут иметь характер массивных, требующих экстренного хирургического вмешательства.

Кровотечения, которые сопутствуют язвенной болезни, могут иметь два источника:

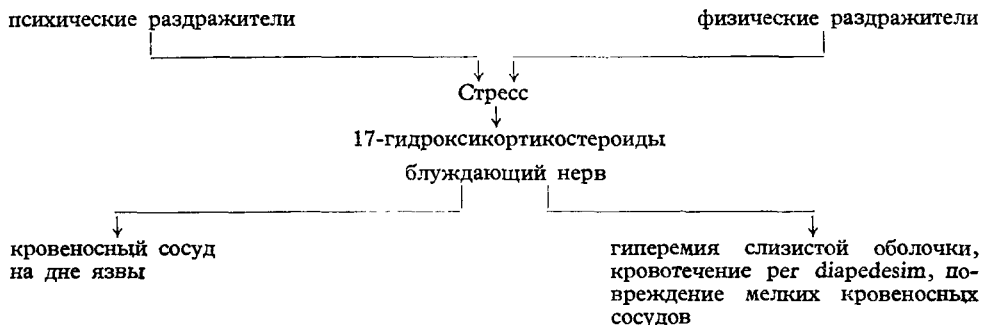
а. Кровотечения, вызванные повреждением крупного кровеносного сосуда, особенно артериального, что может иметь место при пенетрации пептической язвы. С таким осложнением можно встретиться чаще всего при язвах желудка, расположенных на малой кривизне, или при язвах двенадцатиперстной кишки, расположенных на задней стенке ее и пенетрирующих в поджелудочную железу.

б. Кровотечения с поверхности слизистой оболочки желудка, вызванные изменениями, которые имеют место при язвенной болезни. Здесь могут иметь место кровотечения *per diapedesim*, которые наступают у больных с уменьшенным выделением видимой слизи (часто повторяющиеся местные раздражения). Причиной их может также являться расширение сосудистого русла и гиперемия слизистой оболочки желудка, которые развиваются под влиянием как невrogenных факторов, так и гормонов коры надпочечников из группы 17-гидроксикортикостероидов. Эмоциональные раздражители вызывают большие изменения в кровоснабжении слизистой оболочки, что также может послужить причиной кровотечений с поверхности ее, а особенно если перед этим в ней уже имели место изменения, сопутствующие язвенной болезни. Такая зависимость кровоснабжения слизистой оболочки желудка от

психогенных факторов наблюдается нередко, классическим примером послужило исследование у исторического Тома. При кровотечениях из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта нередко имеют место одновременно оба источника кровотечения. Изложенное видно из таблицы VI.

Таблица VI

Желудочно-кишечное кровотечение:



Кровотечения в просвет желудочно-кишечного тракта при язвенной болезни отличаются своими особенностями. Во-первых, больной не извергает крови наружу, а она остается в просвете кишечника. Хотя при этом белок сохраняется в организме, но кровь, излившаяся в кишечник, является тяжелой нагрузкой для больного с кровотечением. Во-вторых, кровотечение из язвы желудка и двенадцатиперстной кишки не только приводит к уменьшению печеночного кровотока, но прежде всего к пониженному содержанию кислорода в крови воротной вены, что увеличивает гипоксию этого органа. В третьих, эти кровотечения в основном встречаются у больных в пожилом возрасте, часто страдающих артериосклерозом, что приводит к расстройствам снабжения кислородом жизненно важных органов, прежде всего печени, сердца и почек.

Основные расстройства, которые развиваются у больных с кровотечениями из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, сводятся к (рис. 72):

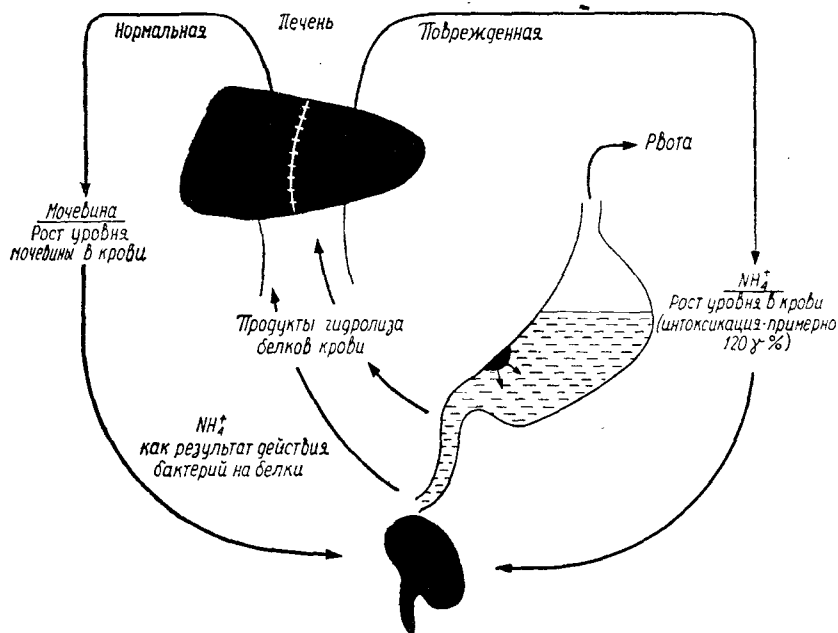
- а) внезапному падению количества циркулирующей крови, что может привести к развитию синдрома шока,
- б) почечной недостаточности, причиной которой является снижение фильтрации крови, а также гипоксия почечной паренхимы,
- в) печеночной недостаточности, вызванной гипоксией этого органа,
- г) серьезным симптомам кислородного голодания сердечной мышцы, которые могут появиться у больных с артериосклерозом.

Прежде всего следует стремиться к быстрой компенсации количества циркулирующей крови, чтобы избежать необратимых изменений в паренхиматозных органах. Вопросы, связанные с переливанием крови и кровозаменителей, рассмотрены в разделе о лечении шока.

Почечная недостаточность, которая сопутствует кровотечениям из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, является результатом как пониженной клубочковой фильтрации (падение кровяного давления), так и кислородного голодания клеток почечных канальцев (спазм кровеносных сосудов).

Кровь, скопившаяся в просвете желудочно-кишечного тракта, подвергается гидролизу, а продукты распада ее системой воротной вены переносятся в печень. При сохранившейся функциональной способности этого органа вы-

рабатывается мочевины, уровень которой в крови увеличивается, так как диурез в этих случаях понижен. Такое состояние может продолжаться довольно долго, до момента нормализации функции почек и прекращения кровотечения в просвет желудочно-кишечного тракта. У больных без функциональной недостаточности печени колебания уровня мочевины в крови после желудочного кровотечения могут являться показателем остановки кровотечения и улучшения гемодинамических условий в организме. Однако у большинства больных с язвенной болезнью отмечаются нарушения функции печени еще перед кровотечением (гипопротеинемия, гипоксия). В этих случаях после кровотечения дело может дойти до серьезного поражения печени, в результате чего затрудняется синтез мочевины. В этих случаях уровень аммиака



Увеличение выделения мочевины после нормализации диуреза

Рис. 72. Изменения в организме при кровотечении из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта

в крови увеличивается и может достигнуть высокой концентрации, так как в кишечнике имеется большое количество разложившегося белка (кровь), подвергающегося действию уреазы (бактериальная флора). Нормальный уровень аммиака в периферических венах равен 50 $\gamma\%$, а при поражении печени может возрасти до 100—150 $\gamma\%$ и привести к интоксикации. Интоксикация протекает с психическими расстройствами, беспокойством, а иногда даже с комой. У этих больных отмечаются изменения в электроэнцефалограмме.

Производились исследования зависимости уровня мочевины в крови от величины кровопотери в просвет желудочно-кишечного тракта. Эксперименты в этом направлении были произведены у здоровых людей с нормальной функцией печени. Они показали, что если здоровому человеку произвести кровопускание и дать ему выпить примерно 600 мл собственной крови, то уровень мочевины у него увеличится на 24% по сравнению с исходной вели-

чиной. При кровопускании в количестве 800 мл и принятии этой крови внутрь, уровень мочевины примерно равен 90% исходного количества. Эти данные могут иметь информационное значение для приблизительного установления связи между ростом уровня мочевины в крови и величиной кровотечения у больных с первично здоровой печенью.

У больных старше 50-летнего возраста, у которых имело место кровотечение из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, нередко отмечаются расстройства в снабжении сердечной мышцы кислородом, и даже инфаркты миокарда. Такие осложнения очень плохо влияют на гемодинамику и углубляют шок. При тяжелых кровотечениях могут наступить расстройства, связанные с кислородным голоданием центральной нервной системы. Они встречаются редко, и при диагностике их всегда следует иметь в виду отравление аммиаком.

Из вышесказанного следует, что кровотечения из верхнего отдела желудочно-кишечного тракта представляют серьезную угрозу для организма, которая растет вместе с возрастом больного. При таких кровотечениях следует немедленно принять меры к компенсации количества циркулирующей крови, нормализации диуреза, а если консервативное лечение не дает эффекта, то необходимо приступить к хирургическому лечению.

Перфорация пептической язвы желудка или двенадцатиперстной кишки относится к тяжелым осложнениям язвенной болезни. Это относится прежде всего к язвам двенадцатиперстной кишки, расположенным на передней стенке ее. Язвы желудка реже подвергаются перфорации. Если в процессе пенетрации язвы в области ее не образовались спайки, то содержимое желудка или двенадцатиперстной кишки изливается в свободную брюшную полость и развивается разлитой перитонит. Ввиду высокой кислотности желудочного сока, у огромного большинства больных перитонит в начальном периоде носит „химический“ характер. Лишь через несколько часов, в результате поражения кишечной перистальтики и прекращения выделения соляной кислоты, могут появиться условия для развития патогенных микроорганизмов. По истечении 6—8 часов воспалительный процесс имеет уже „бактериальный“ характер.

Перфорации могут подвергаться как хронические, так и острые язвы. На основании морфологических исследований, подробно собранного анамнеза, можно предположить, что острые язвы составляют примерно 25% перфорированных язв. Замечено, что в периоды большого нервного напряжения или после большой физической нагрузки, может произойти перфорация язвы у людей, которые перед этим не страдали язвенной болезнью. Большинство перфораций (75% больных) приходится на больных с хроническими язвами. У определенного количества больных наблюдается перфорация язвы без язвенного анамнеза, но также и без каких-либо данных о действии у них стресса в этом периоде. В разделе о кишечной непроходимости рассмотрены расстройства, которые имеют место в организме при развитии перитонита.

Простое зашивание перфорационного отверстия при хронических язвах у большинства больных приводит к рецидиву симптомов заболевания через короткий промежуток времени. Поэтому в настоящее время большинство хирургов производит первичную резекцию желудка при прободной язве. Однако в последнее время раздается все больше голосов, указывающих на то, что у больных, у которых перфорации не предшествовал язвенный анамнез, лучше ограничиться зашиванием прободного отверстия. В этом случае вероятно имеет место перфорация „острых язв“, следует предполагать, что большинство из них полностью заживает после такого вмешательства. Если бы однако впоследствии развилась хроническая язвенная болезнь, то никогда не поздно произвести радикальную операцию.

Злокачественное превращение язвы является предметом многолетних исследований. Это касается исключительно язвенной болезни желудка. Еще и в настоящее время мнения ученых о том, имеется ли дело с изъязвлением небольшого ракового очага, или же, как считает преобладающее большинство авторов, с истинным злокачественным превращением хронического язвенного процесса, расходятся. Примерно 9% хронических язв желудка может подвергнуться злокачественному превращению. Поскольку злокачественное превращение язвы представляет серьезную угрозу для больных с язвенной болезнью, факт этот существенным образом влияет на показания к резекции желудка. Более подробно этот вопрос рассмотрен в разделе патофизиологии заболеваний желудка (3, 22, 25, 26, 38, 64, 73, 82, 95, 106)



ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ

При хирургическом лечении язвенной болезни до настоящего времени хирурги стремились к сокращению выделения желудочного сока, наличие которого в желудке является одним из условий развития пептической язвы. Кроме того, операция сводилась к удалению самой язвы, которая может послужить источником кровотечения или перфорации, или же подвергнуться злокачественному превращению. Общепринятой в настоящее время методикой является удаление всей антральной части вместе с большей частью тела желудка. При этом желудок лишается примерно 75% выделительной поверхности, удаляется источник гастрина, что ликвидирует вторую фазу желудочного пищеварения. Резекция большей части тела желудка делает невозможной чрезмерную продукцию желудочного сока. Остается скорее теоретическая возможность первой и третьей фазы желудочного пищеварения, так как такое значительное уменьшение выделительной поверхности делает невозможным полное проявление этих фаз. Такая тактика хирургического лечения была принята как по отношению к язвенной болезни двенадцатиперстной кишки, так и желудка, причем различный патогенез этих двух заболеваний не принимался во внимание. Культи желудка, состоящая практически из дна желудка, соединяется с дальнейшей частью желудочно-кишечного тракта. Здесь существуют две возможности, а именно, анастомоз культи с двенадцатиперстной кишкой (способ Ридигера, Бильрот I), или с первой петлей тощей кишки (способ Бильрот II). Теоретически методика Ридигера является более физиологической и создает более нормальный путь для пищи. Однако оказалось, что у этих больных пострезекционный синдром встречался почти так же часто, как и после резекции по Бильроту II, а вероятность развития новых пептических язв была большей, чем при последнем методе. Технически радикальная резекция методом Ридигера иногда связана с большими трудностями, чем резекция методом Бильрот II. Поэтому в настоящее время большинство хирургов соединяет культу желудка с первой петлей тощей кишки и эта методика является общепринятой. При этой методике место анастомоза постоянно омывается щелочным дуоденальным содержимым, и поэтому при правильно произведенной высокой резекции опасность развития пептической язвы анастомоза невелика. Приводящая петля должна быть по возможности короткой, так как в этом случае на анастомоз действует более щелочной дуоденальный сок, чем это имело бы место при длинной петле. Рекомендуется также накладывать анастомоз позади поперечноободочной кишки. При анастомозе, наложенном впереди поперечноободочной кишки, приводящая петля обычно бывает длинной, ввиду чего

часто приходится накладывать дополнительно брауновское соустье, что уменьшает алкализацию культи желудка и предрасполагает к развитию рецидивов язвы. При анастомозе культи желудка с петлей тонкого кишечника необходимо следить за тем, чтобы приводящая петля не приходилась ниже отводящей, что требует высокой резекции желудка вдоль малой кривизны его. Если не придерживаться этого правила, то значительное количество желудочного содержимого будет попадать в приводящую петлю, что в результате приводит к так называемому „синдрому приводящей петли“.

Таким образом произведенная хирургическая операция не удаляет причины язвенной болезни, а является лишь симптоматическим лечением. Технически правильно произведенная резекция желудка избавляет больного от болей, возможности кровотечения или перфорации, а также от возможности злокачественного превращения язвы. Эта операция влечет за собой некоторое нарушение процессов пищеварения, а иногда приводит к мучительному пострезекционному синдрому, который прежде всего является следствием малой культи желудка. У большинства больных, которым была произведена резекция 75% поверхности желудка, получены, однако, очень хорошие результаты. На основании анализа десятков тысяч случаев можно сделать вывод, что очень хорошие результаты получены почти в 85% случаев, хотя большинство оперированных больных предъявляет некоторые жалобы после приема пищи. У 5% оперированных больных получены хорошие результаты, а примерно у 10% больных лечение не увенчалось успехом.

К неудачам можно отнести пострезекционные синдромы, иногда очень сильные, не уменьшающиеся с течением времени. К этой группе больных следует отнести также тех, у которых после резекции желудка отмечается потеря веса и анемия. Непосредственно в послеоперационном периоде пострезекционные синдромы отмечаются у значительного числа больных, однако с течением времени интенсивность их падает.

Более подробное изучение патофизиологии язвенной болезни позволило разделить язвенную болезнь двенадцатиперстной кишки и язву желудка и применить по отношению к ним различную тактику хирургического лечения. Вначале производились попытки лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки перерезкой блуждающих нервов с целью ликвидации первой фазы желудочного пищеварения. Теоретически эта операция должна была приводить к излечению язвы двенадцатиперстной кишки. Несмотря на то, что гиперсекреция кислого желудочного сока прекращалась, перерезка блуждающих нервов приводила к ослаблению перистальтики желудка, что влекло за собой задержку содержимого в желудке. Результатом являлось длительное раздражение антрального отдела желудка, усиленное выделение гастрина, что в свою очередь приводило к развитию язвенной болезни желудка. Поэтому такой вид хирургического лечения не выдержал клинических испытаний.

Для облегчения прохождения желудочного содержимого после ваготомии в настоящее время производится пилоропластика или наложение дополнительного гастроэнтероанастомоза. Такая операция ликвидирует первую фазу желудочного пищеварения, не приводя одновременно к удлинению второй фазы, что могло бы являться результатом затрудненного прохождения желудочного содержимого. Она имеет свое теоретическое обоснование при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки. Практически эта методика нашла применение во многих хирургических больницах, особенно в англосаксонских странах. Положительной стороной ее является то, что при ней весь желудок сохраняется, что предохраняет больного от пострезекционных синдромов. Отрицательная ее сторона заключается в том, что при больших язвах двенадцатипер-

стной кишки, пенетрирующих в поджелудочную железу, они остаются в организме, и несмотря на ваготомию могут окончательно не зарубцеваться, что влечет за собой потенциальную опасность кровотечения.

Поэтому при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки в настоящее время находит все более широкое распространение следующая операция: ваготомию, отсечение желудка от двенадцатиперстной кишки и погружение культи последней, экономная резекция желудка с оставлением части антрального отдела, и желудочно-кишечное соустье с первой петлей тощей кишки. Таким образом удается достичь: а) ликвидации первой фазы пищеварения, б) освобождения больного от язвы и угрозы кровотечения из нее, в) быстрой эвакуации желудочного содержимого в тощую кишку, что ликвидирует действие гастрина, г) сохранения определенной части антрального отдела, что сохраняет возможность выделения в ней гормона, тормозящего желудочную секрецию.

Результаты хирургического лечения язвенной болезни можно оценить лишь через ряд лет тщательных хирургических наблюдений. Оказалось, что такая методика лечения язвенной болезни двенадцатиперстной кишки является вполне обоснованной, а полученные при этом отдаленные результаты — очень хорошими.

Иначе обстоит дело при язвенной болезни желудка. Теоретически при этом заболевании достаточно удаление лишь препилорического отдела желудка. Однако никогда нельзя с полной уверенностью установить, как далеко слизистая оболочка антрального типа идет по направлению к кардии. Во всяком случае, эффективной при язвенной болезни желудка является менее высокая резекция, чем при язве двенадцатиперстной кишки, если при последней не производится ваготомию. Однако язвы желудка нередко расположены высоко на малой кривизне или задней стенке, что требует очень высокой резекции с целью удаления самой язвы. В таких случаях большинство хирургов стремится, по мере возможности, к производству ступенчатой резекции с сохранением возможно большей части желудка со стороны большой кривизны.

При современном состоянии знаний хирургическая тактика при язвенной болезни двенадцатиперстной кишки должна коренным образом отличаться от тактики при язве желудка. Лечение язвенной болезни может быть эффективным, а опасность развития пострезекционных синдромов минимальной только на основании современных данных о патофизиологии желудочной секреции.

История хирургии желудка по поводу язвенной болезни является хорошей иллюстрацией наших неудач, связанных с недостаточным пониманием функции оперированного органа. В начальном периоде хирургического лечения язвенной болезни широко применялось наложение желудочно-кишечного анастомоза. После такой операции развивалось огромное количество вторичных язв анастомоза, что являлось результатом непосредственного воздействия гиперацидного желудочного содержимого на тощую кишку. Такое осложнение, как теперь можно предвидеть заранее, гораздо чаще развивается при язве двенадцатиперстной кишки, чем желудка. Технические трудности, с какими хирурги встречались при обработке культи двенадцатиперстной кишки, склонили австрийских хирургов к разработке хирургической методики, при которой язва двенадцатиперстной кишки оставалась на месте, а культю обрабатывали на уровне препилорического отдела желудка. При этом определенная часть антрального отдела желудка оставалась связанной с двенадцатиперстной кишкой. В этой культе задерживалось щелочное содержимое, а растяжение этого отдела приводило к постоянному выделению гастрина, что влекло за собой развитие пептических язв анастомоза. Обе эти операции в настоящее время имеют только историческое значение (14, 17, 23, 25, 30, 47, 53, 56, 60, 61, 65, 67, 78, 85, 99, 100, 107, 109, 117).

ПОСТРЕЗЕКЦИОННЫЕ СИНДРОМЫ

Эвакуация желудочного содержимого в двенадцатиперстную кишку зависит от ряда механизмов. В одном из них регуляция прохождения пищевой кашицы из желудка в двенадцатиперстную кишку основана на выравнивании осмотического давления. Описаны осморецепторы в проксимальном отделе двенадцатиперстной кишки, которые влияют на функцию привратника. Целью этих механизмов, как „пилорических“, так и „дуоденальных“ является предохранение тонкого кишечника от попадания в него содержимого с слишком высоким осмотическим давлением. После резекции желудка этого важного регулирующего механизма не остается. В результате, гипертоническое содержимое попадает в тощую кишку, что вызывает неприятные для больного расстройства.

Синдром, зависящий от отсутствия регулирующего механизма, называется „дампинг-синдром“, и является наиболее частой причиной плохого самочувствия больных после резекции желудка. Больные жалуются на общую слабость, сердцебиение, чувство жара, потливость и чувство переполнения в эпигастриальной области после приема пищи. В более тяжелых случаях имеет место рвота, а иногда даже потеря сознания. Уровень гематокрита в крови повышается, наступает гипергликемия и гипокалиемия. Уменьшение количества ацидофильных лейкоцитов и циркулирующей крови и задержка натрия в организме свидетельствуют о повышенной активности коры надпочечников в этом периоде. Сходный симптомокомплекс можно вызвать путем введения адреналина. При данном синдроме отмечаются изменения в ЭКГ, а именно, уплощение волны Т. Такие симптомы появляются преимущественно после приема пищи и длятся примерно около 1 часа. Наиболее интенсивные симптомы имеют место непосредственно после резекции желудка. Со временем интенсивность их уменьшается и у большинства больных в дальнейшем симптомы полностью исчезают. Однако у 10—15% оперированных больных эти расстройства держатся довольно долго, приводя даже к истощению больных.

Исследования, целью которых являлось выяснение патогенеза синдрома, показали, что у этих больных, параллельно с выше описанными расстройствами, отмечается уменьшение количества циркулирующей плазмы, примерно на 10% (в исключительных случаях до 20%). Это явление вызвано переходом в тонкий кишечник гипертонического желудочного содержимого, что влечет за собой переход жидкости из плазмы в просвет кишечника. Эта потеря жидкости является непосредственной причиной падения количества циркулирующей плазмы. Таким образом явление, которое носит название дампинг-синдрома, является реакцией организма на уменьшение количества циркулирующей крови. Известно, что не все люди одинаково реагируют на олиговолемию. У больных, живо реагирующих, пострезекционный синдром будет выражен гораздо более интенсивно.

Давно установлено, что после резекции желудка сахарная кривая после приема глюкозы внутрь имеет характер, сходный с диабетической кривой. При дальнейших исследованиях оказалось, что вершина гипергликемии совпадает с максимальным падением количества циркулирующей крови. Предполагается, что после приема с пищей большого количества углеводов, сахар проникает в кровяное русло, а часть его, оставшаяся в кишечнике, вызывает переход жидкости в просвет последнего. Высокий уровень сахара зависит не только от скорости всасывания его, а также и от способа использования его на периферии. Пониженная толерантность может явиться поводом быстро развивающейся гипергликемии, которая в свою очередь замедляет всасывание сахара из кишечника, ввиду чего повышенное осмотическое давление в ки-

шечной петле удерживается довольно длительное время. Нельзя также обойти молчанием дополнительное влияние олиговолемии на мозговое вещество надпочечников с мобилизацией катехоламинов и гликогена.

Ввиду того, что употребление в пищу больших количеств углеводов является фактором, способствующим развитию пострезекционного синдрома, и усиливающим симптомы его, больным рекомендуется придерживаться высокобелковой диеты, бедной углеводами и жирами. Такая диета дает удовлетворительные результаты. У некоторых больных после периода гипергликемии может наступить усиленное выделение инсулина с последующим периодом гипогликемии с характерными симптомами, как брадикардия, потливость, падение кровяного давления. Одновременно отмечается падение уровня калия в крови.

Зависимость проявления пострезекционного синдрома от уменьшения количества циркулирующей крови в настоящее время является установленным фактом. Об этом свидетельствуют наблюдения над людьми, у которых вызывали сходный синдром, давая им внутрь большие количества гипертонических жидкостей. Следует также помнить о том, что определенное значение в раздражении вегетативной нервной системы имеет также сам факт внезапного растяжения петли тощей кишки. Симптомы „дампинг-синдрома“ иногда встречаются также у людей с целым, нерезецированным желудком. Вероятно в этих случаях имеют место расстройства эвакуации содержимого из него, причем гипертоническое содержимое попадает в двенадцатиперстную кишку и тонкий кишечник.

Большинство пострезекционных синдромов объясняется механизмами, описанными выше. Однако следует помнить, что значительное уменьшение поверхности слизистой оболочки желудка, а также соответствующих физиологических механизмов, регулирующих выделение поджелудочной железы и желчных путей может привести к расстройствам функции как печени, так и поджелудочной железы. В результате этого продукция желчи, а особенно панкреатического сока и их выделение в просвет желудочно-кишечного тракта, может происходить независимо от приема пищи, что влечет за собой расстройства расщепления и всасывания принятой пищи. Все эти факторы, взятые вместе, включая „дампинг-синдром“, могут привести к увеличенной потере жиров, углеводов и белков со стулом, а в результате — к пониженному питанию и анемии. Анемия зависит также от дефицита фактора Касля и пониженной абсорбции железа из желудочно-кишечного тракта (отсутствие соляной кислоты).

При пострезекционных синдромах часто наблюдается усиленная перистальтика кишечника, что нередко приводит к упорным поносам и затруднению всасывания пищи из кишечника. На усиленную моторику кишечника и сосудистые расстройства, которые имеют место после резекции желудка, оказывает влияние серотонин, увеличенная продукция которого нередко наблюдается в этой группе больных.

Причиной пострезекционного синдрома может являться также задержка содержимого в приводящей петле. В результате наложения желудочно-кишечного анастомоза в слишком косом направлении пищевые массы частично задерживаются в приводящей петле, приводя к расширению ее и поздней рвоте пищевыми массами, сильно окрашенными желчью. Пострезекционный синдром этого вида можно вылечить лишь хирургическим путем.

В пострезекционных синдромах доминирует „дампинг-синдром“, интенсивность которого у большинства больных после резекции желудка со временем уменьшается. Во многих случаях горизонтальное положение тела, прием в пищу меньшего количества углеводов и жидкости может привести к пол-

ному исчезновению синдрома. У незначительной группы больных он удерживается со всей интенсивностью и если к нему присоединяются расстройства выделения панкреатического сока и желчи, а также результаты удаления значительной части слизистой оболочки, дело доходит до похудания и анемии, эти больные не прибавляют в весе. У небольшой группы больных, примерно 3—5% оперированных, эти расстройства имеют серьезный характер, с тяжелой анемией и истощением (1, 2, 12, 16, 20, 25, 31, 32, 40, 41, 42, 49, 51, 57, 69, 74, 75, 92, 113).

Литература

1. *Abbott W. E., Krieger H., Levey S., Bradshaw J.*: The etiology and management of the dumping syndrome following gastroenterostomy or subtotal gastrectomy. *Gastroenterology*. 39, 12, 1960. — 2. *Abbott W. E., Krieger H., Levey S.*: Technical surgical factors which enhance or minimize postgastrostomy abnormalities. *Ann. Surg.* 148, 567, 1958. — 3. *Apanos D. A.* Хронические язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. *Хирургия*, 10, 91, 1961. — 4. *Anderson S., Elwin C., Uvnas B.*: Effect of Exclusion of Antrum and Duodenum and Subsequent Resection of Antrum on Acid Secretion in Pavlov Pouch Dogs. *Gastroenterology* 31, 636, 1958. — 5. *Азна М. А.*: Отдаленные результаты оперативного лечения язвенной болезни в детском и юношеском возрасте. *Хирургия*, 10, 96, 1961. — 6. *Babkin B. P.*: Secretory Mechanism of the Digestive Glands. wyd. II New York, Paul B. Hoeber, Inc. 1950. — 7. *Babkin B. P., Schacter M., Nisse R.*: Further Studies on Relationship Between Vagal Secretory Function and Chemical Phase of Gastric Secretion. *Clinica* 3 : 494, 1941. — 8. *Bales H. W., Schilling J. A.*: Role of Pyloric Antrum in Peptic Ulcer: A case Report. *Ann. Surg.* 143, 531, 1956. — 9. *Baugh C. M., Bravo J., Dragstedt L. R.*: Studies of Site and Mechanism of Gastrin release, A. M. A. *Arch. Surg.* 76, 441, 1958. — 10. *Baugh C. M., Barcena J., Dragstedt L. R.*: Studies of Site and Mechanism of Gastrin Release. *Surg. Forum* 7, 356, 1957.
11. *Bak S.*: Relaparotomia z powodu niedrożności pętli odprowadzającej po resekcji żołądka. *Przegl. Lek.* 12, 41, 1956. — 12. *Bross W., Szczeklik E., Koczorowski S., Grabowski W., Gibiński K.*: Zmiany patologiczne i kliniczne po wycięciu żołądka w chorobie wrzodowej. P. W. N. Wrocław 1955. — 13. *Буачидзе С. М.*: К вопросу о гастрической терапии. *Хирургия*, 2, 44, 1961. — 14. *Булгаков П. П.* Изменения белковых фракций сыворотки крови после резекции желудка. *Хирургия*, 4, 32, 1960. — 15. *Cachin M., Conte M.*: Les lésions gastriques chez l'homme au cours du traitement par la deltacortisone. *Acta Gastroent. Belg.* 21, 733, 1958. — 16. *Cantarrow A., Trumper M.*: Clinical Biochemistry. Изд. V. W. B. Saunders Comp. Philadelphia, London, 1956. — 17. *Carlson E., Ward J. G.*: Surgical considerations in gastric polyps, gastric polyposis and giant hypertrophic gastritis in 14 cases. *Surg., Gyn. Obst.* 107, 727, 1958. — 18. *Carter C. W., Coxon R. V., Parsons D. S., Thompson R. H. S.*: Biochemistry in relation to medicine. Изд. III. Longmans, Green and Co. London, New York, Toronto, 1959. — 19. *Chapman N. D., Nyhus L. M., Harkins H. N.*: Mechanism of Vagus Influence on Hormonal Phase of Gastric Acid Secretion. *Surgery* 47, 722, 1960. — 20. *Christopheher's Textbook of surgery.* Ed. Loyal Davis. W. B. Saunders Philadelphia, London, 1960.
21. *Cohen N., Mazure P., Dreiling D., Janowitz*: The effect of glucagon on histamine-stimulated gastric secretion in mag. *Gastroenterology*. 39, 48, 1960. — 22. *Cooper D. R., Stahlgren Le Roy H., Sylvester L. E., Ferguson K. L.*: Surgical treatment of massive upper gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology*, 39, 947, 1958. — 23. *Czyżowski B.*: Choroba wrzodowa i wskazania do leczenia operacyjnego. *Problemy Lekarskie*. 3, 284, 1956. — 24. *Davenport H. W.*: Some reflections on gastric secretin. *Gastroenterology*. 33, 5, 1957. — 25. *Diagnostik und Therapie der Erkrankungen des Magen-Darm-Kanals.* Bibliotheca Gastroenterologica. Fasc. 5. S. Karger Basel — New York., 1962. — 26. *Die Organe. Die Organstruktur als Grundlage der Organleistung und Organerkrankung.* I. bearbeitet von H. Bergmann, F. Bolck, F. J. Lang, W. G. J. Putschar, H. Schneider, G. K. Steigleder. Springer Verlag. Berlin, Göttingen, Heidelberg., 1960. — 27. *Dragsted L. R.*: A concept of the etiology of gastric and duodenal ulcers. *Gastroenterology*. 30, 208, 1956. — 28. *Dragstedt L. R.*: Physiology of Gastric Antrum. A. M. A. *Arch. Surg.* 75, 552, 1947. — 29. *Dragstedt L. R.* и соавт.: Quantitative Studies of Mechanism of Gastric Secretion in Health and Disease. *Ann. Surg.* 132, 642, 1950. — 30. *Von Eiselsberg A.*: Zur unilateralen Pylorusausschaltung. *Wien med. Wchn. schr.* 23, 44, 1910.
31. *Everson T. C., Abrams B.*: A comparative study of experimentally produced dumping syndrome after Billroth I and Billroth II partial gastrectomy. *Ann. Surg.* 148, 94, 1958. — 32. *Фильш О. В.*: К вопросу о патогенезе так называемой астении после резекции желудка. *Хирургия*, 2, 16, 1960. — 33. *Finsterer H.*: Ausgedehnte Magenresektion bei Ulcers Duodeni statt der einfachen Duodenal Resektion bzw. Pylorusausschlgtg. *Zbl. Chir.* 45, 434, 1918. — 34. *Gamble J. L.*: Chemical anatomy physiology and pathology of extracellular fluid. A Lecture Syllabus. Harvard

University Press. Cambridge, Mass., 1958. — 35. *Gibiński K.*: Bezoary żołądka. Pol. Arch. Med. Wewn. 26, 1413, 1956. — 36. *Glass G. B. J., Rich M., Stephanson B. S.*: Comparative study of mucoproteins of human gastric juice and serum. Gastroenterology, 34, 598, 1958. — 37. *Gray S. J.*: The adrenal glands and peptic ulcer. Gastroenterology, 39, 553, 1960. — 38. *Greemblatt I. J., Cohn Th. D.*: Azotemia in gastro-intestinal bleeding. The ingestion of shed blood in humans. Am. J. Med. Sc. 211, 565, 1946. — 39. *Grossman H. I., Robertson C. R., Ivy A. C.*: Proof of a Hormonal Mechanism for Gastric Secretion. Am. J. Physiol. 153, 109, 1948. — 40. *Hardy J. D.*: Pathophysiology in Surgery. The Williams a. Wilkins Comp., 1958.

41. *Haverback B. J., Davidson J. B.*: Serotonin and the gastrointestinal tract. Gastroenterology, 35, 570, 1958. — 42. *Hellemann N.*: Quelques considérations sur le dumping syndrome après gastrectomie selon Billroth I et II. Masson, Paris, 1956. — 43. *Hennig N., Kinzheiner H., Demling L.*: Über die elektroproretische darstellbaren Proteine normale und pathologischer Magensaft. Munch. Med. Wschr., 95, 423, 1953. — 44. *Holländer F.*: The significance of sodium and potassium in gastric secretion. Gastroenterology, 40, 477, 1961. — 45. *Iwanow-Smołński A. G.*: Nauka I. P. Pawłowa i fizjologia patologiczna. перев. PZWL, 1954. — 46. *Janowitz D. H., Dreiling D. A., Rolbin H. L., Holländer F.*: Inhibition of the formation of hydrochloric acid in the human stomach by Diamox. The role of carbonic anhydrase in gastric secretion. Gastroenterology, 53, 378, 1957. — 47. *Jones T. W., DeVito R. V., Nyhus L. M., Harkins H. M.*: Effect of Antroneurolysis upon Antral Function of Stomach. Surg. Gynec. et Obst. 105, 687, 1957. — 48. *Jordan P. H., Sand B. F.*: Antral Inhibition of Gastric Secretion. Proc. Soc. Exper. Biol. et Med. 94, 471, 1957. — 49. *Juszczynski M.*: Badania nad etiopatogenezą porsekcyjnej choroby żołądka. Pol. Przegl. Chir. 32, 133, 1960. — 50. *Kaulbersz J., Ogiński A., Bilski R., Bugajski J.*: Wpływ wagotomii na powstawanie doświadczalnych wrzodów trawiennych u szczurów. Acta Physiol. Pol. 6, 3, 1956. 51. *Коморовский И. Т.*: К методике реконструктивной операции при осложнениях после резекции желудка. Хирургия, 10, 87, 1961. — 52. *Konturek S.*: Wpływ hypofizektomii, ACTH i kortyzonu na sztuczne wrzody trawienne wywołane sposobem Shaya. Acta Physiol. Polonica, 10, 21, 1959. — 53. *Куперман В. Д.*: Периодическая двигательная деятельность оперированного желудка человека при язвенной болезни. Хирургия 5, 46, 1958. — 54. *Кутневич В. А.*: Клинико-морфологическое исследование интрамурального нервного аппарата желудка при язвенной болезни. Экспериментальная хирургия, анестезиология, 4, 43, 1961. — 55. *Lambling A.* и соавт.: Les lésions gastriques provoquées par les dérivés cortisoniques. Etude humaine et expérimentale. Presse Méd. 65, 1695, 1957. — 56. *Lawrence W., Vanamee P., Peterson A. S., McNeer G., Levin S., Randall H. T.*: Alterations in fat and nitrogen metabolism after total and subtotal gastrectomy. Surg. Gyn. Obst., 110, 601, 1960. — 57. *Levin N. B.*: Dumping syndrome in the intact stomach. Gastroenterology, 33, 509, 1957. — 58. *Levrat M., Labmert R.*: Ulcères médicamenteux chez le rat. Gastroenterologia, 91, 57, 1959. — 59. *Leńczyk M., Oszczyk J., Urban A.*: Wpływ kortyzonu i ACTH na morfologiczną strukturę błony śluzowej żołądka u szczurów. Pol. Przegl. Chir., 31, 15, 1959. — 60. *Либсон Ю. Л.*: К вопросу об изменениях хлопков крови и мочи в связи с резекцией желудка. Хирургия, 4, 43, 1960.

61. *Luff A. P.*: Collective Investigation into the After History of Gastroenterostomy. Brit. M. J., 2, 1074, 1929. — 62. *Macdonald I.*: Gastric activity during the menstrual cycle. Gastroenterology, 30, 602, 1956. — 63. *Madden R. J., Pietroluongo A. L., Torre A.*: Acid and alkaline phosphatase activity in the human stomach. Gastroenterology, 32, 1113, 1957. — 64. *Maldyk E.*: Mnogie owrzodzenia żołądka i dwunastnicy z przedziurawieniem jako późne powikłania choroby oprarzeniowej. Lek. Wojsk., 32, 835, 1956. — 65. *Мандаке Ф., Продеску В., Дзидорьяну М., Константинеску С., Муцеску И.* Хирургическое лечение язвенной болезни. Хирургия, 12, 61, 1961. — 66. *Marchlewski L., Skarżyński B.*: Chemia Fizjologiczna T. II. Изд. Gebethner i Wolff, Kraków, 1950. — 67. *Marshall S. P., Reinstate H. W., Jr.*: Role of Pyloric Antrum in Production of Gastrojejunal Ulcer Following Gastrectomy. Surg. Clin. N. Amer., 35, 711, 1955. — 68. *Markowitz J.*: Experimental surgery. III изд. Williams Wilkins Comp. Baltimore, 1954. — 69. *Medwid A., Weissman J., Radall H. T., Vane H. N., Vanamee B., Roberts E. K.*: Physiologic alterations resulting from carbohydrate protein and fat meals in patients following gastrectomy: The relationship of these changes to the dumping syndrome. Ann. Surg., 144, 953, 1956. — 70. *Митропольский Н. К.*: Случай возникновения острой язвы двенадцатиперстной кишки на почве ожога живота. Хирургия, 5, 108, 1958.

71. *Mogena H. G., Arrieta F.*: L'intérêt conceptuel des ulcères gastriques et duodénaux par corticostéroïdes. Acta Gastroent. Belg., 21, 735, 1958. — 72. *Moldawer H.*: Multiple Endocrine tumors and Zollinger-Ellison syndrome in families. one or two syndromes. Metabolism, 11, 153, 1962. — 73. *More F. D.*: Metabolic Care of the Surgical Patient. W. B. Saunders Comp. Philadelphia, London, 1959. — 74. *Moreno A. H.*: Studies on nutritional and other disturbances following operations for cancer of the stomach. Ann. Surg., 144, 779, 1956. — 75. *Morris G. C., Greenfield L. J., Jordan G. L., Peddie G. H., Gordon J. R., De Bakey M. E.*: Physiologic considerations in the dumping syndrome. Ann. Surg., 150, 90, 1959. — 76. *Mozolewski E., Matulewicz S.*: W sprawie postępowania leczniczego w kurczu wprustu (cardiospasmus). Otolaryng. Pol., 10, 121, 1956. — 77. *Mozziconacci P.* и соавт.: Accidents digestifs aux cours des traitements par les hormones cortico-surrénales, Sem. Hop. Paris, 34, 3179, 1958. — 78. *Noring O.*: Cephalic Phase of Gastric

Secrecion Following Partial Gastrectomy. *Gastroenterology*, 19, 118, 1951. — 79. *Norpoth L.*: Elektrophoretische Studien am menschlichen Magensaft. *Dtsch. Med. Wschr.*, 77, 563, 1952. — 80. *Nowosielska-Derusowa, Herman Z., Gibiński K.*: Badania nad mechanizmem wrzodotwórczego działania kortykosterydów. *Pol. Tyg. Lek.* XVII, 906, 1962.

81. *Nyhus L. M., Chapman N. D., De Vito R. V., Harkins H. N.*: The control of gastrin release. *Gastroenterology*, 39, 582, 1960. — 82. *Орфаниду А. X.*: О тактике хирурга при гастродуоденальных кровотечениях. *Хирургия* 2, 32, 1961. — 83. *Oszacki J., Adamczyk B.*: Wydzielanie chlorków sodu i potasu w soku żołądkowym u chorych na wrzód dwunastnicy i wrzód żołądka. *Pol. Przegl. Chir.*, 31, 745, 1959. — 84. *Oszacki J., Marczyńska A., Sowińska B., Adamczyk B., Gedliczka O.*: Badania nad zmianami w składzie elektrolitów i białek krwi w raku żołądka oraz w chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy. *Pol. Tyg. Lek.*, 14, 12, 1959. — 85. *Oszacki J., Sowińska B., Adamczyk B., Marczyńska A., Gedliczka O.*: Wpływ urazu operacyjnego (częściowej resekcji żołądka) na poziom elektrolitów krwi i białek osocza u chorych na wrzód żołądka i dwunastnicy. *Pol. Przegl. Chir.*, 31, 159, 1959. — 86. *Pawlow I. P.*: Lectures on the Work of the Digestive Glands. London Charles Griffin and Co., 1902. — 87. *Peters R., Wornack N.*: Hemodynamics of gastric secretion. *Ann. Surg.*, 148, 537, 1958. — 88. *Radecki T., Kaulbersz J.*: Wpływ czynników zmieniających pobudliwość ośrodkowego układu nerwowego na doświadczalne wrzody trawienne u szczurów. *Ac Physiol. Pol.*, 6, 13, 1956. — 89. *Ragins, Rigler S. P., Evans S. C., McCarthy J. D., Dragstedt L. R.*: Studies on Physiology of Gastric Antrum, A. M. A. Arch. Surg., 75, 230, 1957. — 90. *Ренина А. И.*: Непосредственные и отдаленные результаты консервативного лечения гастродуоденальных кровотечений язвенной этиологии. *Хирургия* 10, 27, 1961.

91. *Richterich R.*: Enzymopathologie. Enzyme in Klinik und Forschung Springer-Verlag. Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1958. — 92. *Roberts K. E., Randall H. T., Farr H. W., Kidwell A. P., McNeer G. P., Pack G. T.*: Cardiovascular and blood volume alterations resulting from intrajejunal administration of hypertonic solutions to gastrectomized patients: the relationship of these changes to the dumping syndrome. *Ann. Surg.*, 140, 631, 1954. — 93. *Rumball J. M., Hassett C. P.*: Iron deficiency following subtotal gastric resection. *Gastroenterology*, 32, 887, 1957. — 94. *Selye H., Ledoux R.*: Prevention of gastric osteodystrophy by parathyroidectomy. *Gastroenterology*, 35, 316, 1958. — 95. *Shapira D., Morgenstern L., State D.*: Critical Examination of „Acid Inhibition“ Phenomenon in Dogs with Twin Antrum Pouches. *Surg. Forum*. 10, 143, 1960. — 96. *Socha W.*: Les groupes sanguins A, B, 0 dans le cancer de l'estomac et dans les ulcères gastro-duodénaux. *Bulletin du cancer*, 47, 1, 126, 1960. — 97. *Spiro H. M., Ryan A. E., Jones C. M.*: The relation of blood pepsin to gastric secretion with particular reference to anacidity and achylia. *Gastroenterology*, 30, 563, 1956. — 98. *Spiro H. M.*: Hyperparathyroidism, parathyroid „Adenomas“ and peptic ulcer. *Gastroenterology*, 39, 544, 1960. — 99. *Стручков В. И., Лучевич Е. В.*: Тактика хирурга при желудочно-кишечных кровотечениях язвенной этиологии. *Хирургия*, 10, 11, 1961. — 100. *Шнирельман А. И.*: К диагностике перехода язвы желудка в рак. *Хирургия* 4, 139, 1957.

101. *Taylor W. H.*: Gastric proteinases in health and disease. *Gastroenterology*, 40, 823, 1961. — 102. *Taylor W. H.*: Studies on gastric proteolysis. The proteolytic activity of human gastric juice and pig and calf gastric mucosal extracts bellow pH 5,0. *Analyst.*, 82, 488, 1957. — 103. *Taylor W. H.*: Studies on gastric proteolysis. The secretion of different pepsins by fundus and pyloric glands of the stomach. *Bioch. J.*, 71, 384, 1959. — 104. *Taylor W. H.*: Studies on gastric proteolysis. Proteinase activity of gastric juice and gastric-mucosal extracts at pH 6 to 8. *Bioch. J.*, 71, 626, 1959. — 105. *Thomson J. C., Peskin G. W.*: The clinical significance of the gastric antrum. *The surg. Clinics of North America*, 40, 152, 1960. — 106. *Urban A., Leńczyk M., Oszacki J.*: Wrzód żołądka w obrazie morfologicznym i klinicznym. *Pol. Przegl. Chir.*, 30, 813, 1958. — 107. *Waddel W. R.*: Physiologic Significance of Retained Antral Tissue after Partial Gastrectomy. *Ann. Surg.*, 143, 520, 1956. — 108. *Walawski Julian*: Fiziologia Potoloczna. PZWL, 1956. — 109. *Wangensteen O. H.*: A Critique of Operations for Peptic Ulcer. *Postgrad Med.*, 23, 446, 1958. — 110. *White T. T., Magee M. A.*: The influence of serotonin on gastric muci production. *Gastroenterology*, 35, 289, 1958.

111. *Wiktor Z., Grzana M.*: W sprawie przemiany rakowej wrzodu trawiennego żołądka, в книге *Морфология и клиника некоторых станów przedrakowych człowieka*, Warszawa, 1956. — 112. *Woodward E. R., Lyon E. S., Landor J. J., Dragstedt J. R.*: Physiology of Gastric Antrum. Experimental Studies on Isolated Antrum Pouches in Dogs. *Gastroenterology*, 27, 766, 1954. — 113. *Vanamee P., Lawrence W., Levin S., Peterson A. S., Randall H. T.*: Further observations on postgastrectomy steatorrhea. The effect of high carbohydrate intake and of hydrochloric acid administration on fat absorption. *Ann. Surg.*, 150, 517, 1959. — 114. *Vennes J. A., Rames E. D., Werber Simon*: Uropesinogen in chronic emotional stress. *Gastroenterology*, 35, 200, 1958. — 115. *Zimmerman L. M., Levine R.*: Physiologic Principles of Surgery. W. B. Saunders Comp. Philadelphia and London, 1957. — 116. *Zollinger R. M.*: Endocrine adenomas and peptic ulcer with special reference to pancreatic adenomas. *Gastroenterology*, 39, 541, 1960. — 117. *Zubiram J. M., Kark A. E., Montalbetti A. J., Morel C. J. L., Dragstedt L. R.*: Quantitative Studies on Effect of Gastrojejunostomy of Gastric Secretion. *Arch. Surg.*, 65, 239, 1952.

11

Патоморфология заболеваний желудка

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Желудок является частью верхнего отдела желудочно-кишечного тракта, отделенной от пищевода и двенадцатиперстной кишки жомом кардии и привратника. Занимает в основном левую часть эпигастральной области и только подвешен на своих двух концах. Диафрагмально-желудочная связка прикрепляет его к диафрагме, а печеночно-двенадцатиперстная — через двенадцатиперстную кишку к печени. Другие прикрепления к брюшине и связки создают довольно значительную подвижность во всех направлениях (7, 11).

Поверхности (рис. 73, 74, 75). Желудок имеет две поверхности: передне-верхнюю и задне-нижнюю. Первая соприкасается с печенью (*area hepatica*), диафрагмой (*area phrenica*) и передней стенкой брюшной полости (*area libera, epigastrica*). Перфорация передней стенки желудка почти всегда приводит к разлитому перитониту. Задне-нижняя поверхность прилегает к диафрагме (*area phrenica*), левой почке и левому надпочечнику (*area renalis et suprarenalis*), селезенке и селезеночному изгибу поперечноободочной кишки (*area lienalis et area colica*), поджелудочной железе (*area pancreatica*) и наконец, на небольшой поверхности, к печени (*area hepatica*). При перфорации задней стенки желудка это место обычно спаивается мощными спайками с прилежащими органами (7).

Кривизны. Различаем две кривизны желудка, большую и малую. Малая кривизна идет от кардии дугообразной линией вниз и несколько вглубину к левой стороне позвоночника. Вблизи первого поясничного позвонка поворачивает направо, и в препилорическом отделе идет параллельно большой кривизне. Двойная пластинка печеночно-желудочной связки удерживает малую кривизну, прикрепляя ее к печени в области поперечной борозды. Большая кривизна вдоль дна желудка направляется к левому подреберью. В вертикальном положении она расположена на 3—5 см над пупком. Вся большая кривизна при помощи сети соединена с поперечноободочной кишкой. Левая часть ее кроме того прикреплена к селезенке при помощи желудочно-селезеночной связки. Большая кривизна примерно в три раза длиннее, чем малая (7).

Части желудка. Хотя имеется много названий для определения отдельных частей желудка, наиболее обоснованным является, как нам кажется, деление,

учитывающее неоднородность железистого строения слизистой оболочки, а именно:

- а) кардиальная часть (*pars cardiaca*)
- б) дно и тело (*fundus et corpus*)
- в) пилорическая часть, называемая также препилорической (*pars pylorica, vel pars praepylorica*).

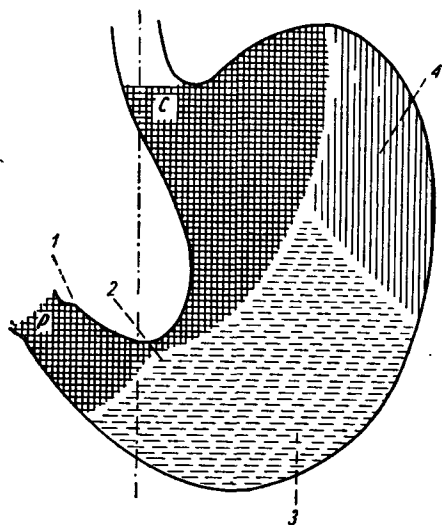


Рис. 73

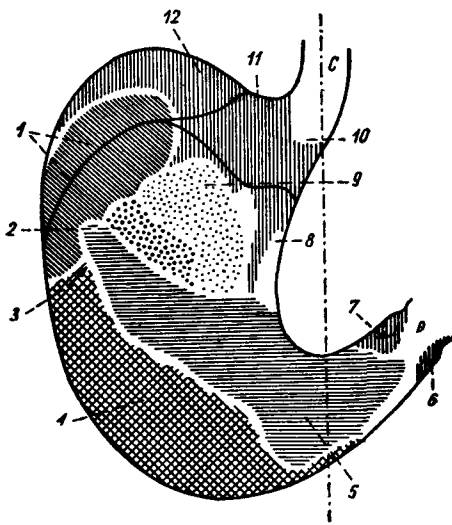


Рис. 74

Рис. 73. Схема передней стенки желудка. Поверхности соприкосновения с соседними органами. Вертикальная линия соответствует срединной линии тела; 1 — *area serosa hepatica*, 2 — *incisura hepatis*, 3 — *area serosa libera (epigastrica)*, 4 — *area serosa phrenica*; C — *cardia*, P — *pylorus (Pernkopf)*

Рис. 74. Схема задней стенки желудка. Поверхности соприкосновения с соседними органами. Вертикальная линия соответствует срединной линии тела: 1 — *area serosa lienalis (gastrolien)*, 2 — *area serosa renalis*, 3 — *flexura col. lienalis*, 4 — *area serosa colica, mesocolica*, 5 — *area serosa pancreatica*, 6 — *area serosa hepatica*, 7 — *area hepatica*, 8 — *hiatus aorticus*, 9 — *area serosa suprarenalis*, 10 — *foramen esophagica*, 11 — *area fibrosa phrenica*, 12 — *area serosa phrenica*, C — *cardia*, P — *pylorus (Pernkopf)*

Дно и тело желудка выстланы слизистой оболочкой, построенной из истинных желудочных желез. Кардиальная и препилорическая части содержат железы, морфологически очень сходные между собой, выделяющие слизь (18).

Стенка желудка состоит из четырех слоев:

- 1) слизистой оболочки (*tunica mucosa*)
- 2) подслизистой ткани (*tela submucosa*)
- 3) мышечной оболочки (*tunica muscularis*)
- 4) серозной оболочки (*tunica serosa*).

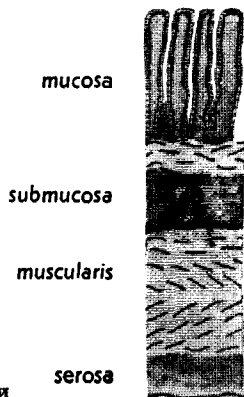


Рис. 75. Схема слоев желудочной стенки

СЛИЗИСТАЯ ОБОЛОЧКА (*TUNICA MUCOSA*)

Этот слой образует внутреннюю оболочку желудка. В полном желудке слизистая оболочка (рис. 76, 77) почти сглажена, зато в пустом формируется в многочисленные и высокие складки, идущие почти параллельно длинной оси органа. Изменение складчатости слизистой оболочки желудка обусловлено функцией мышечной оболочки и рыхлым строением подслизистой ткани. Независимо от складок, поверхность слизистой оболочки разделена системой борозд на многочисленные поля (*areae gastricae*). Своим видом они напоминают рисунок сот меда. Эти поля обычно имеют полигональную форму, диаметром

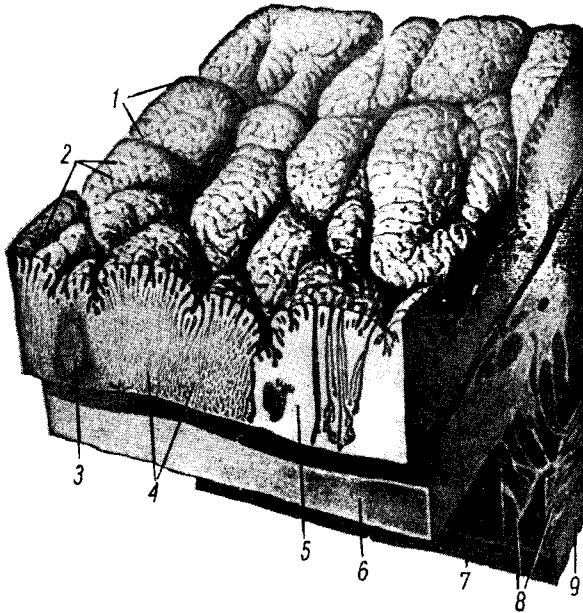


Рис. 76. Схема строения желудочной стенки: 1 — желудочные поля (*areae gastricae*), 2 — желудочные ямки (*foveolae gastricae*), 3 — лимфатическая бляшка, 4 — желудочные железы, 5 — подэпителиальный соединительнотканый слой (*lamina propria mucosae*), 6 — подслизистый слой (*submucosa*), 7 — мышечный слой слизистой оболочки (*muscularis mucosae*), 8 — мышечный слой (*muscularis*), 9 — серозная оболочка (*serosa*) (Braus)

от 1 до 6 мм, они несколько выпуклые. При некоторых патологических состояниях, связанных с очаговой атрофией желез слизистой оболочки, этот рисунок становится особенно отчетливым. На поверхности слизистой оболочки имеется примерно 13 миллионов отверстий, ведущих к углублениям, называемым желудочными ямками (*foveolae gastricae*). На поперечном сечении слизистой оболочки ямки соответствуют углублениям эпителия поверхности слизистой. В области тела желудка они более узкие и поверхностные, в препилорическом отделе — более широкие и глубокие. В каждую ямку открывается проток одной или нескольких желез (27).

Слизистая оболочка состоит из трех слоев:

- а) поверхностного эпителия (*lamina epithelialis*)
- б) железистого слоя (*lamina glandularis*)
- в) мышечного слоя (*lamina muscularis*).

Поверхностный эпителий и мышечный слой слизистой оболочки одинаковы во всех отделах желудка, железистый слой построен по-разному в зависимости от топографической области желудка.

Поверхностный эпителий (рис. 78) слизистой оболочки желудка во всех отделах желудка совершенно одинаков. В кардиальной области он граничит

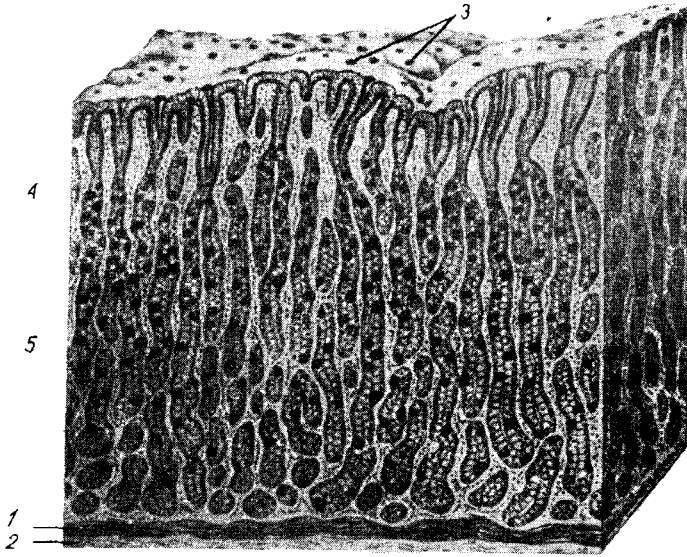


Рис. 77. Схема строения железистой слизистой оболочки желудка: 1 — *muscularis mucosae*, 2 — *submucosa*, 3 — устья желудочных ямок, 4 — желудочные ямки (*foveolae gastricae*), 5 — железистый слой (*lamina glandularis*) (Möllendorf)

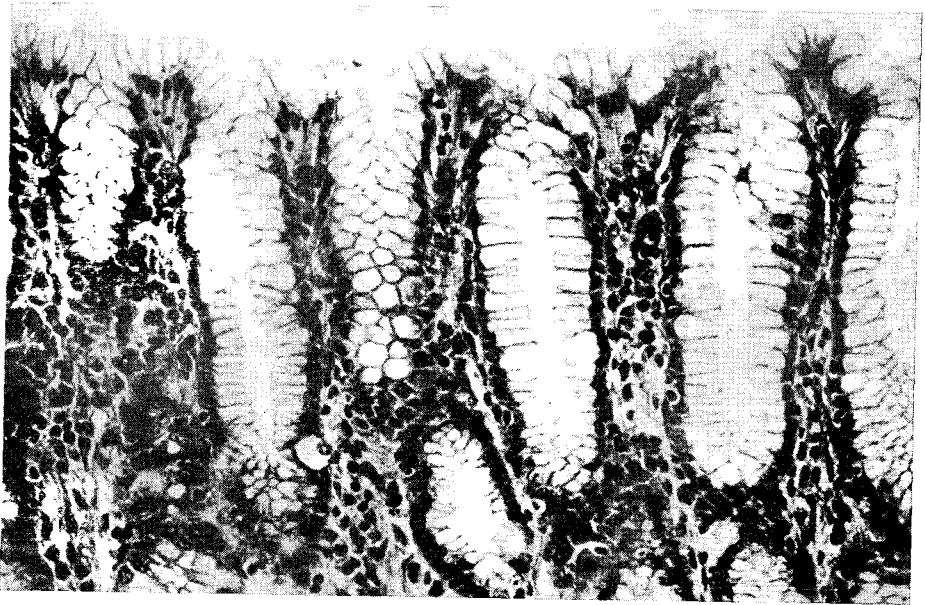


Рис. 78. Поверхностный эпителий слизистой. Гем. эоз., ув. 300×

с многослойным плоским эпителием пищевода, за привратником переходит в кишечный эпителий двенадцатиперстной кишки. Построен из высоких цилиндрических клеток с базально расположенным ядром. Верхушечная часть протоплазмы клетки наполнена зернышками слизистой субстанции, которые интенсивно избирательно окрашиваются краской для мукополисахаридов. Слизь постоянно продуцируется в клетках, но выделяется периодически. Слизь, продуцируемая клетками поверхностного эпителия, названа видимой слизью (8). Она плотным слоем покрывает поверхность слизистой, образуя на ней защитную оболочку. Эта слизь своим химическим составом отличается от секрета кубических клеток кишечника, не осаждается после воздействия на нее уксусной кислоты, не растворяется в спирту и соляной кислоте (49).

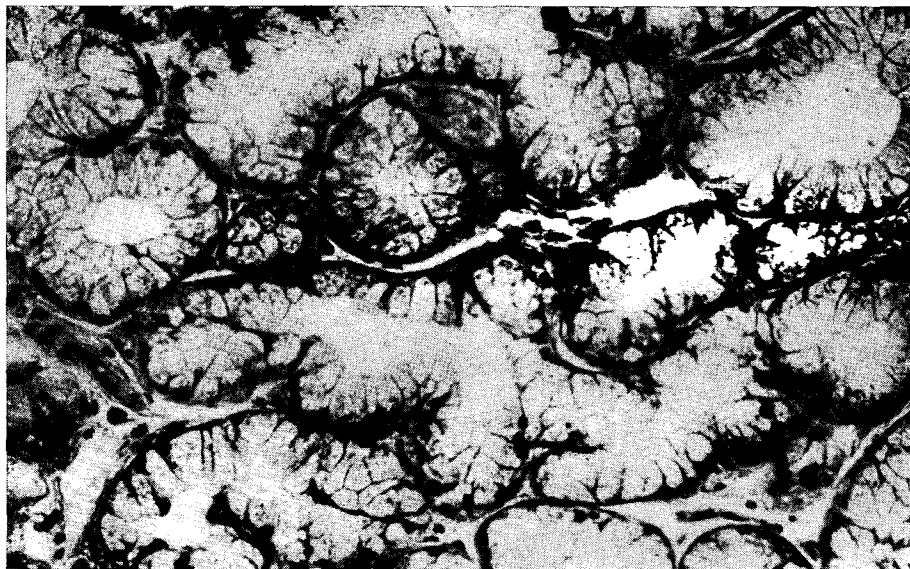


Рис. 79. Железы кардиального отдела желудка. Гем. эоз., ув. 300x

В массах слизи находятся слущенные клетки поверхностного эпителия слизистой оболочки. Это также является защитным фактором, так как клетки при гибели освобождают содержащуюся в протоплазме слизь. Длительность жизни клеток поверхностного эпителия невелика, а регенерация их очень интенсивна. В эксперименте на крысах установлено, что полное замещение этих клеток наступает в течение 3 дней (19). У человека необходимо только 36 часов для полной регенерации разрушенного поверхностного эпителия. Однако полной морфологической зрелости и полной функциональной способности клетки достигают лишь через 3 месяца (8).

Регенерация поверхностного эпителия в физиологических условиях пропорциональна скорости слущивания его. Процесс регенерации начинается в дне желудочной ямки, откуда клетки, вначале кубической формы и лишенные мукоидных зернышек, перемещаются к свободной поверхности, одновременно созревая. Они приобретают все более цилиндрическую форму, а протоплазма наполняется зернами слизистой субстанции.

Железы желудка (рис. 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87) различаются морфологически и функционально по топографическим отделам слизистой обо-

лочки желудка, которые соответствуют трем частям этого органа. Железы желудка делятся на:

- а) кардиальные железы (*glandulae cardiacae*)
- б) железы дна и тела желудка, называемые также истинными, главными или пищеварительными (*glandulae gastricae propriae*)
- в) пилорические железы (*glandulae pyloricae*)



Рис. 80. Микроскопическая картина нормальной железистой слизистой оболочки тела желудка. Гем. зоз., ув. 140 ×

Кардиальные железы (*glandulae cardiacae*) занимают лишь узкую полосу слизистой оболочки желудка, сразу же под кардией, шириной от 0,5 до 1,5 см. Они построены из правильных трубок, выстланных светлыми клетками с небольшими темными ядрами, расположенными базально. Кардиальные железы иногда содержат отдельные обкладочные клетки (27). Клетки кардиальных желез обладают близким морфологическим сходством с клетками пилорических желез желудка. Выделительная функция кардиальной части желудка до настоящего времени мало изучена. Предполагается, что эти железы выделяют протеолитические ферменты и липазу (49).

Железы дна и тела, иначе называемые пищеварительными или истинными железами желудка (*glandulae propriae*) занимают примерно $\frac{2}{3}$ поверхности слизистой оболочки желудка. Имеют форму солитарных длинных трубок. Каждая железа делится на тело или основание, опирающееся на мышечном слое слизистой оболочки (*muscularis mucosae*), промежуточную часть, называемую шейкой, и верхнюю часть железы, открывающуюся в ямку, так называемый перешеек железы (19). Ямки в области дна и тела

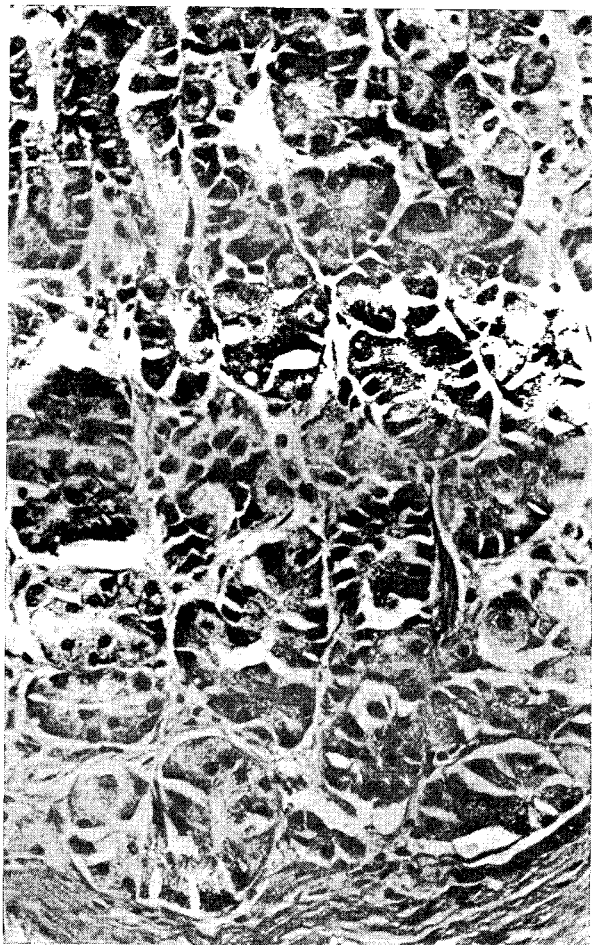


Рис. 81. Пищеварительные железы тела желудка — основная часть построена из главных клеток цилиндрической формы, зернистых, с базально расположенным ядром. Гем. эоз., ув. 300 ×

желудка мелкие и занимают примерно $\frac{1}{4}$ толщины слизистой оболочки. Пищеварительные железы построены из 4 видов клеток, а именно:

- а) главных клеток,
- б) обкладочных клеток,
- в) шеечных клеток, иначе добавочных,
- г) недифференцированных клеток.

Каждая часть железы характеризуется преобладанием одного вида из перечисленных клеток.

Главные клетки составляют основную часть железы. Они имеются только в области тела и дна желудка, в железах кардиального и пилорического отдела они не обнаружены. Форма их приближается к цилиндрической, они характеризуются протоплазмой, слабо окрашивающейся базофильно, содержащей зерна. Зернистость становится более отчетливой после насыщения со-



Рис. 82. Пищеварительные железы тела желудка — шейка, построенная из шейчных клеток, светлых, цилиндрических, с круглым ядром, расположенным базально (проток в левом верхнем углу). Обкладочные клетки крупные, круглые, с центрально расположенным ядром. Гем. эоз., ув. 300 ×

лями хрома или серебра. Считается, что они содержат пепсиноген, исходную субстанцию для продукции протеолитического фермента (пепсина I?) (41). Количество зернистости в клетке зависит от ее функционального состояния, наиболее обильная зернистость имеет место после периода голодания. Регенерационная способность главных клеток очень ограничена, так как они не обладают способностью деления (8). Нельзя исключить возможности их реге-

нерации путем превращения из шеечных желез, как это имеет место в позднем эмбриогенезе, однако до сих пор нет несомненных данных, подтверждающих эту гипотезу.

Обкладочные клетки встречаются в виде отдельных клеток как в дне, так и в шейке пищеварительной железы, однако наиболее обильные скопления этих клеток имеются в шейке, в области устья железы в дне ямки. Они расположены периферически по отношению к просвету железы. Это крупные,



Рис. 83. Пищеварительные железы тела желудка — перешеек является частью железы на границе протока железы и поверхностного эпителия (в центральной части рисунка). Содержит мелкие темные клетки недифференцированного характера. Является регенерационным слоем слизистой оболочки. Гем. зоз., ув., 300 ×

круглые или треугольные клетки, с центрально расположенным ядром. В гистологических препаратах проявляют сродство к кислым краскам и окрашиваются в характерно розовый цвет. В их протоплазме проходят выделительные каналы. Обкладочные клетки играют существенную роль в процессе образования желудочного сока в желудке. Наиболее обильные скопления этих клеток имеются в пищеварительных железах дна и тела желудка, т.е. там, где

выделяется кислый желудочный сок. Кроме того отдельные клетки встречаются в железах кардии и препилорического отдела желудка, где, однако, не удалось обнаружить их секреции. Также морфологически они в этих областях отличаются некоторыми особенностями окрашивания, кроме того они меньше обкладочных клеток пищеварительных желез. Обкладочные клетки сохранили способность деления, хотя в гистологических препаратах это явление наблюдается очень редко (8, 27).

Шейка пищеварительной железы в основном построена из мукоидных клеток, называемых шеечными или добавочными. Они выделяют так называемую растворимую слизь, отличающуюся от секрета клеток поверхностного эпителия слизистой оболочки (8, 14). Шеечные клетки обладают большим морфологическим сходством с клетками желез пилорического отдела желудка, их родство подтверждает идентичное окрашивание (49). Шеечные

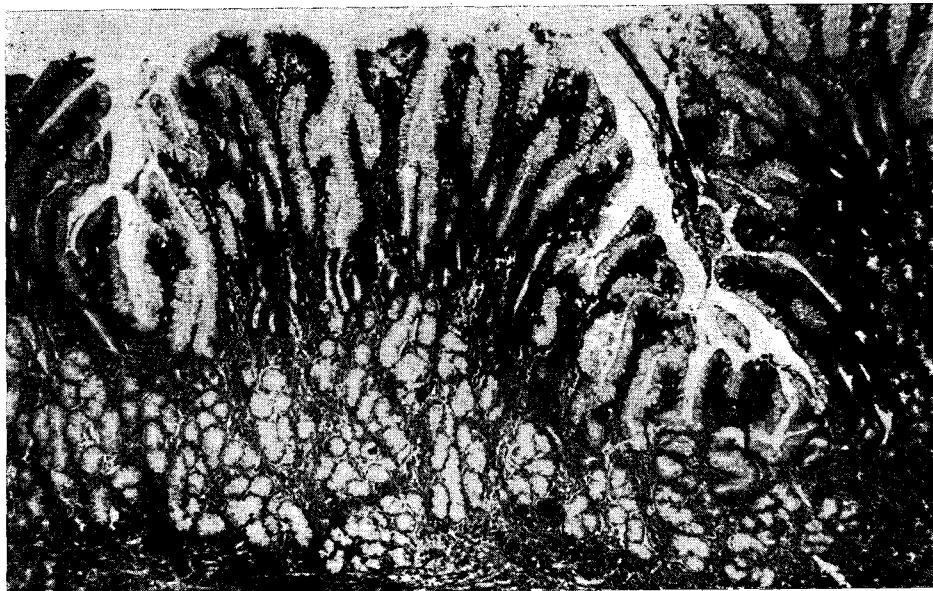


Рис. 84. Слизистая оболочка пилорического отдела желудка. Ямки глубокие, железы построены из однотипных клеток. Fem. эоз., ув. 58 ×

клетки сохранили большую способность деления, чем обкладочные. Предполагается также возможность превращения при определенных патологических процессах главных клеток в шеечные, а также регенерация главных клеток путем превращения из шеечных клеток (32, 49).

Недифференцированные клетки дна желудочных ямок и перешейка желез относительно мелкие и имеют кубическую форму. Эти клетки исполняют роль регенерационных элементов как в процессе регенерации поверхностного эпителия слизистой, так и железистых клеток. Они являются единственными клетками пищеварительных желез, которые не обладают никакой выделительной функцией. Зато они сохранили способность деления и размножения, которые могут быть исключительно интенсивными в процессе регенерации слизистой оболочки.

Пилорический отдел желудка, называемый также препилорическим (*pars pylorica vel praepylorica, antrum pyloricum*) соответствует области сли-

зистой оболочки, построенной из пилорических желез. Это наиболее дистальная часть желудка, граничащая со слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки. Она выстилает канал привратника, и лишь за привратником переходит в слизистую кишечного типа. Распространение ее в желудке является индивидуальным и колеблется в широких границах — от 2 до 14 см (30). Иногда слизистая оболочка тела почти граничит со слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки. Однако чаще всего область пилорических желез занимает

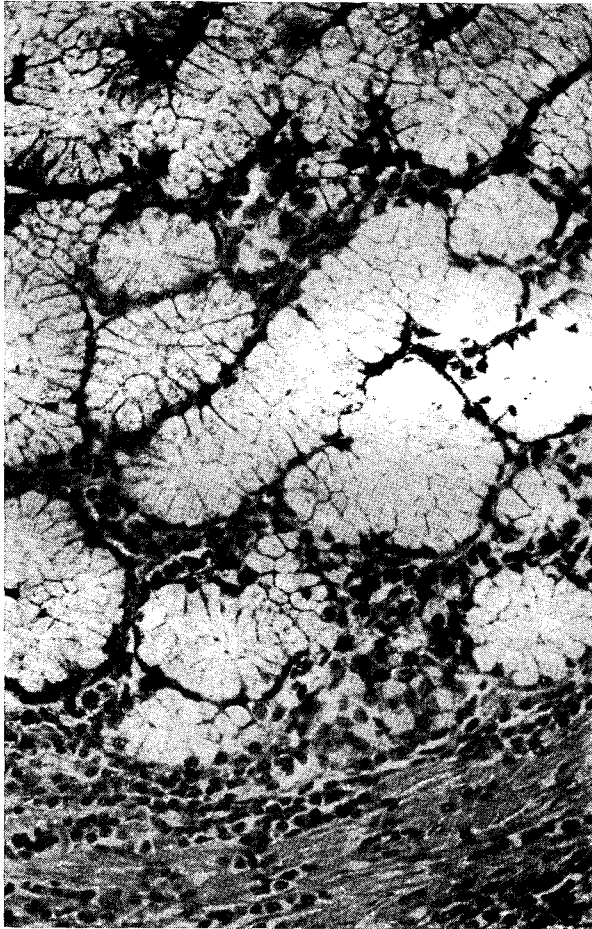


Рис. 85. Железы пилорического отдела желудка. Построены из светлых клеток с небольшим, базально расположенным ядром, лежащим поперечно к длинной оси клетки. Гем. эоз., ув. 300 ×

от 11 до 18% всей поверхности желудка, в среднем 14% (17). На малой кривизне слизистая оболочка пилорического вида заходит выше, до $\frac{1}{3}$ длины малой кривизны, а на большой кривизне — до $\frac{1}{2}$ длины ее (12).

Пилорические железы имеют вид разветвленных трубок. Их ямки глубже и шире, доходят до $\frac{1}{2}$ толщины слизистой. Железы построены из однородных клеток со светлой протоплазмой и слабо заметной зернистостью. Ядра расположены базально, а ось их направлена поперечно длиной оси

клетки. Клетки пилорических желез проявляют отчетливое сходство с щеечными клетками пищеварительных желез желудка, с клетками кардиальных желез и клетками двенадцатиперстной кишки. В области пилорических желез никогда не обнаружено главных клеток. Обкладочные клетки встречаются изредка, и реже по мере приближения к привратнику. В сравнении с обкладочными клетками тела желудка они мельче и менее ацидофильны. Кроме того, в противоположность к тем же железам в теле, они не содержат зерни-

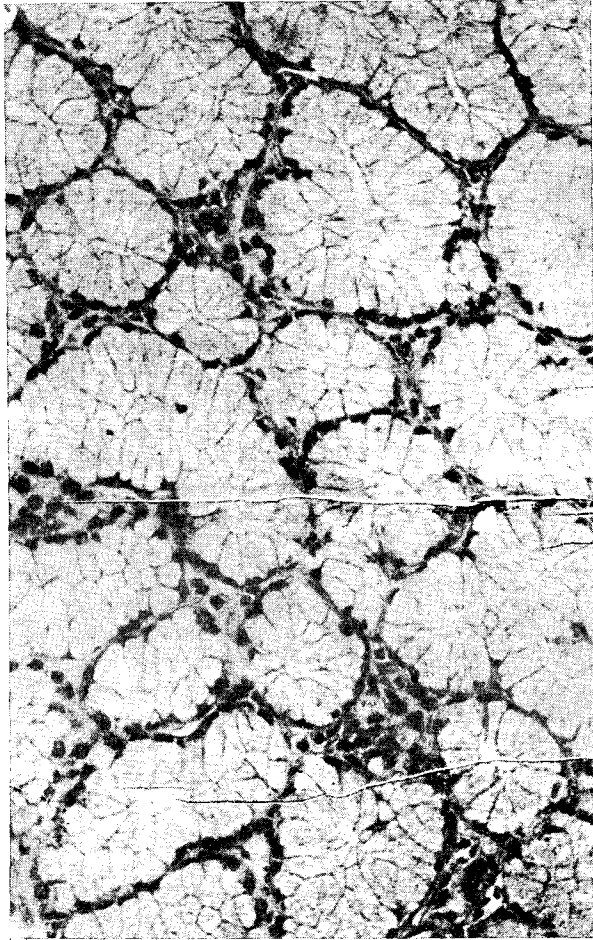


Рис. 86. Дуоденальные железы Брюнера; бросается в глаза сходство с железами пилорического отдела желудка (см. рис. 85). Гем. эоз., ув. 300 ×

стости, положительно реагирующей с парааминосалициловой кислотой. Гистамин не влияет на выделительную функцию этого отдела слизистой оболочки, а также не стимулирует секреции „экстерриториальных“ обкладочных клеток (16).

Клетки пилорических желез выделяют слизь, химически родственную слизистому секрету щеечных клеток тела желудка (17). Экспериментальные данные (16) подтверждают наблюдения Heidenhein, что клетки пилорических желез выделяют протеолитический профермент, действующий в среде, рН

которой примерно равно 4. В чистом виде этот фермент до настоящего времени не выделен, не удалось также определить его физико-химических свойств. Считается, что он является пепсиногеном, очень сходным, если не идентичным пепсину, выделяемому слизистой оболочкой тела желудка. Таким образом, в желудке вероятнее всего, выделяется два пепсина: один — выделяемый главными клетками дна и тела желудка, и действующий в резко кислой среде, другой — выделяемый клетками пилорических желез и шеечными клетками, действующий в менее кислой среде.

Обнаружена также эндокринная функция слизистой пилорического отдела желудка. Гормоном является гастрин, который стимулирует железы тела желудка к продукции соляной кислоты. До настоящего времени не удалось установить, какие клетки пилорического отдела слизистой принимают участие в выделении гастрина.

Аргентофильные клетки встречаются во всем желудочно-кишечном тракте, от пищевода до прямой кишки, однако больше всего их в либеркуловых криптах тонкого кишечника. В железах тела желудка встречаются редко, еще реже в железах пилорического отдела. Они иногда обнаруживаются в дне железистых трубок тела среди главных клеток. Протоплазма их наполнена мелкими зернышками, обладает способностью воспринимать соли серебра и хрома. Им приписывается способность выделения гормона, необходимого для нормального гемопоэза. Lanboe-Christensen (10) установил, однако, наличие их в слизистой оболочке желудка больных, умерших от злокачественной анемии, что, как нам кажется, противоречит вышесказанному. Аргентофильные клетки выделяют серотонин (5-гидрокситриптамиин), свойства которого окончательно не изучены. В настоящее время известно, что он обладает сродством с гладкими мышцами, особенно сосудистой стенке, и влияет на систему кровообращения. Кроме того обладает свойствами нейрого르몬а, действующего на интраганглионарную проводимость в симпатических узлах (37).

Опорная ткань желудочных желез (*lamina propria*) составляет каркас, построенный из аргентофильных волокон, сплетенных в рыхлую сеть. В ее щелях лежат отдельные клетки, в основном лимфоциты, плазматические клетки и лейкоциты, а также тучные клетки. Считается, что тучные клетки накапливают и переносят гистамин. Гистамин освобождается под влиянием различных стимулов, а потеря его морфологически выражается исчезновением зернистости. В эксперименте установлено молниеносное исчезновение зернистости тучных клеток после введения АСТН или кортизона (34, 35). Опорная ткань слизистой оболочки желудка содержит многочисленные капиллярные кровеносные и лимфатические сосуды. Она отличается отчетливой пластичностью и способностью к перестройке, параллельной изменениям в эпителиальных элементах слизистой.

Гистогенез слизистой оболочки желудка. В раннем периоде эмбрионального развития желудок выстлан однородным многорядным цилиндрическим эпителием. На 7-й неделе внутриутробной жизни в первичном эпителии дифференцируются группы высоких и низких клеток, давая начало желудочным ямкам, при сохранившейся еще базальной оболочке. На 9-й неделе в процессе развития слизистой оболочки включается мезенхима, а на 12-й неделе начинается развитие желез. Железы пилорического и кардиального отделов развиваются позже, чем пищеварительные железы, но растут быстрее. Слизистая оболочка сохраняет недифференцированные клетки также во внеутробном периоде. Они лежат у основания желудочных ямок около устьев желез. Поверхностный эпителий слизистой оболочки берет начало из недифференцированных клеток и формируется раньше в кардиальном и пило-

рическом отделах, а примерно через месяц в области тела и дна. У новорожденного ребенка слизистая оболочка еще окончательно не развита. Область главных клеток занимают недифференцированные клетки, из которых и в дальнейшем развиваются зачатки желез и таким образом количество пищеварительных желез увеличивается (8, 27, 31).

В развитии слизистой оболочки желудка отчетливо видно одновременное развитие отделов слизистой, морфологически и функционально различных, а также наличие во внеутробной жизни недифференцированных клеточных элементов, которые имеют прежде всего регенерационное значение.

Граница между отдельными зонами желез расплывчата. Как между кардиальным отделом и телом, так между телом и пилорическим отделом, один вид желез постепенно переходит в другой. Эта область, особенно отчетливая в месте перехода тела в пилорический отдел, названа промежуточной зоной слизистой оболочки (*zona intermedia*) (32). В промежуточной зоне имеются оба вида желез — пищеварительные и пилорические, которые расположены скоплениями попеременно, а также лимфатическая ткань в виде многочисленных лимфатических бляшек в гораздо большем количестве, чем в остальных зонах слизистой оболочки. Величина промежуточной зоны колеблется

индивидуально, однако всегда занимает больше места на большой кривизне, чем на малой. Вдоль малой кривизны она обычно занимает 1 см, а вдоль большой — примерно 6 см. Таким образом на передней и задней стенке желудка она имеет форму клина с основанием на большой кривизне. Промежуточная зона слизистой оболочки характеризуется не только морфологически смешанным строением, но является областью, особенно чувствительной к действию повреждающих факторов. Преимущественно в этой области развиваются и удерживаются воспалительные состояния и изъязвления (42). Считается, что с возрастом промежуточная зона расширяется за счет желез тела. Это явление вероятнее всего связано с атрофией железистой слизистой оболочки тела и снижением регенерационной способности пищеварительных желез.

Мышечный слой слизистой оболочки (*muscularis mucosae*) отделяет слизистую оболочку от подслизистого слоя и в основном является частью слизистой оболочки. На нем покоятся основания желез. Он построен из двух слоев гладких мышечных волокон, внутренних — циркулярных и наружных продольных. Двигательная функция мышечного слоя слизистой оболочки обуславливает собственные движения последней, что имеет значение в регуляции кровоснабжения и опорожнении просвета желез (7).

ПОДСЛИЗИСТАЯ ТКАНЬ (*TELA SUBMUCOSA*)

Построена из рыхлой соединительной ткани. Содержит эластические волокна, а прежде всего многочисленные сосуды и нервные сплетения вегетативной нервной системы (Мейснера). Среди коллагеновых и эластических волокон

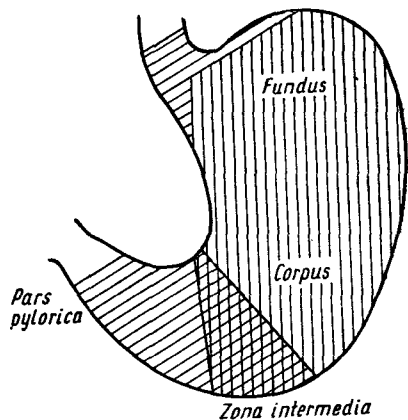


Рис. 87. Схема железистых зон желудка с указанием промежуточной зоны слизистой оболочки (*zona intermedia*) (Perinkopf)

разбросаны — гистиоциты, лимфоциты и тучные клетки. Подслизистая ткань является путем проникновения и распространения инфекции в стенке желудка. Также легко в ней распространяется опухолевый инфильтрат, даже при не измененной слизистой оболочке.

МЫШЕЧНАЯ ОБОЛОЧКА (*TUNICA MUSCULARIS*)

Образована тремя слоями гладких мышц. В наружном слое мышечные волокна расположены продольно в среднем — циркулярно, и во внутреннем — в косом направлении. Продольный слой является продолжением мышечных волокон пищевода, а в привратнике переходит в продольные мышцы кишечника. В желудке его пучки сохраняют отчетливо продольное направление лишь на малой и большой кривизнах. Средняя часть циркулярных волокон расположена наиболее правильно. На границе желудка и двенадцатиперстной кишки она образует толстый циркулярный жом, который активно содействует в эвакуации содержимого из желудка. Косые волокна группируются в утолщении вокруг кардии и растянуты вдоль малой кривизны. Сокращение их образует дорожку малой кривизны (*Magenstrasse*). Этим мышцам приписывается существенная роль в сохранении тонуса желудочной стенки.

СЕРОЗНАЯ ОБОЛОЧКА (*TUNICA SEROSA*)

Серозная оболочка желудка построена из тонкого слоя соединительной ткани, соединенной с наружным слоем мышечных волокон. Поверхность серозной оболочки покрыта мезотелием, который непосредственно переходит на малый и большой сальник.

Лимфа из стенки желудка оттекает к трем группам лимфатических узлов: вдоль малой и большой кривизны и узлов ворот селезенки — околоподжелудочных, приаортальных и околопищеводных.

Артериальную кровь приносят к желудку ветви чревной артерии (*art. coeliaca*).

Венозная кровь оттекает в систему воротной вены (36).

При различных заболеваниях желудка в стенке его, особенно в слизистой оболочке, происходят структурные изменения, на которых следует подробно остановиться. Особую группу составляют воспалительные изменения желудка — гастриты.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕЛУДКА

ГАСТРИТЫ (*GASTRITIS*)

Патоморфологические изменения желудка, называемые гастритом, не всегда вызываются исключительно воспалительным состоянием. Термин „гастрит“ имеет значение группового термина, охватывающего воспалительные изменения после перенесенного воспаления слизистой оболочки желудка, а иногда и более глубоких слоев его стенки. Они могут иметь очаговый характер, ограничивающийся одной топографической областью слизистой оболочки желудка, обычно пилорического отдела (*gastritis antralis*) или же охватывать всю слизистую (*pangastritis*).

Чаще всего изменения касаются слизистой оболочки, особенно ее поверхностных слоев, откуда воспалительные инфильтраты проникают вглубь, через всю толщу слизистой оболочки, занимая также мышечный слой слизистой оболочки (*muscularis mucosae*), а иногда даже подслизистую ткань.

На основании патоморфологической картины гастриты делятся на:

- 1) острые (*gastritis acuta*)
- 2) хронические (*gastritis chronica*)
- 3) атрофические (*gastritis atrophica*)

ОСТРЫЙ ГАСТРИТ (*GASTRITIS ACUTA*)

В зависимости от интенсивности, характера и экспозиции повреждающего фактора, тканевая реакция может быть различной, начиная от небольшого отека и гиперемии до изъязвления всей слизистой оболочки. Особенно резкие изменения имеют место у больных, принявших внутрь химические субстанции (кислоты, щелочи) (36).

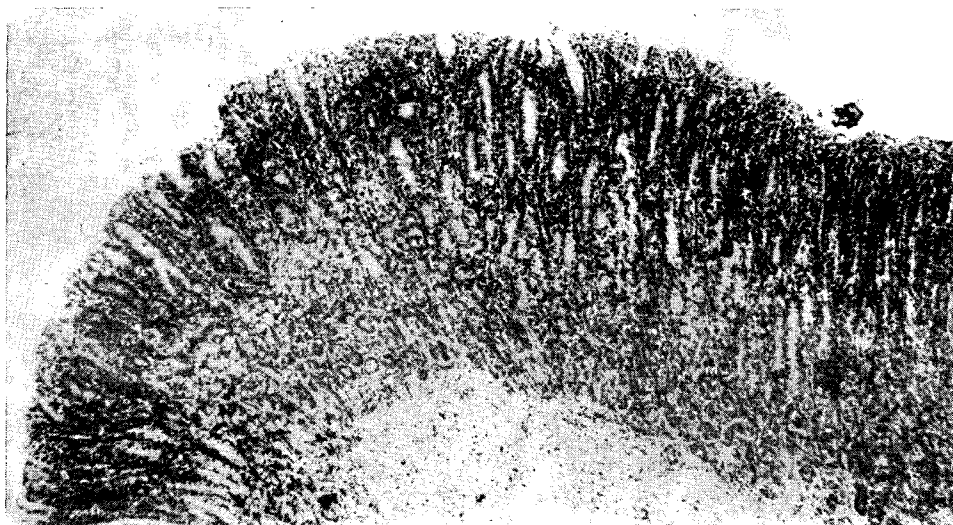


Рис. 88. Острое воспаление (*gastritis acuta*) железистой слизистой оболочки тела желудка — отчетливая стертость нормального строения. Гем. зоз., ув. 58 ×

В макроскопической картине желудка острое воспалительное состояние проявляется наличием точечной или очаговой гиперемии, эрозией поверхности слизистой и появлением серобелых налетов, прилегающих к местам с дефектом слизистой. Складки слизистой могут быть слегка сглажены, однако их нормальное направление остается неизменным (24, 25).

В микроскопической картине слизистой преобладает стертость нормального строения из-за экссудата, занимающего тканевые щели, гиперемия и лейкоцитарно-лимфатический инфильтрат. Дефекты слизистой покрыты налетом, состоящим из экссудата и лейкоцитов. В результате слущивания эпителия с поверхности слизистой оболочки и повреждения стенок капилляров в просвет желудка проникают эритроциты. Воспалительное состояние слизистой вызывает регенерационный процесс, который выражается размножением клеток дна желудочных ямок. Эти клетки занимают место дефектов поверхностного эпителия. Однако процесс размножения регенерационных клеток является

относительно более быстрым, чем процесс их созревания, поэтому новообразованный поверхностный эпителий не обладает выделительной способностью. В результате острого гастрита, таким образом, уменьшается выделение слизи и появляются незначительные кровотечения.

Особой формой острого гастрита является гнойный (флегмонозный) гастрит (*gastritis phlegmonosa*). Заболевание может являться результатом инфекционного процесса, протекающего вне желудка (*endocarditis, osteomyelitis* и другие), или же непосредственного контакта желудочной стенки с инфекционным материалом. Наиболее частым этиологическим фактором является стрептококк. Процесс может иметь разлитой характер, охватывающий всю желудочную стенку, или ограниченный, ведущий к развитию абсцессов. Макроскопически форма желудка не изменяется, но стенка его может быть резко

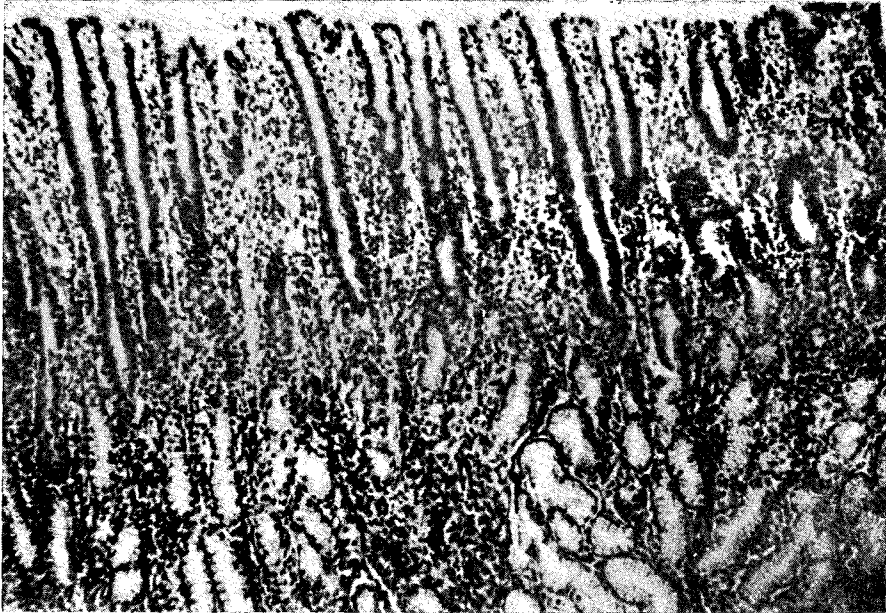


Рис. 89. Острое воспаление (*gastritis acuta*) слизистой оболочки пилорического отдела желудка. Поверхностный эпителий замещен недифференцированными темными не секреторными клетками. Гем. эоз., ув. 120 ×

утолщенной, а серозная оболочка матовой. Микроскопически можно обнаружить инфильтрацию всех слоев желудочной стенки, наиболее резкую в подслизистой ткани, в которой образуются обширные гнойные очаги. Абсцессы могут прорваться как в брюшную полость, так и в просвет желудка (3, 33, 46).

Как осложнение острых инфекционных заболеваний, таких, как дифтерия или воспаление легких, в желудке может развиваться острый гастрит, протекающий с особенно интенсивным поражением сосудистых стенок, так называемый геморрагический гастрит (*gastritis haemorrhagica*) (3). В микроскопической картине кроме лейкоцитарных инфильтратов доминируют очаги кровоизлияний.

В зависимости от степени повреждения структуры желудка, как и общих условий организма, острый воспалительный процесс может подвергнуться обратному развитию, рецидивировать, или стабилизироваться в форме хронического процесса.

ХРОНИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ (*GASTRITIS CHRONICA*)

Лишь в первоначальном периоде носит характер процесса преимущественно воспалительного характера. Клеточный состав воспалительных инфильтратов в слизистой оболочке меняется. В поверхностных слоях доминируют плазматические клетки, в более глубоких — лимфоциты; видны лишь отдельные лейкоциты. Поверхностный эпителий слизистой оболочки обычно сохраняется, а гиперемия обычно бывает менее интенсивной, чем стромы при остром гастрите. Однако инфильтрированная слизистая оболочка при хроническом гастрите несомненно обладает меньшей сопротивляемостью, и поэтому при хроническом воспалении слизистой оболочки нередко наступает обострение (*gastritis chronica exacerbans*).

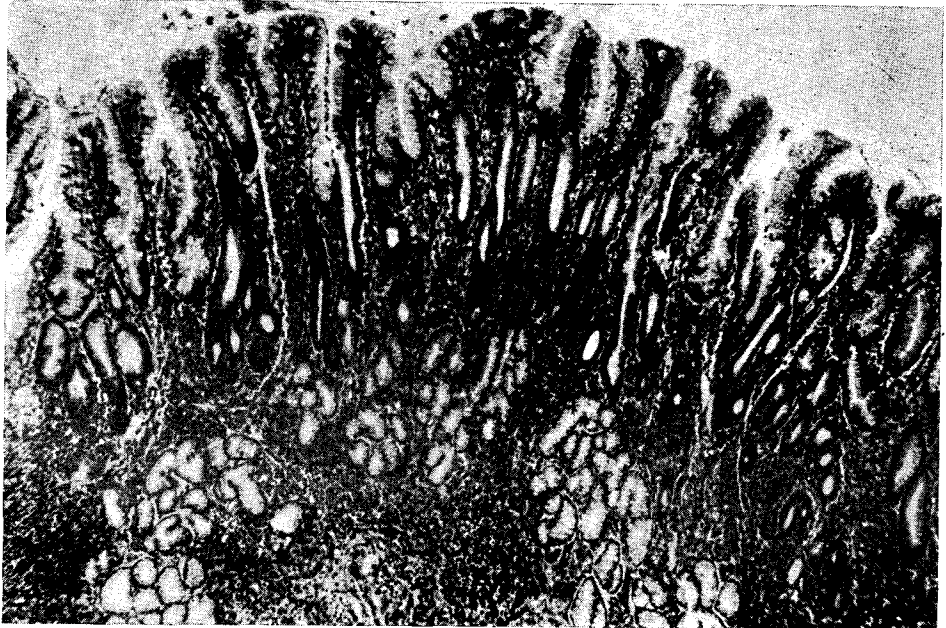


Рис. 90. Хроническое воспаление (*gastritis chronica*) слизистой оболочки пилорического отдела желудка. Поверхностный эпителий не поврежден, темные клетки в ямках являются выражением процесса регенерации. Воспалительные инфильтраты в подэпителиальной соединительной ткани состоят главным образом из лимфоцитов и плазматических клеток. Гем. зоз., ув. 58 ×

Хронический воспалительный процесс в слизистой оболочке приводит к повреждению клеток желудочных желез. В микроскопической картине видны очаги атрофии, которые стимулируют процесс регенерации. Процесс регенерации, вызывающий активность недифференцированных клеток дна ямок, становится исходным пунктом не только для репаративных процессов, но и одновременно является началом тех изменений, которые в своей последней фазе решительно преобразуют морфологическую картину и функциональное состояние слизистой оболочки желудка.

Симптомокомплекс этих изменений носит название атрофического гастрита (*gastritis atrophica*)

АТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ (*GASTRITIS ATROPHICA*)

Если при хроническом гастрите микроскопическая картина слизистой оболочки желудка редко отличается от нормальной, то при атрофическом гастрите иногда наступает резкое истончение слизистой оболочки и сглаживание ее складок. Поверхность слизистой исчерчена, иногда с углублениями. Изменения могут носить очаговый характер, охватывать одну топографическую область, иногда же весь орган.

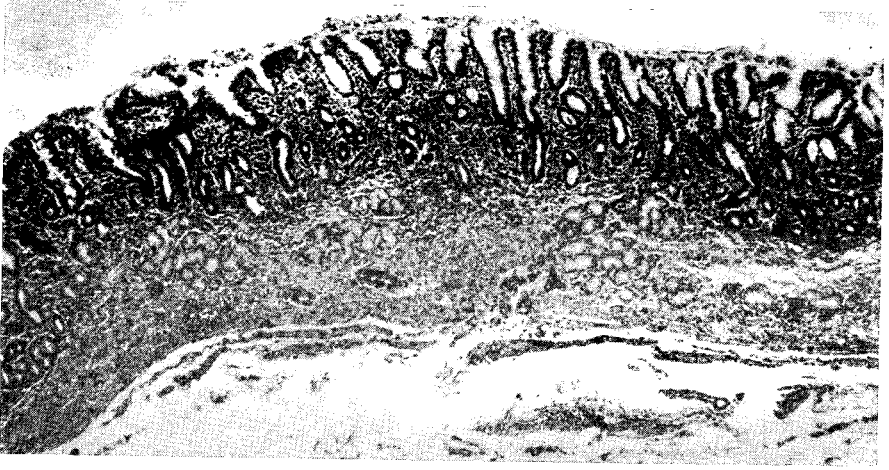


Рис. 91. Атрофическое воспаление (*gastritis atrophica*) слизистой оболочки пилорического отдела желудка. Резкое истончение слизистой, немногочисленные железы. Гем. зоз., ув. 58 ×

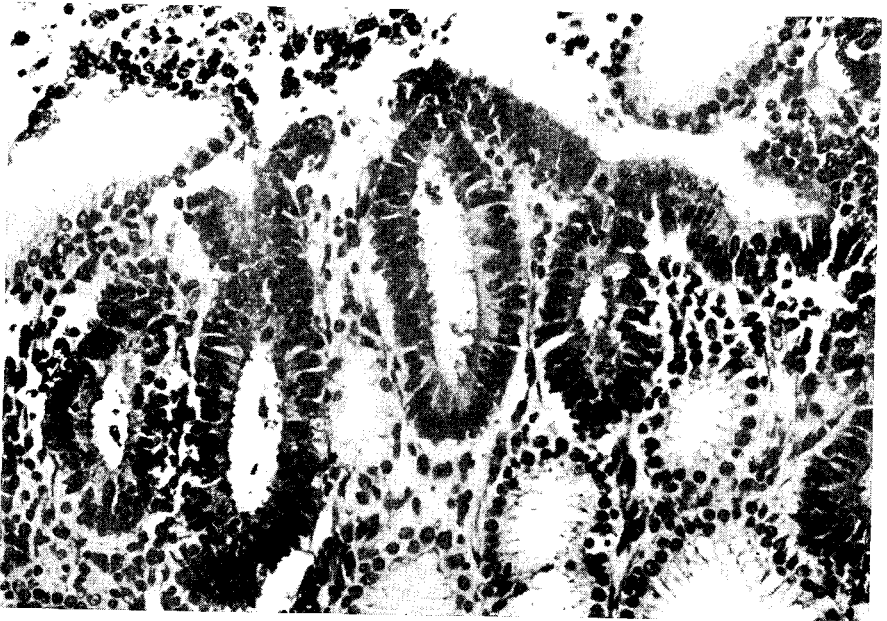


Рис. 92. Регенерационный процесс в слизистой оболочке пилорического отдела желудка. Железы, построенные из недифференцированных клеток, нормальные темного цвета, содержат светлые клетки, выделяющие слизь. Гем. зоз., ув. 300 ×

Наиболее существенной патологией при атрофическом гастрите является атрофия нормальных желудочных желез, что служит предварительной фазой к дальнейшим изменениям строения желудочной стенки, а прежде всего слизистой оболочки. Развитие этих изменений находится в причинной связи с атрофией, но обусловлено биологическим характером слизистой оболочки, а особенно ее регенерационного слоя.

Чтобы несколько проще представить эти очень сложные явления, попытаемся изложить отдельные этапы этих изменений.



Рис. 93. Кишечная метаплазия слизистой оболочки тела желудка. Полное отсутствие пищеварительных желез. Строение слизистой соответствует слизистой оболочке кишок. В железах многочисленные кубические клетки, содержащие светлые вакуоли слизи. Гем. зоз., ув. 150 ×

В микроскопической картине атрофического гастрита отмечаются следующие изменения: а) атрофия, б) регенерация, в) метаплазия, г) кистозное перерождение желез и д) гиперплазия лимфатической ткани.

Атрофия нормальных желез слизистой оболочки появляется в результате повреждающего действия воспалительных инфильтратов, особенно при хронически текущем воспалительном процессе. Вокруг очагов атрофии возникает процесс обновления, называемый регенерацией или репарацией.

Регенерация является процессом, тесно связанным с атрофией железистых клеток, целью которого является возвращение слизистой оболочки ее нормаль-

ного строения. Регенерационный слой слизистой находится в средней части ее, на уровне дна желудочных ямок. В этой области находятся резервные клетки недифференцированного характера, обладающие способностью воссоздавать не только поверхностный эпителий, но и эпителий желудочных желез (42). В процессе регенерации резервные клетки интенсивно размножаются и занимают в железах место разрушенных клеток. Железы, построенные из регенерационных клеток, отличаются в слизистой оболочке желудка своей интенсивной окраской, так как они построены из нескольких слоев клеток

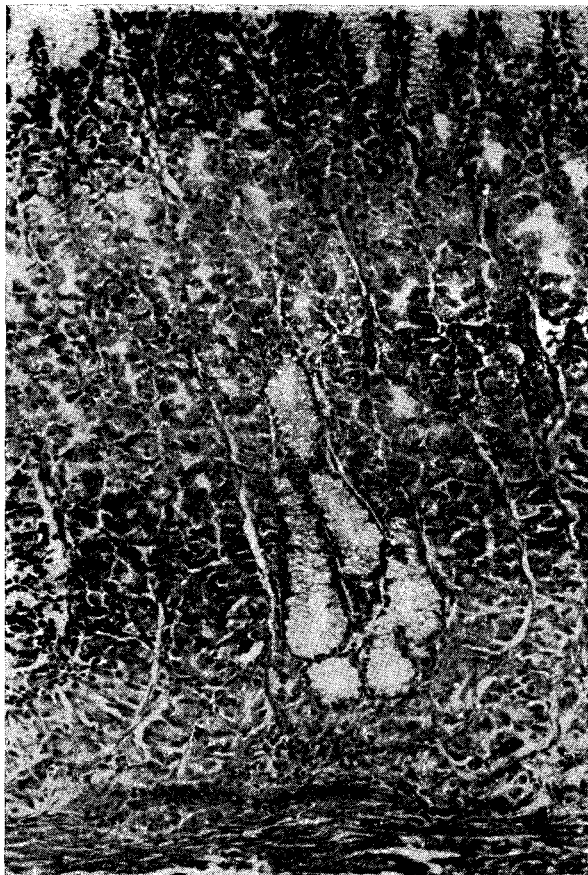


Рис. 94. Метаплазия с образованием клеток, соответствующих железам пилорического отдела желудка, так наз. псевдопилоризация. Гем. эоз., ув. 150 ×

с крупными гиперхроматическими ядрами. По своим биологическим свойствам регенерационные клетки приближаются к эпителиальным клеткам желудочно-кишечного тракта в эмбриональном периоде, т.е. являются элементами недифференцированного характера. Процесс регенерации позволяет пополнять поврежденный поверхностный эпителий, а также в определенной степени эпителий желудочных желез. Однако, что касается желез, гораздо легче восстанавливаются пилорические железы, пищеварительные железы — вероятно лишь в незначительной степени. Кроме того регенерационные клетки легко

принимают другие направления дифференциации, чуждые слизистой оболочки желудка, и образуют в ней очаги метапластических желез.

Метаплазия (рис. 93, 94, 95) является пострегенерационным процессом, в результате которого эпителиальные клетки, свойственные слизистой оболочке желудка, замещаются другими, чуждыми для этого органа. Таким образом в процессе регенерации отмечается тенденция к развитию недифференцированных клеток в других, чуждых желудку направлениях, чаще всего соответствующих строению слизистой оболочки кишечника. Этот вид метаплазии носит название интестинализации и в желудке встречается чаще всего. Метапластические кишечные железы обладают чертами нормальных и зрелых желез слизистой оболочки кишечника, а слизистая оболочка желудка в этих местах приобретает сходство со слизистой оболочкой тонкого или тол-

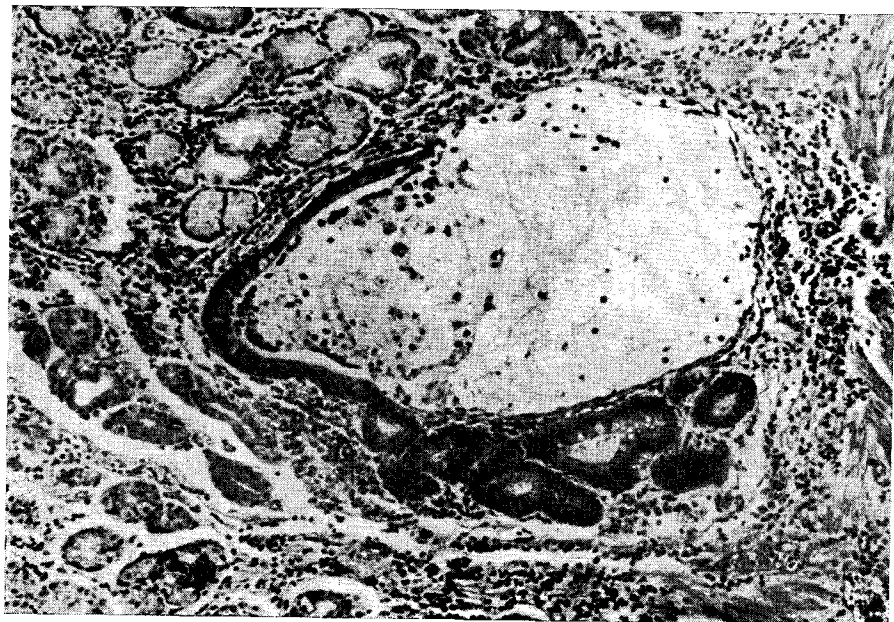


Рис. 95. Кистозная дегенерация железы в очаге кишечной метаплазии. Железа содержит слизь. Гем. зоз., ув. 150 ×

стого кишечника. Очаги кишечной метаплазии возникают в желудке как в области тела и дна, так и в пилорической области. Они могут занимать или только часть слизистой, или всю толщину ее, могут преобладать над остальной частью нормальной слизистой оболочки желудка. Кишечная метаплазия, хотя и встречается в желудке чаще всего, не является единственным направлением метапластических процессов. В слизистой оболочке тела и дна желудка могут развиваться псевдопилорические железы, по своему строению соответствуют железам Брюннера двенадцатиперстной кишки, и, наконец, многослойный плоский эпителий, соответствующий слизистой оболочке пищевода. Таким образом, метапластические изменения в слизистой оболочке желудка могут походить на все формы зрелой слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, от пищевода до толстого кишечника (42).

Кистозная дегенерация желудочных желез вызвана, с одной стороны, воспалительным процессом, с другой — метапластической перестройкой сли-

зистой (48). Соответственно неоднородной причине развития ее, она имеет двойной характер:

а) гетеротопные кишечные железы, которые содержат многочисленные кубические клетки, продуцируют слизь, накапливающуюся в просвете желез и приводящую к кистозному расширению их просвета;

б) воспалительный инфильтрат в области устьев желез приводит к кистозному расширению железистых трубок желудка, которое имеет ретенционный характер.



Рис. 96. Кистозная дегенерация ретенционного характера желез слизистой оболочки. В поверхностных слоях слизистой виден воспалительный инфильтрат. Гем. эоз., ув. 150 ×

Гиперплазия лимфатической ткани сопутствует картине слизистой желудка с кишечной метаплазией желез. Лимфатические бляшки занимают не только базальные слои слизистой оболочки желудка, а иногда и верхнюю часть подслизистого слоя. Гиперплазия лимфатической ткани обычно имеет место при далеко зашедшей атрофии нормальных желудочных желез.

Остановиваясь на биологическом аспекте изменений структуры слизистой при атрофическом гастрите, следует разделить эти изменения на две фазы, значение которых различно. Первая фаза — это „динамическая перестройка“ слизистой, выражающаяся воспалительно-регенерационным процессом. Наи-

более активным и динамическим процессом является регенерация (рис. 96), вызванная повреждающим действием воспалительного процесса. Она является не только началом метапластической перестройки слизистой, но ввиду усиленного размножения недифференцированных клеток регенерационного слоя может привести к возникновению новообразовательного процесса (42, 44, 45).

Вторая фаза изменений имеет другой характер. Сюда относится метаплазия, гиперплазия лимфатической ткани и кистозная дегенерация. Это статические процессы, которые являются выражением „статической перестройки“ слизистой оболочки желудка (44). Исходом атрофического гастрита является атрофия желудка, морфологическая картина которой ничем не отличается от картины при злокачественной анемии.

ГИПЕРТРОФИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ (*GASTRITIS HYPERTROPHICA*)

Диагноз гипертрофического гастрита чаще всего ставится на основании гастроскопии или рентгеновского исследования. Гипертрофический гастрит скорее является состоянием слизистой оболочки желудка, а не патоморфологическим изменением. Макроскопически характеризуется резкой складчатостью слизистой оболочки, особенно в пилорическом отделе, иногда же всего желудка. Микроскопическая картина соответствует гипертрофии поверхностного эпителия, желудочные ямки вытянуты, с разветвлениями, спирально скручены. Строма слизистой оболочки охвачена воспалительным инфильтратом, в ней отмечаются кистозные изменения ретенционного характера. Воспалительный инфильтрат переходит на мышечный слой слизистой оболочки (*muscularis mucosae*), вызывая разволокнение ее и потерю эластичности. Подслизистый слой отечный. Эти изменения принято относить к воспалительным процессам, хотя этиология их до сих пор неизвестна (13, 23, 48). Описанная выше микроскопическая картина гипертрофического гастрита встречается, однако, довольно редко. Обычно под формой гипертрофического гастрита, диагноз которого был поставлен на основании макроскопической картины, значительного утолщения и складчатости слизистой, микроскопически можно обнаружить различные изменения, а именно:

а) слизистая нормального строения, только резко складчатая. Причину этого явления искали в конституциональных особенностях, особенностях питания (22), иногда в ригидности мышечного слоя слизистой оболочки (28, 39);

б) опухолевый инфильтрат, распространяющийся в подслизистом слое при нормальной, неизменной слизистой, соответствующий или раку, или опухоли лимфатической системы (48).

СИФИЛИТИЧЕСКИЙ ГАСТРИТ (*GASTRITIS LUETICA*)

Это редкая патология, которая в рентгенологической картине и микроскопически может имитировать рак (1, 2, 9).

В раннем периоде изъязвления обычно локализируются в пилорическом отделе, в позднем периоде желудок сморщивается и приобретает форму кожаной бутылки (*limtis plastica*) (1). Диагноз, также и микроскопический, иногда встречается с большими трудностями. Характерным для сифилиса являются облитерирующие изменения в венозных сосудах, охватывающие только определенные отрезки их (47).

КАРТИНА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ЯЗВЕ ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ

В слизистой оболочке желудка лиц с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки отмечаются хронические воспалительные изменения различной интенсивности, в основном — пилорического отдела желудка. Слизистая оболочка тела и дна желудка обычно не изменены (44). Эти наблюдения соответствуют нормальному выделению желудочного сока, а часто — повышенной кислотности его. Имеются предположения, что распространение воспалительного процесса также на тело желудка у больных язвой двенадцатиперстной кишки, приводящее к развитию „пангастрита“ (*pangastritis*) может приводить, ввиду уменьшения выделения кислого желудочного сока, к развитию условий для самоизлечения язвы (48).

КАРТИНА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ЯЗВЕ ЖЕЛУДКА

У 97% больных, т.е. почти в каждом случае язвы желудка, пилорический отдел находится в хронически воспалительном состоянии (44). Гораздо чаще, чем при язве двенадцатиперстной кишки, процесс распространяется на область тела и дна желудка. При микроскопическом исследовании операционного материала у 151 больного, „пангастрит“ обнаружен в 40% случаев (44).

Хроническое воспаление всей слизистой оболочки желудка приводит к нарушению секреции желудочного сока. Поэтому при язве желудка клинически гораздо чаще отмечается уменьшение выделения соляной кислоты и пепсина (48).

Микроскопическая картина слизистой оболочки желудка характеризуется, кроме того, наличием регенерационных процессов, тесно связанных с очагами атрофии истинных желудочных желез. Среди больных с язвой желудка в 57% в гистологической картине обнаружены интенсивные регенерационные изменения, которые можно считать морфологическим выражением усиленной биологической активности слизистой оболочки. Переход регенерационных изменений в паратипические, а этих последних в рак желудка, свидетельствует, как нам кажется, о значении регенерации в развитии опухолевых процессов в желудке. Максимальная частота регенерационных процессов имела место у лиц с язвенной болезнью желудка в возрасте меньше 50 лет. Поэтому можно предполагать, что у этой группы больных угроза развития опухоли желудка больше, чем у больных в более пожилом возрасте (44).

В общей характеристике картины слизистой оболочки желудка у лиц с язвой желудка следует подчеркнуть биологическое значение „динамической перестройки“ слизистой, которая выражается интенсивностью регенерационных процессов.

КАРТИНА СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ РАКЕ ЖЕЛУДКА

Хроническое воспаление слизистой оболочки желудка у больных раком желудка всегда носит диффузный характер и охватывает всю слизистую (пангастрит). Однако такие изменения встречаются не так часто, как при язве

желудка, всего у 50% больных (44). Гораздо более частыми и доминирующими в гистологической картине слизистой оболочки у больных с раком желудка, являются метапластические изменения. Среди 172 больных они обнаружены в 91% случаев (44).

Хотя в слизистой оболочке желудка больных раком отмечаются также регенерационные изменения, частоту их нельзя сравнить с частотой этих изменений у больных язвой желудка.

Биологический характер слизистой у больных этой группы является более статическим, что, как нам кажется, с одной стороны подтверждает преобладание метапластических процессов, а с другой — угасание воспалительных процессов. Метапластический характер слизистой оболочки в этой группе больных может также, независимо от основного заболевания, быть связанным с более высоким средним возрастом этих больных. Установлено, что как метаплазия, так и кистозное перерождение слизистой желудка, увеличивается с возрастом (44).

Эти явления вероятно следует приписать измененной реактивности тканей желудка. Суммируя, можно сказать, что слизистая оболочка желудка у больных раком желудка микроскопически представляет картину „статической перестройки“, выражающейся высокой интенсивностью метапластических изменений.

ЯЗВА ЖЕЛУДКА (*ULCUS VENTRICULI*)

Язва желудка может иметь острый (*ulcus acutum*) или хронический характер (*ulcus chronicum*, *ulcus pepticum*). Как острая язва, так и хроническая, является болезнью не только желудка, но и других частей желудочно-кишечного тракта, а особенно двенадцатиперстной кишки. Хотя многие авторы подчеркивают значительные различия (этиологические и биологические) между язвой двенадцатиперстной кишки и желудка (4, 20, 39), мы будем излагать их вместе, ввиду их общих патоморфологических признаков (рис. 97).

Острая язва (*ulcus acutum*) часто сопутствует другим заболеваниям (уремия), однако чаще всего развивается в результате различных форм стресса или при остром гастрите. Изменения могут быть одиночными или множественными, размерами чаще всего до 1 см, неправильной формы, обычно поверхностные. Как правило, занимают поверхностный слой слизистой, реже всю толщину слизистой оболочки или подслизистый слой. Не доходят до мышечной оболочки желудка, не образуют рубцовой ткани, не вызывают изменений в сосудах.

Локализация их не является характерной. Могут появляться в каждом отделе желудка или двенадцатиперстной кишки, но чаще развиваются в желудке.

В процессе острого изъязвления дело может пойти до:

- а) перфорации желудочной стенки,
- б) заживления,
- в) перехода в хроническую язву.

Острая язва может разрушить всю толщину желудочной стенки и вызвать перфорацию в брюшную полость. Дифференциация этой формы острой язвы с хронической возможна на основании морфологической картины — в краях острой язвы отсутствует соединительная рубцовая ткань.

Клинические наблюдения указывают на тенденцию к заживлению в преобладающем большинстве случаев острых язв (рис. 98, 99, 100). Морфологи-

ческие данные также подтверждают эту возможность. В процессе заживления поверхностной острой язвы (*ulcus superficiale*) можно отметить следующие этапы: в мелких дефектах, охватывающих только часть слизистой, края изъязвления сближаются, вплоть до полной изоляции поврежденного участка от поверхности слизистой. Таким образом дефект изолируется от действия раздражающего желудочного сока. В этом закрытом тканевом пространстве протекает два параллельных тканевых процесса, окончательной целью которых является восстановление непрерывности слизистой оболочки.

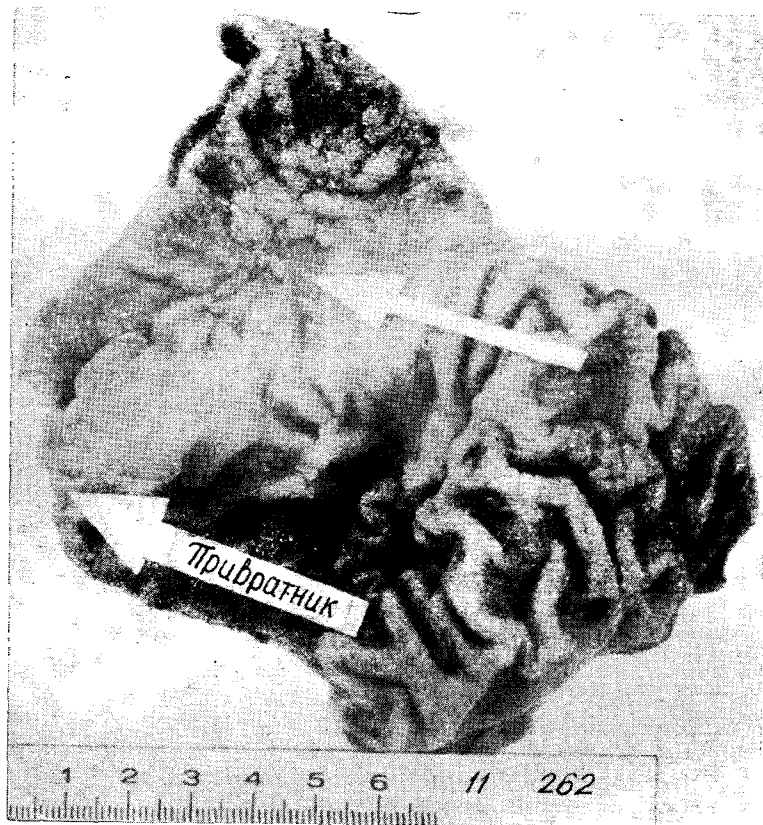


Рис. 97. Острая язва (*ulcus acutum*). На малой кривизне стрелка указывает на три линейно расположенные острые язвы желудка

Одним из них является заполнение дефекта грануляционной тканью, вторым — регенерация эпителиальных клеток с краев изъязвления, в процессе чего восстанавливаются разрушенные трубки желудочных желез. Заживление происходит тем полнее и раньше, чем меньше поверхность изъязвления. В экспериментальных условиях у крыс дефекты слизистой заживали в течение 15 дней (29).

Успешное и быстрое заживление дефектов слизистой оболочки желудка обусловлено, однако, возможностью „изоляции“ их. На этом этапе процесса заживления существенную роль играет мышечный слой слизистой оболочки (*muscularis mucosae*). Лишь неизменный эластичный мышечный слой слизистой оболочки может позволить достаточное сближение краев дефекта.

Воспалительная инфильтрация его или рубцевание после перенесенного воспалительного процесса и связанная с этим ригидность может резко затруднить или сделать невозможным успешное течение процесса заживления. Таким образом, результаты процесса заживления зависят не только от размеров дефекта, но и от области, в которой возникло изъязвление. Поверхностный дефект в воспалительно измененной слизистой может не поддаваться процессу заживления, а наоборот, увеличиваться и перейти в хроническую глубокую язву (*ulcus chronicum*).

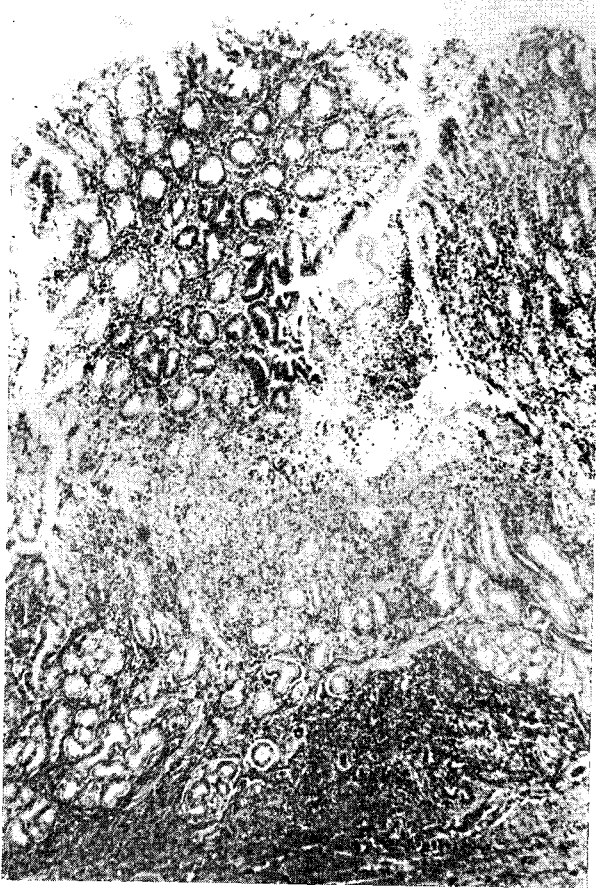


Рис. 98. Заживление острой язвы слизистой оболочки желудка. Вступительный этап, видно сближение краев дефекта. В левом верхнем углу, вблизи очага некроза и экссудата, начинающийся регенерационный процесс (темные трубки желез). Гем. зоз., ув. 58 ×

Хроническая язва (*ulcus chronicum*) (рис. 101), чаще называется пептической язвой (*ulcus pepticum*) развивается исключительно в тех участках желудочно-кишечного тракта, слизистая оболочка которых подвергается действию желудочного сока, а именно:

- а) в нижней трети пищевода,
- б) в желудке,
- в) в дистальных двух частях двенадцатиперстной кишки,

Г) в тонком кишечнике, в месте послеоперационного анастомоза желудка с кишкой,

д) в дивертикуле Меккеля и других частях кишечника, содержащих имплантированные очаги пищеварительных желез желудка (1, 9, 26, 36).

Хроническая язва развивается не в той части слизистой оболочки желудка, в которой выделяется кислый желудочный сок, а в соседних частях (9). В желудке чаще всего локализуется на малой кривизне и по соседству с ней

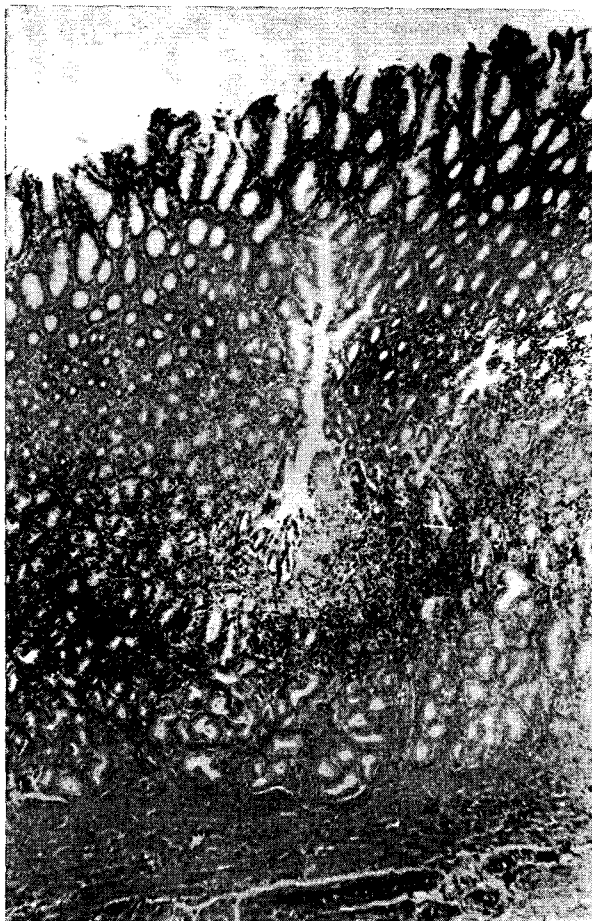


Рис. 99. Заживление острой язвы слизистой оболочки желудка. Следующий этап. Поверхность слизистой стала непрерывной, дефект полностью изолирован от просвета желудка, почти щелевидный, область некроза и экссудата очень небольшая. Гем. зоз., ув. 58 ×

на передней и задней стенке (15), а также на слизистой оболочке пилорического отдела или интермедиальной части ее (42).

Хроническая язва обычно бывает одиночной, многочисленны язвы обнаружены в 10—16% случаев (9, 43, 44). Диаметр язвы обычно не превышает 2 см (43), причем из анализа возрастного состава больных и величины язвы следует, что более крупные язвы чаще встречаются в пожилом возрасте. У больных в возрасте выше 50 лет средний диаметр язвы превышал 2 см (43). Макро- и микроскопическая картина язвы отличается характерными

чертами. Язва обычно является овальным или округлым дефектом с острыми краями и ровным или зернистым дном. В микроскопической картине характерно:

- а) разрушение мышечного слоя желудочной стенки,
- б) развитие в стенке рубцовой ткани,
- в) изменения характера облитерирующего эндартериита в артериальных сосудах,
- г) склеивание мышечного слоя слизистой оболочки с мышечной оболочкой желудочной стенки по краям язвы.

Если в язве имеется комплекс перечисленных выше изменений, можно утверждать, что в данном случае имеется дело с хронической язвой.



Рис 100. Заживление острой язвы. Более обширный дефект достигает мышечного слоя слизистой оболочки, уже покрыт однослойным эпителием. Роль изолирующей оболочки исполняет сгусток экссудата, соединяющий приблизившиеся края дефекта. Гем. зоз., ув. 58 ×

Хроническая язва может привести к такому же разрушению всей толщи желудочной стенки, как и острая язва, вплоть до перфорации. Перфорация язвы чаще всего имеет место при язве желудка или двенадцатиперстной кишки, расположенной на передней стенке этого органа. При этом развивается диффузный перитонит.

Процесс разрушения желудочной стенки язвой не всегда протекает бурно и быстро. Грануляционный процесс, развивающийся вблизи серозной оболочки, вызывает в ней пролиферационную реакцию, которая содействует склеиванию, более или менее прочному, наружной стенки желудка с соседними органами. При таком положении вещей перфорация язвы приводит к более ограниченному распространению процесса, к локализованному воспалительному процессу. Этот второй вид перфорации желудочной стенки при язве носит название *пенетрации (penetratio)*. Пенетрация чаще всего имеет

место при язвах, локализующихся на задней стенке желудка или задней стенке и частично малой кривизне. Пенетрирующая язва имеет более (рис. 102) неправильную форму, со ступенчатыми краями, а размеры ее обычно значительно превосходят 2 см. Органом, который чаще всего прилегает к пенетрирующей язве, является поджелудочная железа.

В благоприятных условиях, однако, значительно, реже, чем при острой форме изъязвления, может наступить заживление хронической язвы (рис. 103). Микроскопические исследования подтверждают возможность превращения хронической язвы в рубец, покрытый регенерированной слизистой

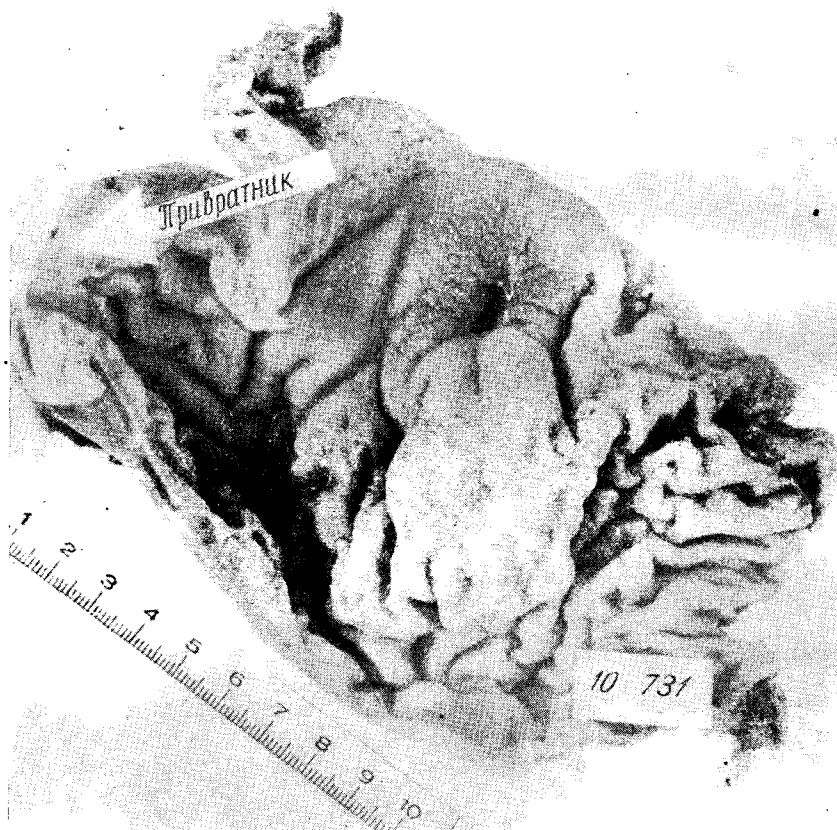


Рис. 101. Хроническая язва желудка (*ulcus chronicum*). Овальная форма, острые края, диаметр 1 см

оболочкой. Заживление дефекта возможно благодаря сближению краев его, путем рубцевания соединительной ткани в дне язвы. Поэтому процесс заживления может начаться только в тех язвах, дно которых не срослось с соседними органами (42).

Из гистологических данных следует, что процесс заживления язвы начинается от гиперплазии грануляционной ткани под слоем некротического налета, покрывающего поверхность дефекта. На таким образом приготовленное дно с краев язвы надвигается эпителий, вначале однорядный. Дальнейшие стадии заживления язвы напоминают развитие слизистой обо-

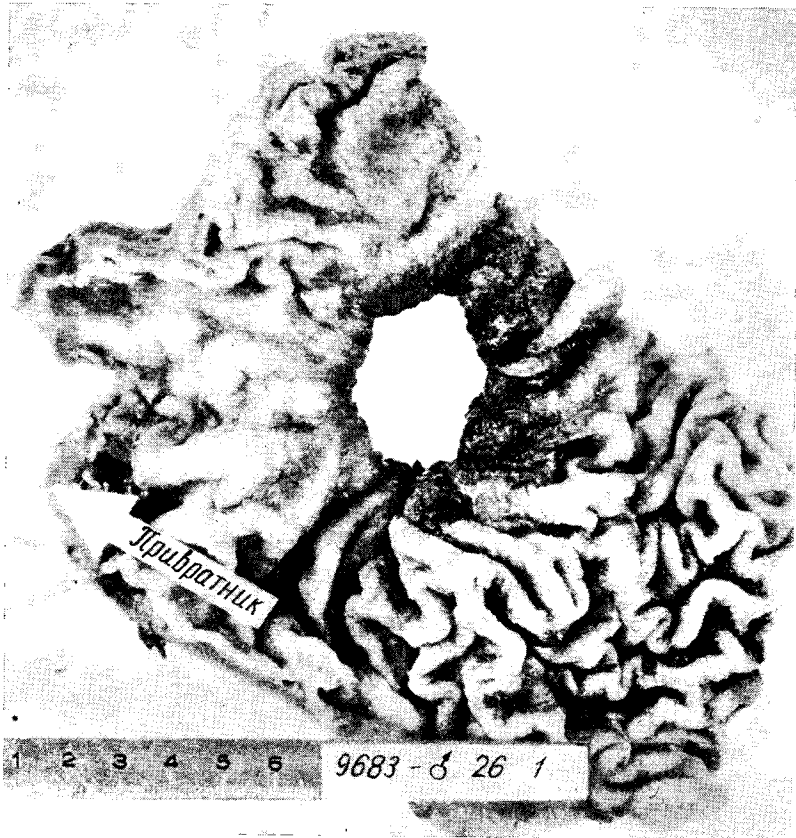


Рис. 102. Хроническая пенетрирующая язва желудка (*ulcus penetrans*). Занимает малую кривизну и часть задней стенки. Форма язвы более неправильная, размеры $3,5 \times 2,5$ см. Дно язвы составляла поджелудочная железа. Больной 26 лет, мужчина

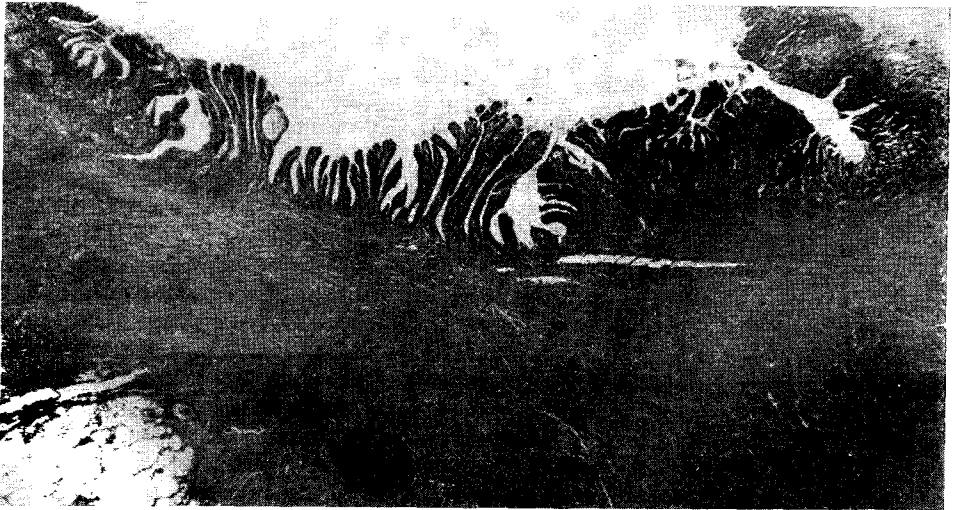


Рис. 103. Зажившая хроническая язва желудка. Поверхность дефекта покрыта пальцеобразными отростками, которые соответствуют регенерированным желудочным ямкам. В стенке рубцовая ткань. Гем. зоз., ув. $11 \times$

лочки желудка. После того, как дефект покроеся однослойным эпителием, из последнего формируются пальцевидные отростки, соответствующие желудочным ямкам, а лишь после того, как вся поверхность язвы будет покрыта, вглубь соединительной ткани впячиваются эпителиальные клетки, создавая железы.

Заживление острой язвы, обычно очень поверхностной, кончается полным восстановлением нормального строения стенки желудка, и может не оставить никаких следов. При заполнении соединительной тканью места хронической язвы остается дефект мышечной оболочки. Процесс рубцевания при хронической язве, особенно локализующейся в канале или в самом привратнике, может привести к значительной деформации желудка, сужениям, с последствиями, угрожающими жизни больного. Поэтому заживление язвы желудка или двенадцатиперстной кишки не всегда является благоприятным исходом язвенной болезни.

РАК В ЯЗВЕ (*CARCINOMA EX ULCERE*)

В настоящее время нет сомнений в том, что в области язвы желудка может развиться новообразовательный процесс. Авторитетные источники и наши собственные наблюдения свидетельствуют о том, что в 8—10% оперированных язв обнаружено раковое превращение их (28, 38, 42, 45). Раковое превраще-

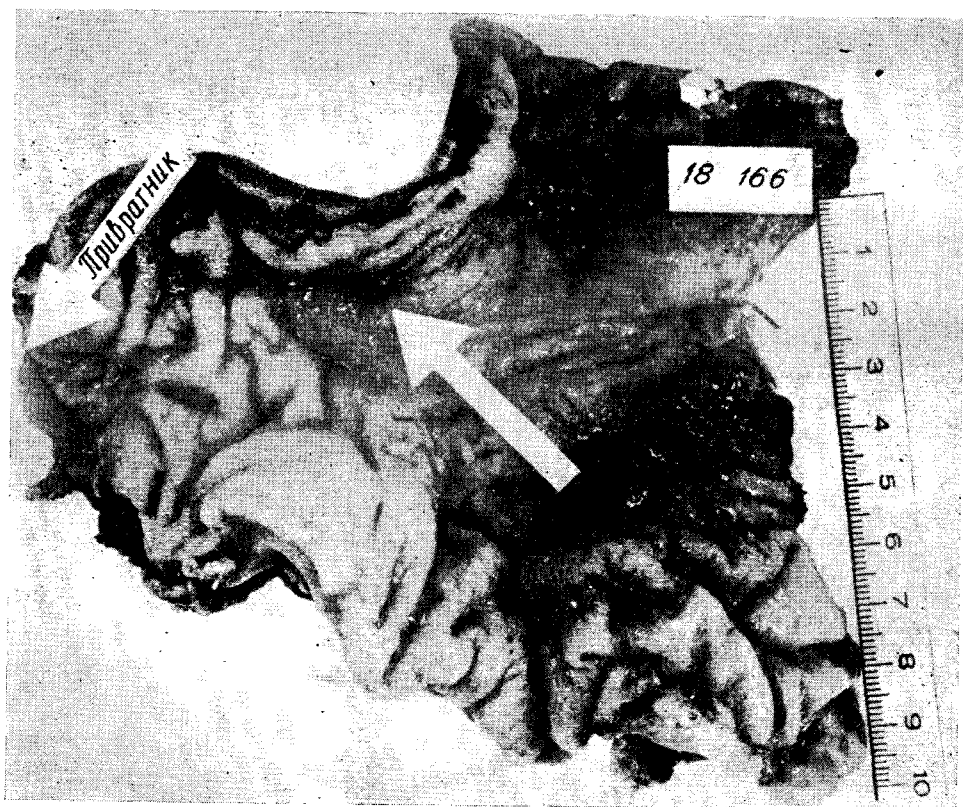


Рис. 104. Рак в язве желудка. Макроскопическая картина хронической язвы, по краю которой при микроскопическом исследовании обнаружено раковое превращение

щение имеет место только при раке желудка, при раке двенадцатиперстной кишки почти не встречается. Этот факт убедительно подчеркивает биологическое различие между этими, морфологически одинаковыми язвами.

Диагноз рака в язве не может, к сожалению, базироваться на клинических данных, так как не существует отчетливых симптомов, которые дали бы возможность выделить эту группу среди больных язвой желудка (21, 42). Правда, изучены некоторые характерные черты, позволяющие ставить дифференциальную диагностику данного поражения и клинически симптоматическим раком желудка (38), однако они могут иметь лишь вспомогательное значение. Замечено, что группа больных, оперированных с клиническим диагнозом язвы, а морфологически отнесенная к случаям рака в язве, характеризовалась следующими особенностями клинической картины: средний возраст

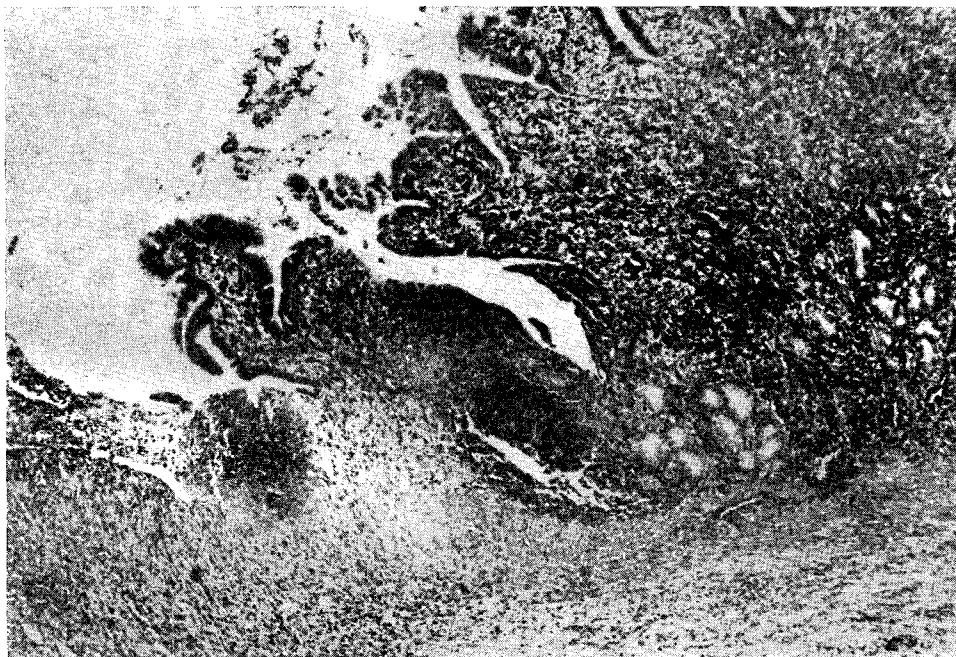


Рис. 105. Рак в язве желудка. Край язвы желудка, в которой в правой половине развился рак. Раковая инфильтрация охватывает средний слой слизистой оболочки, у основания нескольких групп сохранившихся нормальных желез. Гем. эоз., ув. 75

больных с раковым превращением язвы был гораздо более низким, чем возраст больных раком желудка, и даже ниже среднего возраста больных язвой желудка (48 лет). Средняя длительность клинических симптомов у больных раком в язве была в несколько раз большей, чем у больных раком желудка. Дефицит или снижение кислотности в данной группе больных было гораздо менее постоянным симптомом, чем у больных раком желудка. Кроме того, диаметр язвы, в которой были обнаружены очаги ракового превращения, был почти во всех случаях больше 2 см, однако очень редко больше 5 см.

Приведенные выше характерные черты клинической и микроскопической картины язвы, в которой развивается рак, не могут служить основанием для клинической диагностики рака в язве, окончательный диагноз может быть поставлен только на основании гистологического исследования.

Рак в язве является морфологической единицей и соответствует патологии, которая объединяет признаки язвы и рака желудка, причем оба эти процессы характеризуются наличием полной гистологической картины. Для несомненного диагноза рака в язве необходимо наличие всех признаков язвы, а именно:

- а) дефекта мышечной оболочки желудочной стенки, заполненного рубцовой соединительной тканью,
- б) изменения сосудов типа облитерирующего эндартериита,
- в) склеивания мышечного слоя слизистой оболочки с мышечной оболочкой желудочной стенки по краям язвы.

Перечисленные признаки морфологического строения являются характерными для хронической язвы, которая чаще всего служит основанием для развития опухолевого процесса.

Очень существенным для гистологического диагноза рака в язве является отсутствие опухолевых клеток в соединительнотканном дне язвы. Даже если имеются другие признаки язвы, но опухолевый инфильтрат распространяется в ее дне, то данный случай уже нельзя отнести к группе рака в язве. Это будет диагностической ошибкой (38). Имеется вид рака желудка (*carcinoma fibrosum*), который может имитировать строение рака в язве; он протекает не только с мелкоочаговой дисперсией, но и параллельной пролиферацией соединительной ткани. Гистологический диагноз рака в язве должен строго соответствовать всем признакам язвы с краевым очагом рака. Для исключения опухолевого процесса в язве следует изменить общепринятую методику исследования операционного материала при язве желудка и производить более подробное исследование. При исследовании одного или двух кусков с края язвы не исключено, что будет пропущен мелкий очаг рака в другом месте. Чтобы исключить его наличие в язве, необходимо производить серийное исследование всей язвы. Только такой способ исследования операционного материала может явиться основанием для окончательного диагноза и позволяет исключить или подтвердить наличие опухолевого процесса.

Признавая необходимость серийного гистологического исследования язвы следует также остановиться на значении экстренного гистологического исследования. Вопрос решает только положительный диагноз рака в крае язвы из операционного материала, отсутствие опухоли в одном месте не исключает наличия ее в других. Поэтому экстренное гистологическое исследование, ограниченное как временем операции, так и количеством материала, не может являться решающим. Вот почему существует „принцип“ резекции желудка при язве желудка, независимо от локализации язвы.

Хирургическое лечение каждой язвы желудка находит полное обоснование в свете анализа длительности жизни больных, у которых при гистологическом исследовании был обнаружен рак в язве. Раковое превращение язвы желудка является, как нам кажется, процессом с довольно медленным течением, и значительное большинство больных оперируется перед появлением метастазов в регионарных лимфатических узлах. 60% оперированных больных имеют шансы жить 5 лет и больше, шансы эти гораздо больше, чем у больных, оперированных по поводу обычного клинического рака желудка.

В литературе можно встретить ряд противоречивых мнений относительно развития рака в язве желудка. Они имеют свои источники: небольшое количество изученных случаев, несерийное гистологическое исследование, применение разных, слишком широких, или слишком узких диагностических критериев. Унифицирование техники гистологического исследования язвы желудка путем введения, как правило, серийного гистологического исследования позволило бы собрать достаточный материал по этому так важному для патологии вопросу.

ЛИМФАТИЧЕСКАЯ ТКАНЬ ЖЕЛУДКА И ЕЕ ГИПЕРПЛАЗИЯ

В желудочной стенке имеется небольшое количество лимфатической ткани. Скопления лимфоцитов в форме лимфатических бляшек с центрами размножения или без них, встречаются чаще в слизистой оболочке пилорического отдела, чем в теле и дне желудка. Несомненно, скопления лимфатической ткани чаще встречаются в интермедиальной части слизистой, между телом и пилорическим отделом, а также на малой кривизне. Лимфатические бляшки расположены в нижней части слизистой оболочки, прилегая непосредственно к мышечному слою ее.

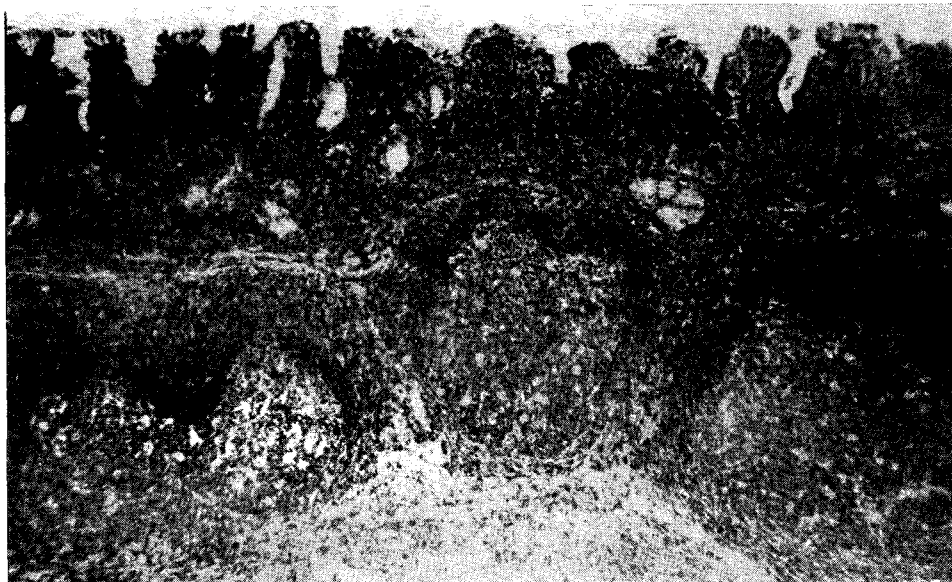


Рис. 106. Атрофия слизистой оболочки желудка при разрастании лимфатической ткани (*gastritis follicularis*). Почти полное отсутствие желез. Многочисленные и крупные лимфатические бляшки занимают область мышечного слоя слизистой оболочки (*muscularis mucosae*) и частично подслизистый слой. Гем. зоз., ув. 58 ×

При хронических гастритах, в определенных, неясных еще условиях, дело может дойти до значительной гиперплазии лимфатической ткани. Лимфатические бляшки становятся многочисленными и крупными. Они начинают занимать не только базальную часть слизистой оболочки, но и мышечный слой ее, а затем в щелях слизистой выпячиваться в подслизистую ткань. Под микроскопом в слизистой оболочке и подслизистой ткани видны скопления лимфатических бляшек нормального строения, которые, будучи связанными друг с другом, во многих местах прерывают строение мышечного слоя слизистой оболочки. Эта микроскопическая картина находит свое отображение в макроскопическом виде поверхности слизистой оболочки. Она во многих местах втянута, неровная, шероховатая. Выпуклые места, видимые макроскопически, являются островками неизменной слизистой оболочки, более рыхлой, и потому возвышающейся над лимфатическим инфильтратом. Эту картину несомненно следует отнести к атрофическим формам гастрита, которые в литературе носят название „*gastritis follicularis*“, (рис. 106) (8). Однако

этот процесс гиперплазии лимфатической ткани может привести к развитию более распространенных изменений, занимающих определенные отделы желудочно-кишечного тракта. Могут развиваться изъязвления (чаще всего в желудке), или полиповатые разрастания (чаще всего в кишечнике). Иногда гиперплазия лимфатической ткани носит характер внутривенного инфильтрата. Заболевание это впервые наблюдал Briquet (6, 40), и считал его отдельной нозологической единицей, которая до настоящего времени носит название „*pseudoleucemia gastrointestinalis*“. От лейкоза отличается нормальной картиной крови, от злокачественных новообразований лимфатической системы — отсутствием инфильтрации окружающих тканей.

В желудке процесс охватывает слизистую оболочку, подслизистый слой, гораздо реже мышечную оболочку, и приводит к развитию очень больших изъязвлений, а при внутривенных инфильтратах — к резкому утолщению складок слизистой оболочки. Микроскопически в гиперплазированной лимфатической ткани местами сохранилась способность к образованию лимфатических бляшек, регионарные лимфатические узлы не изменены. Ввиду небольшого количества наблюдений до настоящего времени не удалось классифицировать это заболевание. Не решен также вопрос, идет ли речь о патологии на границе лимфатической реакции и злокачественного новообразования, или она является только особой формой лимфосаркомы с очень медленным течением. В клинической картине поражает диспропорция между большими язвами и относительно незначительными симптомами. Чаще всего имеют место боли и поносы (6, 40). Клинически заболевание обычно диагностируется как иноперабельный рак желудка. Пробная лапаротомия с экстренным гистологическим исследованием материала, взятого из измененной желудочной стенки, дает возможность поставить диагноз, и решить вопрос о радикальном хирургическом лечении.

Литература

1. *Ackerman L. V.*: Surgical pathology. C. V. Mosby Co, St. Louis, 1953. — 2. *Anderson W. A. D.*: Synopsis of pathology C. V. Mosby Co, St. Louis, 1960. — 3. *Anderson W. A. D.*: Pathology H. Kimpton, London, 1957. — 4. *Barborka C. J.*: The stomach. Peptic ulcer and benign gastric lesions. Textbook of surgery by L. Davis. W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1960. — 5. *Benedict E. B.*: Gastritis — a plea for rational nomenclature based on pathologic findings Gastroenterology 37, 215, 1959. — 6. *Biggs A. D., Elliot A. R.*: Pseudoleukemia gastro-intestinalis JAMA 83, 173, 1924. — 7. *Bockus H. L.*: Gastroenterology W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1944. — 8. *Bolck F.*: Magen. 1. Anatomische, phylo- und ontogenetische sowie physiologische Vorbemerkungen in Handbuch der allgemeinen Pathologie von Begemann H. und ander. Springer Verlag, Berlin, 1960. — 9. *Boyd W.*: Pathology for the physician. Lea and Febiger. Philadelphia, 1958. — 10. *Christensen L. E.*: Occurrence of argentaffin cells in the stomach and duodenum in cases of pernicious anemia, Acta Med. Scand. 150, 369, 1954.
11. *Corning H. K.*: Lehrbuch der topographischen Anatomie. J. F. Bergmann Verlag, München, 1942. — 12. *Elster K., Duschek P., Heinkel K.*: Ein Beitrag zur Histologie der menschlichen Magenschleimhaut — Messerergebnisse über den Verlauf der Fundus-Antrum-Grenze Z. Ges. inn. Med. 14, 728, 1959. — 13. *Fieber S. S.*: Hypertrophic gastritis. Report of two case and analysis of 50 pathologically verified cases from the literature Gastroenterology 28, 39, 1955. — 14. *Franklin H.*: Current views on the physiology of the gastric secretion. Am. J. Medicine 13, 453, 1952. — 15. *Gromotka R.*: Ulcus pepticum. Klinik und Therapie Bibl. gastroent. 5, 126, 1962. — 16. *Grossman M. I., Marks I. N.*: Secretion of pepsinogen by the pyloric glands of the dog, with some observations on the histology of the gastric mucosa. Gastroenterology 38, 343, 1960. — 17. *Grossman M. I.*: The pyloric gland area of the stomach Gastroenterology 38, 1, 1960. — 18. *Grossman M. I.*: The stomach — Physiologic principles of surgery by Zimmerman L. M. and Levine R. W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1957. — 19. *Ham A. W.*: Histology J. B. Lippincott Co, Philadelphia, 1957. — 20. *Hardy J. D.*: Pathophysiology in surgery. Williams and Wilkins Co, Baltimore, 1958.
21. *Hayes M. A.*: The gastric ulcer problem Gastroenterology 29, 609, 1955. — 22. *Jones F. A., Gummer J. W. P.*: Clinical gastroenterology Ch. C. Thomas Publ., Oxford, 1960. — 23. *Kenney*

F. D., Dockerty M. B., Waugh J. M.: Giant hypertrophy of gastric mucosa. A clinical and pathological study *Cancer* 7, 671, 1954. — 24. Konjetzny G. E.: Pathologische Anatomie und Histologie in „Magen und seine Krankheiten“ von R. Boller. Urban und Schwarzenberg, Wien, 1954. — 25. Konjetzny G. E.: Die Entzündung des Magens in Verdauungsschlauch- von Borchardt H. und Ander. Springer Verlag, Berlin, 1928 — 26. Landells J. W.: Essential principles of pathology Pitman Med. Publ. Co, London, 1959. — 27. Maximow A. A., Bloom W.: A textbook of histology W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1952. — 28. Moore R. A.: A textbook of pathology W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1951. — 29. Myhre E.: Regeneration of the fundic mucosa in rats *Arch. of Path.* 70, 476, 1960. — 30. Oi M., Sakurai J.: The location of duodenal ulcer *Gastroenterology* 36, 60, 1959.

31. Patten B. M.: Human embryology Mc Graw-Hill Book Co, New York, 1953. — 32. Pernkopf E.: Morpho- und topografische Anatomie des Magens in „Magen und seine Krankheiten“ von Boller R. Urban und Schwarzenberg, Wien, 1954. — 33. Pritchard J. E., Mc Roberts J. W.: Phlegmonous gastritis *Canadian Med. Ass. J.* 25, 183, 1931. — 34. Räsänen T.: Mucosal interstitium in tilan merkityksestä *Duodecim (Helsinki)* 75, 720, 1959. — 35. Räsänen T.: Mucosal mast cells of rat stomach: influence of ACTH, cortisone and growth hormone *Gastroenterology* 38, 70, 1960. — 36. Robbins S. L.: Textbook of pathology with clinical applications W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1958. — 37. Sikorowa L.: O zespole objawów rakowiaka (carcinoid syndrom) *Nowotwory IX*: 312, 1959. — 38. Socha W., Urban A.: Zagadnienie zezłośliwienia wrzodu żołądka w świetle badań patoklinicznych. *Nowotwory XI*, 281, 1961. — 39. Sodeman W. A.: Pathologic physiology W. B. Saunders Co, Philadelphia, 1961. — 40. Symmers D.: Lymphoid diseases *Arch. of Path* 45, 73, 1948.

41. Taylor W. H.: Gastric proteinases in health and disease *Gastroenterology* 40, 823, 1961. — 42. Urban A.: Morfologia wrzodu żołądka i współistniejących z nim zmian strukturalnych śluzówki. *Folia Medica Crac.* II, 223, 1960. — 43. Urban A., Leńczyk M., Oszacki J.: Wrzód żołądka w obrazie morfologicznym i klinicznym. *Pol. Przegl. Chirurg.* XXX, 813, 1958. — 44. Urban A., Socha W.: Patomorfologia błony śluzowej żołądka w chorobie wrzodowej i raka żołądka. *Nowotwory XI*; 261, 1961. — 45. Urban A.: Cancer in gastric ulcer. *Acta Medica Polona* I, 165, 1960. — 46. Urban A., Grochowski J.: Ropowica żołądka. *Polsk. Przegl. Chirurg.*, XXXI, 197, 1959. — 47. Urban A., Górmak A.: Gastritis luetica. *Patologia Polska*, XIV, 103, 1963. — 48. Wood I. J., Taft L. I.: Diffuse lesions of the stomach E. Arnold Publ., London, 1958. — 49. Zweibaum J.: *Histologia*, PZWL 1955.

Дополнительная советская литература

Брауде В.И.: О возможности метаплазии эпителия желудка. *Архив Патологии* 23 (10): 70-72 1961

Лазовский Ю.М.: Функциональная морфология желудка в норме и патологии. Издательство Акад. Мед. Наук СССР, Москва 1947

Мазурек Е.В.: Прободная язва Меккелева дивертикула, принятая за острый перфоративный аппендицит. *Хирургия* 39 (4): 141 1963

Неймарк И. И.: О возникновении рака на месте зашитой прободной язвы желудка. *Хирургия* 35 (11): 98 101 1959

Панцырев Ю.М., Альтиллер Л.И.: О гипертрофическом опухольстимулирующем гастрите. *Хирургия* 34 (5) 21: 25 1958

Самсонов В. А.: К патологии прободной язвы желудка и двенадцатиперстной кишки. *Архив Патологии* 24 (9): 19 24 1962

Шилов П. И.: К проблеме хронического гастрита. *Клиническая Медицина* 35 (2): 16 23 1957

Шилов П. И., Лебедев Ф. М.: О влиянии основных этиологических факторов на развитие и течение язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки. *Советская Медицина* 25 (4) 3: 8 1962



12

Патофизиология печени

Наши познания в области патофизиологии печени за последнее время заметно расширились благодаря: 1) развитию и прогрессу биохимии и гематологии, 2) усовершенствованию техники и более широкому применению пункции печени, 3) углублению знаний по анатомии и гистологии печени, 4) наблюдениям, полученным в связи с анастомозом нижней поллой вены, резекциям долей и сегментов печени, 5) клиническим и биохимическим исследованиям „печеночной спячки“, 6) спленопортографии и венпортографии, 7) применению изотопов, 8) осознанию того факта, что нельзя познания о строении и функции печени основывать главным образом на животных, у которых печень заметно отличается от человеческой.

Одним из наиболее простых и исторически наиболее старых способов исследования функциональной деятельности печени в организме является полное ее удаление. Этот классический эксперимент, который впервые произвел Mann и Magath в 1923 году, отличается типичными признаками. Спустя час после полного удаления печени собака просыпается, встает, ходит, производит впечатление здорового животного; через 2 часа появляются типичные гипогликемические судороги отдельных мышц. Спустя 6 часов, когда израсходуются запасы мышечного гликогена и глюкозы, циркулирующей в крови, собака лежит неподвижно, уровень сахара падает у нее до 0,05% и вскоре животное погибает. Если в этом состоянии животному ввести внутривенно глюкозу, то в течение нескольких минут наступает „улучшение“; животное встает, бежит, производит впечатление здоровой собаки до повторной гипогликемии, которую можно предупредить вводя ей ежечасно по 0,25 г глюкозы на 1 кг веса тела. Спустя 10 часов эту дозу следует увеличить в 2 раза, ибо за это время весь мышечный гликоген израсходован. Таким образом, при указанных условиях собака может еще жить в течение 20—24 часов, во время которых возникают следующие изменения в организме: желтуха постепенно усиливается, что связано с увеличением количества билирубина в крови; увеличивается уровень аминокислот в плазме и в тканях; прекращается образование мочевины. В моче появляется лейцин и тирозин, в крови и тканях увеличивается количество мочевой кислоты. Сыворотка животного, после гепатэктомии лишенная белка (плазмофорез) не восстанавливает его в течение 10 часов. Уровень жира в крови снижается, уменьшается также количество кетоновых тел в крови, однако при условиях, что гепатэктомия произведена после предварительного удаления поджелудочной железы.

Животные после гепатэктомии проявляют большую склонность к кровотечениям, которые нельзя или очень трудно остановить; уровень фибриногена в крови уменьшается, уровень протромбина уже спустя 10 часов снижается до $\frac{1}{10}$ исходного и совсем исчезает спустя 24 часа после удаления печени.

Различные яды, такие как стрихнин и никотин, гораздо более токсичны для животного, лишённого печени, чем для нормального. После гепатэктомии животное не в состоянии освоить алкоголь и поэтому быстро появляются признаки обморока, которые совсем не наблюдаются при этих же дозах алкоголя, введённого здоровым животным.

Спустя 20—24 часа после удаления печени животное впадает в состояние спячки и дальнейшее введение глюкозы уже не может вывести животное из этого состояния. Появляется характерное громкое нерегулярное дыхание, рвота, а спустя ещё 1—2 часа животное погибает. Конечные симптомы необратимы даже тогда, когда сосудистая система животного после гепатэктомии будет присоединена к сосудистой системе здорового животного.

Все перечисленные симптомы частично наблюдаются и у людей, страдающих заболеванием печени и повреждением ее паренхимы.

Уже говорилось о том, что выводы из экспериментов на животных нельзя критически переносить на людей, а потому гепатэктомия может быть использована только в эксперименте; наши познания в области патофизиологии печени человека должны базироваться на ряде анатомических, патоанатомических и биохимических и, прежде всего, клинических исследованиях.

АНАТОМИЯ И ГИСТОЛОГИЯ ПЕЧЕНИ

Печеночная долька (рис. 107, 108, 109). Благодаря работам Elias (15, 16, 17, 18, 19) выявлено, что долька печени человека состоит не из двух слоев клеток, расположенных вокруг центральной вены, а из одного, расположенного без особого порядка, напоминающих лабиринт, в котором пустые по-

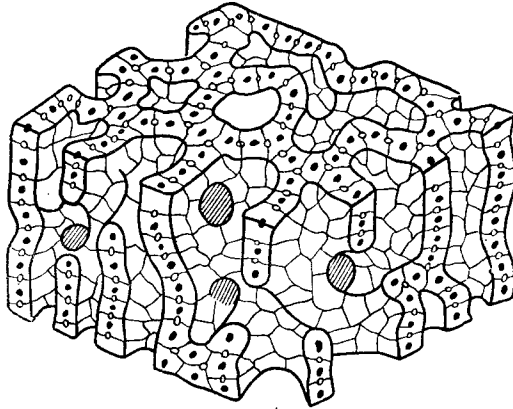


Рис. 107. Обзорный рисунок строения остова печени (Elias)

лости (*lacunae*) соединены между собой. Те отдельные печеночные „балочки“, которые видны на обычных препаратах, являются разрезами печеночных пластинок, которые могут попасть в срез в обычных местах по месту своего расположения, или в месте скрещивания двух или нескольких пластинок. В зависимости от этого на разрезе будут видны „балочки“, состоящие из одного

ряда клеток или более толстые тяжи из нескольких десятков лежащих рядом клеток. Клеточные пластинки, состоящие из двух слоев, встречаются только у низших позвоночных, у человека — в эмбриональном состоянии, в местах регенерации печеночной паренхимы (например, при циррозе печени), в местах локализации первичного рака печени.

Печеночные дольки, основные элементы гистологического строения человеческой печени, имеют диаметр 0,7—2 мм. Они имеют пятигранную или шестигранную форму, содержат немного соединительной ткани в участках ворот, в которых проходят мелкие желчные пути и веточки печеночной артерии и воротной вены. В печени человека нет, как например, в печени

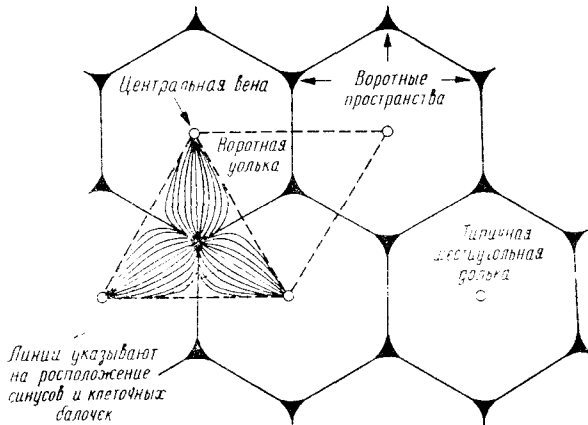


Рис. 108. Строение печеночной дольки (Нам)

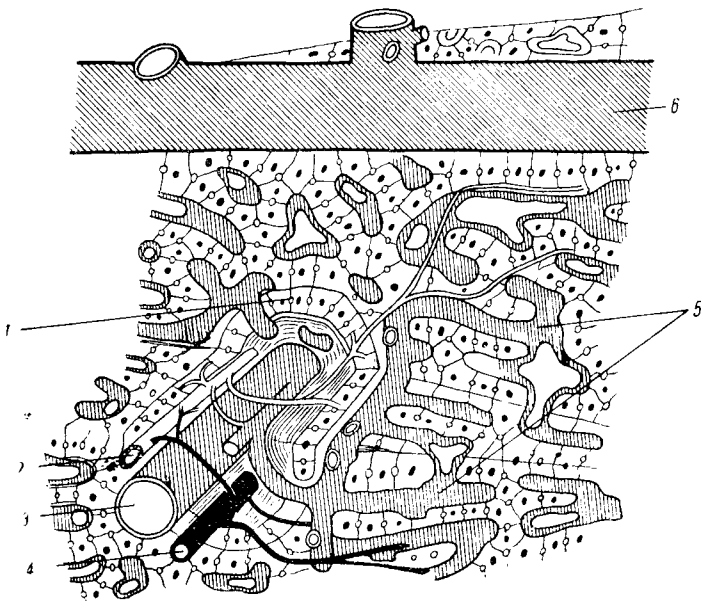


Рис. 109. Строение печеночной паренхимы: 1 — ограничивающие пластинки, 2 — желчный проток, 3 — воротная вена, 4 — печеночная артерия, 5 — синусоиды, 6 — поддольковая вена впадающая в печеночную вену (Elias)

свищи, характерной соединительнотканной оболочки, покрывающей отдельные дольки, не видны также соединительнотканые соединения между соседними воротными пространствами. Характерная форма печеночных долек обусловлена не каким-то специальным строением, а связана с основными гидролитическими особенностями тока крови: кровь течет от веточки воротной вены (150—200 мм Н₂O) по направлению к месту, где имеется более низкое давление, т.е. срединной вены (10—20 мм Н₂O). Лучевое расположение пластинок в долке обусловлено тем, что кровь к центру дольки — срединной вене — течет с 6 или 5 одинаково расположенных точек воротных участков. Если, однако, указанная высота давления изменится, как это наблюдается при подъеме его в печеночной вене (пассивный застой сердечного происхождения, острая гиперемия печени, возникшая на фоне некроза срединных частей долек, закрытие гипотетического „печеночного сфинктера“) (40) или снизится в воротной вене, меняется и строение долек. Центральным пунктом тогда делаются не срединные вены, а воротные пространства. Под микроскопом гистологический препарат этих пространств имеет вид „перевернутых“ треугольников или долек (28, 40).

Свободные пространства между перекрещивающимися пластинками представляются обычно более широкими, чем разрез одной клетки. Эти пространства, так называемые синусоиды, следует рассматривать как первичные мало дифференцированные капилляры. Стенки синусоидов состоят из мелких беспорядочно разбросанных клеток эндотелия, которые переплетаются с клетками **Browicz-Kupffer**. Клетки эндотелия синусоидов имеют неправильную форму, ядра их различной величины, по размерам они меньше, чем клетки эндотелия сосудов. Границы между клетками синусоидов не окрашиваются азотнокислым серебром (наподобие клеток капилляров). Синусоиды окружены густой сетью эластических волокон; пространство между стенкой синусоидов и пластинками клеток печени (пространство **Disse**) прежде рассматривалось как начало лимфатических путей. Сравнение гистологических картин срезов печени, взятых при жизни и у трупов, по-видимому, указывают на то, что пространства **Disse** у живого человека могут функционировать исключительно при очень большом отеке при агональных состояниях и в случаях чрезмерно большой проницаемости стенок синусоидов.

Синусоиды отличаются от других капилляров организма тем, что

- 1) просвет их разнообразен и составляет в среднем 14—15 микронов,
- 2) стенки отличаются большой проницаемостью для белка и других больших молекул,
- 3) они имеют очень активную ретикуло-эндотелиальную систему.

Клетки последней (**Browicz-Kupffer**) фагоцитируют бактерии, коллоиды и другие нерастворяемые субстанции. В клетках **Browicz-Kupffer** разлагается гемоглобин и синтезируется гамма-глобулин.

Всю клеточно-синусоидную массу печеночной паренхимы пронизывают два соединительнотканых тяжа. Первый из них это тяж, в котором проходят веточки воротной вены, печеночной артерии и начальные отрезки желчных протоков. Этот тяж ограничен от остальной части печеночной паренхимы, так наз. ограничивающей пластинкой, в которой находятся сосудистые веточки и междольковые желчные каналы — каналы **Hering**. Другой тяж, в котором проходят срединные и поддольные вены, содержит очень мало соединительной ткани.

Желчные пути. В одноклеточной печеночной пластинке, между обращенными друг к другу поверхностями клеток, проходят мельчайшие желобки — желчные капилляры. Эти образования рассматриваются как начало внутрипеченочных желчных путей. Стенки капилляров не состоят из отдельных

клеток, т.к. они образованы краями печеночных клеток; при повреждении последних создаются „желчные озера“. Желчные капилляры соединяются в неправильную сеть, затем переходят в более крупные междольковые протоки, так наз. желчные протоки (*ductuli biliferi*), которые в воротных пространствах перед самым впадением во внутрипеченочные желчные протоки называются канальцами Негунг. Желчные протоки состоят из небольших кубовидных клеток, протоплазма которых менее базофильная, чем остальные печеночные клетки. Короткие канальцы Негунг переходят во внутрипеченочные желчные протоки, выстланные высоким цилиндрическим эпителием. Этот эпителий выделяет слизь. Более крупные желчные протоки вместе с сосудами и окружающей соединительной тканью пронизывают паренхиму и проходят вдоль разветвлений соединительнотканного внутрипеченочного „дерева“ (рис. 110).

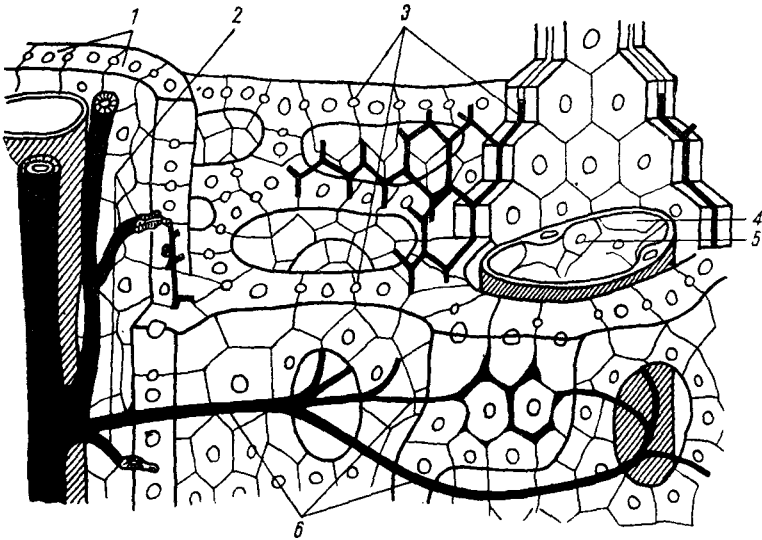


Рис. 110. Внутрипеченочные желчные пути: 1 — ограничивающая пластинка, 2 — канальцы Негунг 3 — желчные капилляры, 4 — синусоиды, 5 — клетки ретикуло-эндотелиальной системы, 6 — желчные протоки (Elias)

Воротные пространства во всей печени ограничены от остальных частей долек так наз. пограничной пластинкой — специальной печеночной пластинкой, которая в виде футляра охватывает соединяющиеся с собой протоки — воротные канальцы. Клетки пограничной пластинки являются более плоскими, чем остальные клетки; благодаря незначительному количеству содержащегося в них гликогена, отличаются меньшим количеством нейтральной базофильной зернистости. Вместо гликогена в этих клетках имеется пантотеновая кислота. Эти клетки хорошо регенерируют, так как регенерация связана с хорошим притоком крови из соседней ветви воротной вены. Из этого слоя клеток чаще всего возникают первичные раки печени.

Сосудистая система (рис. 111). Воротная вена после того, как она входит в паренхиму печени, делится на парные небольшие веточки, диаметр которых в воротных пространствах равен около 0,3 мм (интралобарные веточки). От этих веточек отходят еще более мелкие перпендикулярно идущие вены, которые проходят под прямым углом пограничную пластинку и попадают в сис-

тому печеночных синусов. Knisley (54) считает, что в месте соединения веточки воротной вены с синусами имеется специальный „сфинктер“.

Ветки печеночной артерии внутри паренхимы проходят в соединительно-тканном тяже и делятся также на ветки воротной вены и желчных протоков. В печеночной паренхиме разветвления печеночной артерии являются конечными веточками, однако некоторые из них, в особенности подкапсульные, переплетаются между собой, создавая сеть, которая соединяется с веточками диафрагмальной, внутренней артерией молочной железы, надпочечной и почечной артерией. В воротных пространствах конечные веточки печеночной артерии проходят через пограничную пластинку и входят на различных уровнях в печеночные синусы. Таким путем обеспечивается постоянный приток артериальной крови к синусоидам, которые благодаря этому содержат сме-

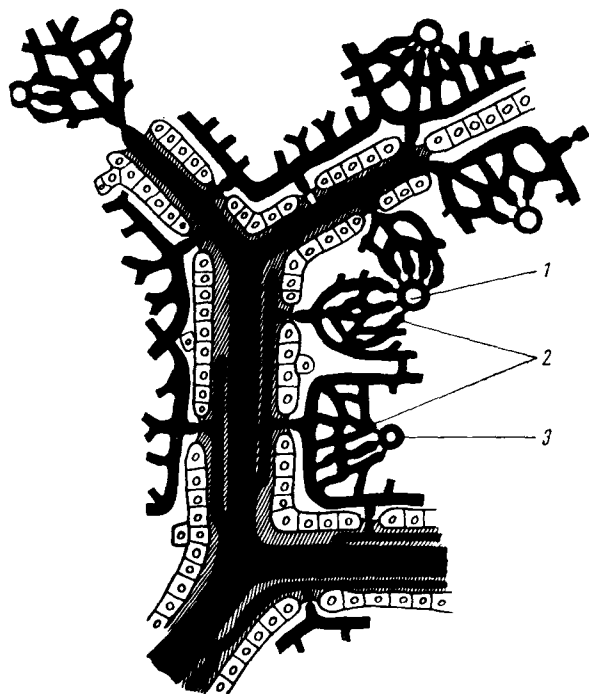


Рис. 111. Внутри- и междольковые разветвления воротной вены: 1 — срединная вена, 2 — синусоиды, 3 — срединная вена (Netter)

шанную артериально-венозную кровь. В воротных пространствах артериолы паренхимы имеют толстую богатую гладкими мышцами стенку, конечные веточки артериол — мышечные уплотнения. Эти уплотнения соответствуют строению „сфинктеров“ (54). Последние, сжимаясь, регулируют приток крови от артериол к синусоидам, что в свою очередь может выравнивать разницу между высоким давлением артериальной системы и низким давлением в воротной вене. Такого рода механизм объясняет результаты прижизненного микроскопического исследования, которое выявило, что некоторые части долек содержат смешанную артериально-венозную кровь, а другие части их содержат исключительно или артериальную или венозную кровь.

Печеночные вены. Синусоиды соединяются под прямым углом в срединные вены (*venae centrales*), а последние впадают в поддольковые вены (*venae*

sublobulares), образуя в свою очередь печеночные вены. Стенки этих сосудов построены из тонкого слоя коллагеновых волокон, которые скреплены эластическими волокнами с беспорядочно разбросанными мышечными волокнами. По мере того, как вены приближаются к печеночной конечной вене, они становятся более толстыми и содержат немного меньше мышечных волокон. Внутриархиматозные печеночные вены построены только из эндотелия.

В системе воротных вен имеются три сфинктера:

- 1) в области, где синусоиды впадают в срединные вены,
- 2) в области соединения срединных вен с поддольковыми венами,
- 3) более отчетливо выступающий у животных и менее отчетливо — у людей, так наз. надпеченочный сфинктер, в котором печеночные вены впадают в нижнюю полую вену (41, 42, см. рис. 112).

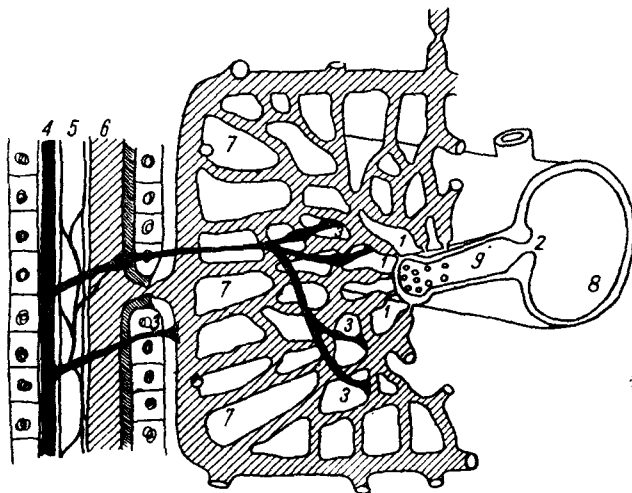


Рис. 112. Кровообращение в печеночной долке: 1 — гипотетические сфинктеры у устья синусоидов в срединные вены, 2 — гипотетический сфинктер в месте соединения срединной вены и поддольковой вены, 3 — гипотетический сфинктер в месте соединения ветви печеночной артерии и синусоидов, 4 — печеночная артерия, 5 — желчный проток, 6 — воротная вена, 7 — система внутридольковых синусоидов, 8 — поддольковая вена, 9 — срединная вена (Netter)

Желчный проток и соединительная ткань, находящиеся в воротных пространствах, снабжаются артериальной кровью через отдельные веточки. Отток венозной крови происходит или через небольшие веточки, которые впадают во внутрипеченочные разветвления воротной вены, или через веточки, которые непосредственно соединяются с печеночными синусоидами. В этом случае веточки воротной вены играют роль обычных вен, через которые происходит отток, а не приток крови из воротных пространств. Создается таким образом своего рода „внутренний дренаж“. Концентрация вокруг небольших воротных пространств большого количества артериальных веточек и вен внутреннего дренажа, собирающих кровь со стенок желчных канальцев, привело к ложному предположению, что в печени существуют нормальные артериально-венозные соединения. Это предположение было опровергнуто как только была тщательно изучена анатомия воротной вены. В настоящее время считается, что в воротных пространствах не существуют артериально-венозные соединения. Они появляются только при циррозе печени.

Кровообращение печени. Кровь поступает в печень двумя путями: 1) через печеночную артерию и воротную вену, 2) затем из воротной вены переходит в капиллярную систему. Исходя из вышесказанного можно рассматривать печень, как своего рода большую артериально-венозную аневризму.

Базируясь на законе Fick, можно на подобие сброса крови сердца подсчитать при помощи пробы с бромсульфоталеином всю кровь, проходящую через печень (40). Определяется: 1) концентрация краски во время притока и оттока крови, 2) все количество краски или индикатора, который элиминировался из крови во время исследования, 3) концентрация краски в печеночной артерии; эта концентрация такая же как и в периферических артериях.

Концентрация бромсульфоталеина (в оттекающей крови) определяется в крови печеночной вены, полученной катетеризацией сердца, а общее количество бромсульфоталеина, который был использован в единицу времени, соответствует тому количеству, которое необходимо перелить (капельным способом) для поддержания концентрации бромсульфоталеина на постоянном уровне. Несмотря на ошибки самого метода,* среднее количество крови, протекающее через печень, составляет 1200—1500 мл/мин. что составляет $\frac{1}{3}$ часть крови, поступающей в правое предсердие в нормальных условиях (12).

В самой печени и в нормальных условиях не все дольки функционируют одновременно; только 25% синусоидов заполняются кровью (54), в остальных частях клетки крови находятся без движения (54). Разница в насыщении кислородом крови в печеночной вене и артерии нормально составляет около 4 об% и меняется обычно одновременно с расстройствами кровотока. Количество крови, протекающей через печеночную артерию и воротную вену, является величиной непостоянной у одного и того же лица (8) и различно у животных и у человека. Основываясь на исследованиях у животных; считается, что 20—30% (8, 26) всего объема крови, которая попадает в печень, происходит из печеночной артерии, а 70—80% из воротной вены.

В нормальных условиях 60—80% кислорода поступает в печень через воротную вену, хотя иногда, как например, при циррозе соотношение это может измениться; так, 70% кислорода поступает через печеночную артерию (54); зависит это также от уровня артериального давления (26). Такое снабжение кислородом создает возможность некоторой компенсации, очень важной в обстановке, когда кровь перестает поступать через артерию или печеночную вену (54, 7).

У собаки кровь в воротной вене более насыщена кислородом, чем у человека (7, 72). Это происходит благодаря тому, что даже у здоровых животных в подслизистом слое желудка существуют артериально-венозные анастомозы шириной 30—140 микронов. Наличие этих анастомозов было доказано как при патогистологических исследованиях, так и путем введения стеклянных бусиков соответствующей величины. Вероятно такие анастомозы существуют и у человека; они широко открываются при циррозе печени. При этом заболевании отмечается усиленный кровоток в селезенке пищевода и желудке (7).

Вышесказанное подтверждается наличием большого количества кислорода в крови варикозно расширенных вен пищевода. Известен факт, что рвотные массы, окрашенные в ярко-красный цвет, связаны с массивным кровотечением, а последнее с разрывом варикозных вен пищевода. Портальная гипертензия, по мнению отдельных авторов, является результатом не только затрудненного оттока крови из печени, но увеличения объема крови, которая

* Уровень индикатора в периферической крови может не соответствовать тому количеству, которое поступает в печень, индикатор может быть задержан не только в печени, а часть крови может обойти печень и пройти через коллатеральное кровообращение.

соединяется через артериально-венозные анастомозы к нормально протекающей крови в воротной вене.

Для хирурга важное практическое значение имеет давление в воротной вене. Получаемые во время спленографии (43) результаты являются недостоверными, так как они зависят от места, в котором находится игла и от внутригрудного давления. Исследования во время операции могут быть также неточными, они зависят от качества и степени обезболивания больного. Практически может быть принято, что нормальное давление в воротной вене, измеряемое в ее корне или в ее ответвлениях, идущих к правому предсердию, у больного в состоянии наркоза не превышает 200 мм H₂O. Это относительная величина; доказано, что у здорового человека, которому введен тонкий катетер в одну из брюшечных вен во время кашля, чихания, вздутия и даже во время наклонения при завязывании ботинок, давление увеличивается до огромных (в клиническом смысле) показателей 1400 до 1600 мм H₂O (69). У собаки нормальное давление в воротной вене, измеряемое во время операции, равно 70—110 мм H₂O, а скорость кровотока, измеряемая в этих же условиях, составляет 145—500 мл/мин (14).

На основании экспериментальных данных с введением красок принято считать, что кровь в воротной вене течет якобы по двум параллельным протокам. Один из них содержит кровь из селезенки, тела и хвоста поджелудочной железы, желудка, первой части двенадцатиперстной кишки и левой половины ободочной кишки. Эта кровь попадает в левую долю печени. В другом протоке течет кровь из тонких кишок и правой части ободочной кишки и попадает в правую долю печени. До сих пор ни спленопортография, ни исследования изотопами не подтвердили правильности вышеописанных предположений. Перевязка воротной вены вызывает смерть собаки или кошки в течение 12—18 часов; смерть наступает главным образом в результате гиповолемического шока. При этих же условиях обезьяны гибнут только в 40%, ибо у них очень быстро открываются коллатеральные пути кровообращения. У человека во время операции случайная перевязка воротной вены не была непосредственной причиной смерти (54). Child (8) у больных с новообразованиями и с метастазами на участке печеночно-двенадцатиперстной связки перевязывал или удалял часть воротной вены. Эта операция не вызывала отчетливых функциональных расстройств печени.

Постепенная перевязка вен у собак, кошек и кроликов создает у них коллатеральное кровообращение, благодаря которому животные переносят эту операцию и выживают (44). У человека постепенное закрытие воротной вены благоприятствует созданию обширного коллатерального кровообращения, через которое кровь или попадает в печень через печеночно-двенадцатиперстную связку (*collaterales hepatopetales*), или этим же путем происходит отток крови (*collaterales hepatofugales*). Тромб воротной вены может подвергнуться реканализации. Несмотря на распространенное мнение, сама перевязка воротной вены не вызывает асцита. При непроходимости воротной вены можно преодолеть это препятствие путем создания анастомоза Еск (44), воротной вены с верхней полой веной конец в бок или бок в бок. Около 60—70% собак хорошо переносят этот эксперимент и только иногда эти животные подвергаются так наз. „мышечному отравлению“. У животных появляются проходящие мозговые симптомы, вызванные увеличением уровня аммиака в крови. У остальных 30—40% животных, в особенности после анастомоза конец в бок, возникает недостаточность печени, появляются неврологические симптомы отравления и атрофия печени. Уменьшается количество эритроцитов, продукция белка и желчных пигментов, а введение через рот большого количества воды вызывает быстрое и чрезмерное заполнение ею организма.

Первый этап полной гепатэктомии заключается в создании обратного анастомоза Еск. Эта операция сводится к соединению воротной вены с поллой веной и такой перевязке последней (у или несколько ниже печени), чтобы вся кровь из воротной вены, внутренностей и нижней части тела проходила через печень.

У человека анастомоз воротной вены с нижней поллой веной и полным выключением притока крови к печени наблюдается у больных, у которых вследствие цирроза уже существует соединение между воротной и нижней поллой веной. Поэтому анастомоз Еск обычно не вызывает дополнительных повреждений в строении и функции печени, которая только иногда подвергается постепенной и медленной атрофии; печень становится менее способной сопротивляться всякого рода травмам и перегрузкам, больные после приема большого количества белков или при внезапной перемене бактериальной флоры подвергаются „мясному отравлению“ с характерными для него мозговыми явлениями.

Перевязка печеночной артерии. Кровоток в печеночной артерии колеблется в пределах 44,6 — 163 мл/мин. После зажатия печеночной артерии содержание кислорода в печеночных венах заметно снижается; у животных при шоке разница в насыщении кислородом крови в печеночной артерии и вене выступает еще отчетливее. У обезьяны одновременная перевязка печеночной артерии и воротной вены вызывает в результате некроза печени смерть животного. Если, однако, сначала перевязать печеночную артерию, а спустя несколько недель перевязать воротную вену, определенная часть животных остается в живых. У собак перевязка всех веток печеночной артерии, проходящих через ворота печени, вызывает многоочаговый некроз ее и в 82% случаев приводит к смерти (66, 67, 73). Если в этих же условиях, животным после операции вводить в течение нескольких дней пенициллин или другой антибиотик, то погибает только 25%. Причиной смерти животных, которые не получали антибиотиков, является развитие в печени „дремлющих“ анаэробов, которые в ткани, находящейся в состоянии аноксии, развиваются очень быстро и вызывают бактериемию (44).

У животных после перевязки печеночной артерии через 12—26 недель не находят в печени существенных патоанатомических изменений; функциональные пробы не отклоняются от нормы (67). В 1952—1958 годах больным, страдающим циррозом, проводилась операция перевязки собственной печеночной артерии. В настоящее время эта операция не проводится.

Непроходимость печеночных вен. Полное зажатие всех печеночных вен вызывает смерть животного, в равной мере как и полное зажатие над диафрагмой нижней поллой вены. У человека частичная непроходимость печеночных вен встречается очень редко при тромбозе печеночных вен (*trombophlebitis venae hepaticae* так наз. синдром Budd-Chiari) или при сжатии вены новообразованием. Это сжатие вызывает внезапное увеличение печени, селезенки, асцит, ухудшение функции печени. При хронической непроходимости печеночных вен симптомы будут не столь резко выраженными; появляется гипертензия в воротной вене, иногда аневризма нижней поллой вены. Частичное закрытие печеночных вен, наподобие нижней поллой вены, в экспериментальных условиях вызывает асцит.

Здоровая печень у человека, находящегося в состоянии общей аноксемии (шок, пониженное давление), приспособляется к неблагоприятным условиям, увеличивая количество потребляемого кислорода. Поврежденная печень является более чувствительной к недостатку кислорода и в условиях пониженного артериального давления может не обладать компенсаторным резервом, которым обладает здоровая печень. В этих условиях больная печень

продуцирует субстанцию, снижающую давление (74). Вызывает изумление обстоятельство, что у больного, страдающего циррозом печени, кратковременное и незначительное снижение давления вызывает очень тяжелые последствия. Закрытие тока крови через воротную вену компенсируется усиленным кровотоком через печеночную артерию и увеличенной способностью поглощения кислорода и метаболитов из протекающей крови. Анастомоз воротной и нижней поллой вены может, например, уменьшить кровоток через печень с 1200 до 600 мл/мин, но поскольку разница насыщения артериальной крови и печеночной вены может увеличиться с 5 до 6 об/%, печень получает в течение минуты 40 мл кислорода, т.е. столько же, сколько перед операцией. То же относится и к пигментам и поэтому, несмотря на полное прекращение притока крови через воротную вену в печень, проба с бромсульфофталеином может дать те же результаты перед операцией, как и после анастомоза. В этих условиях усиленный переход кислорода и метаболитов из крови, по всей вероятности, возникает в результате того, что кровообращение печени проходит медленнее и она хуже снабжается кровью.

Так называемая регенерация печени. Благодаря экспериментальным исследованиям (6, 45) давно известно, что печень является единственным органом в организме, который после удаления даже $\frac{2}{3}$ ее спустя 6—8 недель восстанавливает прежний объем и вес. Это является не „регенерацией“ в принятом смысле слова, а компенсаторной гипертрофией остальных частей печени, наподобие гипертрофии другой почки после нефрэктомии. Такого рода гипертрофия тормозится или задерживается тогда, когда: 1) воротная вена частично зажимается, или создается у животных анастомоз Еска, 2) когда в оставшейся паренхиме после частичного удаления части печени задерживается отток желчи, 3) когда при удалении паренхимы печеночные клетки оказываются поврежденными. Гипертрофия усиливается: 1) при одновременном удалении селезенки, 2) после приема препаратов щитовидной железы.

При обширном некрозе гипертрофия здоровых участков паренхимы выравнивает созданные дефекты. Наблюдения над больными после частичного удаления печени по поводу рака или цирроза совпадают с экспериментальными данными, удаление большей цирротической паренхимы печени не вызывает гипертрофии и „регенерации“ остальных частей ее. Таким образом надеждам, которые были связаны с операцией удаления печеночной ткани при хронических гепатитах и циррозе печени (54), не суждено было осуществиться.

Если у собаки оставить в брюшной полости свободно лежащие кусочки печени, то это вызывает септический перитонит и смерть животного. Эти симптомы вызваны *Bac. sacharobutyricum* (46), схожими с *Cl. Welchii*, которые постоянно находятся в здоровой печени собаки. У животных, страдающих острым некрозом печени, как и после перевязки печеночной артерии, причиной смерти является бактериемия, вызванная анаэробами (46, 66). До сих пор в здоровой печени человека не обнаружены какие-либо патогенные микроорганизмы и это обстоятельство в основном отличает патологию печени у человека от описанных экспериментальных результатов у собак.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ ПЕЧЕНИ

Гистологическая картина печеночной клетки, взятой во время секции, отличается от взятой путем биопсии:

1) в клетках нет характерных вакуол, зависящих от наличия при жизни клетки гликогена, который печень теряет во время агонии; печеночные клетки отличаются своей гомогенной густой протоплазмой,

2) печеночные пластинки теряют связь между собой, появляются отдельные клетки, свободно лежащие в межтканевых пространствах,

3) сжимаются печеночные пластинки и в результате появляются невидимые или плохо видимые межтканевые пространства, так наз. пространства Disse. У трупов эти пространства заполнены белковыми телами, которые попали в просвет синуса в результате усиленной (постагональной) проницаемости стенки капилляров и агональной недостаточности кровообращения,

4) в результате предагональных расстройств кровообращения возникает типичная картина центрального некроза долек, которая не наблюдается при жизни.

Вышеизложенные особенности соответствуют серозному воспалению и дают основание сомневаться в том, что пространства Disse при жизни функционировали как лимфатические пути, через которые проходил отток лимфы. В настоящее время гистологические изменения вместе с клиническими расстройствами представляются в следующем виде:

Жиры. Печеночные клетки иногда содержат капли жира, диаметр которых в нормальных условиях не превышает 4 микронов. Чрезмерное накопление жира в печени происходит тогда, когда наступает расстройство равновесия между количеством жира, поступающим в печень и элиминируемым из нее. Наличие жира в печени рассматривалось либо как инфильтрация, либо как жировое перерождение. С точки зрения морфологии этот взгляд является довольно искусственным, ибо при наличии распространенных изменений, гистолог не в состоянии произвести эту дифференциацию.* Независимо от причин, отличается одинаковое течение гистологических изменений (от появления в протоплазме печени отдельных капель жира до полного ожирения) невзирая на то, какой фактор в каждом отдельном случае играет роль и какой участок печени охвачен этим процессом. Считается, что незначительное ожирение (возможно, обратимое) существует столько времени, пока клеточное ядро находится в центре, а жир накапливается в виде множества различной величины жировых капель, заполняющих клетки. В дальнейшем жировые капли сближаются, образуя большой жировой шар, который отталкивает ядро к периферии, и наконец, в результате усиливающегося накопления жира клеточная оболочка разрывается и образуются так наз. жировые кисты.

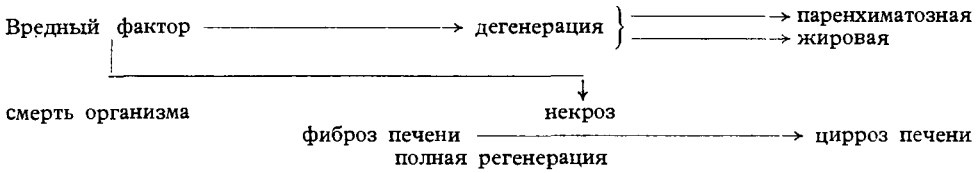
Гликоген. В препаратах, взятых во время секции, видны только те места, где при жизни находился гликоген, который, как известно, расходуется во время агонии. Впрочем, это видно в несколько меньшей степени на биопсированных кусочках печени, взятых *ad vitam* у истощенных больных (рак желудка и пищевода) (60) и поэтому гистолог может иногда на основании количества гликогена в печени определить функциональное состояние последней. Чрезмерное накопление гликогена в печеночных клетках, возникшее в результате торможения гликогенолиза, наблюдается при так наз. болезни Gierke.

Белок. Гистологи считают, что наличие в печеночных клетках мелкой базофильной зернистости, которую окрашивает в красный цвет метило-пирониновая краска, указывает на синтез альбумина в печеночной клетке (61). Клетки Browicz-Kupffer в печени в зависимости от функционального состояния ее могут иметь различную форму: плоские, похожие на недействующие эндотелиальные клетки или большие, содержащие пигментные зерна, а также шаровидные, содержащие жир в протоплазме. Все это вместе говорит о том, что эти клетки являются живыми.

* Учитывая, что термин „жировое перерождение“ является довольно распространенным, в дальнейшем мы будем пользоваться им, подразумевая при этом нарушения жирового обмена.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ПАРЕНХИМЫ ПЕЧЕНИ

Паренхима печени обычно реагирует на вредные факторы по нижеследующей схеме:



Гистологическая картина отличается только распространенностью наступивших изменений и периодом течения процесса. Характер изменений зависит от силы и времени действия вредного фактора на печень. В целом, реакция паренхимы печени будет такой же и не зависит от того, вызвана ли она химическими или отравляющими факторами, бактериальными токсинами, вирусами, алиментарными факторами, расстройствами кровообращения, отсутствием кислорода, длительной задержкой желчи или расстройствами метаболизма. *Mutatis mutandis* можно это сравнить с реакцией кожи и подкожной клетчатки, которые под влиянием травмы, ожога, удара током и инфекции (независая на причину последней) дают одну и ту же реакцию. Картина может только отличаться второстепенными элементами — размером, качеством осложнений, временем исследования больного, но не основным ответом организма на вредный фактор. Этапы дегенерации, некроза и цирроза обычно являются отдельными клиническими проблемами.

Дегенерация печени, называемая обычно паренхиматозной дегенерацией, является ранней, иногда еще обратимой реакцией паренхимы печени на вредные факторы. В этот период макроскопические изменения характеризуются:

- 1) увеличением печени,
- 2) усиленным напряжением ее тканей,
- 3) закругленным краем печени,
- 4) более мягкой консистенцией,
- 5) стертым рисунком печени на разрезе,
- 6) изменениями в окраске разреза, который становится коричневым, как бы „варенным“.

При исследовании микроскопических препаратов, взятых путем биопсии, устанавливается:

1) в протоплазме печеночных клеток, в особенности в средних дольчатых полосах, изменение реакции зернистости, которая из базофильной переходит в ацидофильную,

2) в прилегающих к полосам срединных участках клетки ядра имеют неодинаковую величину, что создает впечатление неправильного строения („клеточное беспокойство“),

3) вблизи ядер возникают характерные зернистости или ацидофильные тельца, так наз. тельца Mallory или внеклеточные тельца Councilman,

4) ядра делаются небольшими, а клетки обильно заполнены большим количеством протоплазмы, производят впечатление „раздутых как баллон“,

5) капли жира в меньшей или большей степени заполняют клетки, вызывая таким путем жировое перерождение,

6) клетки, прилегающие в середине долек к желчным капиллярам, отличаются увеличением протоплазмы с характерным раздуванием ядер особенно при механической желтухе.

Некроз печеночных клеток (8, 54) развивается в результате внезапного воздействия очень вредного фактора или, когда он действует медленно и является как бы финишем вышеописанных дегенеративных изменений. С точки зрения морфологии, некроз может быть массивным, очаговым и дольчатым.

Массивный некроз охватывает более или менее обширные участки печеночной паренхимы, уничтожая при этом целые дольчатые структуры, а также клетки ретикуло-эндотелиальной системы из соединительнотканного остова органа. Он возникает в результате введения сильно действующего средства и вызывает такие же изменения, как например, острая анемия, вызванная случайной перевязкой печеночной артерии. Гистологически при такого рода некрозе отдельные части печени на всей поверхности проявляют ацидофильные свойства, а ядра соединительной ткани не поглощают краску. Разрушаются также эластические соединительнотканнные волокна, на базе которых находятся нормальные клетки печеночного остова.

В результате при массивном некрозе никогда не может произойти полная реконструкция печеночных долек; если же больной пережил острый кризис, некротические участки заполняются рубцово-соединительной тканью, которая в конечном итоге деформирует печень и создает на ней различной величины бугристости (так наз. посленекротическое рубцевание — болезнь Marchand).

Очаговый некроз поражает меньшую или большую группу клеток и целых долек без повреждения их соединительнотканного остова. Он появляется в результате действия бактерий, вирусов (вирусный гепатит), расстройств оттока крови из синусоидов, а также отека клеток Browicz-Kupffer или организации грануломы. Поскольку при этого рода некрозах волокна соединительнотканного остова не повреждаются, постольку после исчезновения вредного фактора может полностью восстановиться печеночная паренхима.

Дольчатый некроз встречается в некоторых участках печени или в отдельных дольках; этот вид некроза либо не сопровождается повреждением, либо течет с частичным повреждением его, либо с обратимым повреждением. В зависимости от того, какая часть дольки некротизируется, различается дольчатый некроз центральной, периферической или срединной частей. Клетки, расположенные рядом с срединной веной в результате затрудненного оттока, стаза, шока и застойной аноксии, подвергаются центральному некрозу. Содержащийся кислород в поступающей в дольку крови воротной вены и печеночной артерии поглощается в периферических частях. Таким путем, кислорода не хватает для центральных частей, которые некротизируются. Периферический околоротный некроз (*periportalis s. peripherica*) встречается в периферических частях клеток. Некроз этого типа развивается в результате воспаления воротных пространств и поэтому чаще всего он наблюдается при хронической непроходимости желчных путей или при хроническом вирусном воспалении. Гистологически в воротных пространствах отчетливо видны воспалительные инфильтраты и некроз в прилегающих участках долек.

Срединный некроз наблюдается у людей только в исключительных случаях.

Если пораженный некрозом участок не является угрожающим для жизни человека, дальнейшее течение изменений в печени зависит от того, поврежден ли (и в какой степени) соединительнотканнный остов. Разрушение последнего вызывает рубцевание, которое наблюдается и при массивном некрозе. При очень распространенных изменениях в печеночных клетках, но без разрушения остова может произойти полное восстановление ткани.

Оценивая патологоанатомические изменения, характеризующие повреждение функции печени, не следует связывать их с определенной болезнью, или

считать, что преобладание одних изменений над другими является показателем „худших“ процессов. Острая недостаточность печени может появляться при очень незначительных изменениях, а с другой стороны, несмотря на совершенно отчетливые, далеко зашедшие морфологические изменения, функциональные расстройства могут быть относительно небольшими (43). С практической точки зрения можно принять, что в периоде видимых макроскопических изменений каждое новое изменение от паренхиматозной дегенерации до некроза означает выпадение или резкое уменьшение функции данного участка печени. Исходя из этого, для хирурга наиболее важной является проблема распространения процесса. Хирург должен знать, какое количество паренхиматозной массы печени подверглось изменениям и не может при этом руководствоваться только теми данными, которые получаются при исследовании гистологического препарата, на котором более или менее отчетливо видны дегенеративные или некротические изменения.

Фиброз. Под этим понятием подразумевается увеличенное количество соединительной ткани в печени, не влияющей на ее функциональную способность. Фиброз создается вокруг участков ограниченных изменений или во всей паренхиме в результате существующих уже уплотнений или рубцового процесса.

Цирроз. Характерная картина цирроза печени может быть конечным этапом четырех патологических процессов, которые, хотя имеют различное начало и различную динамику, в конечном итоге приводят к образованию опухолоподобной плотной и небольшой печени, т.е. к так наз. атрофическому циррозу Laënnec.*

Четыре различных процесса в конечном итоге приводят к циррозу печени:

- 1) жировое перерождение,
- 2) хроническое воспаление с сопутствующим возникновением грануломы (*granuloma, tuberculosis, sarcoidosis, traumochromatosis*),
- 3) посленекротическое рубцевание,
- 4) длительный, преимущественно внутрипеченочный, застой желчи.

Изменения печеночной паренхимы, ведущие к появлению неправильных бугристостей, происходят благодаря специфической реакции неповрежденной или незначительно поврежденной части печеночной паренхимы, в которой расположены патологически измененные клетки. В ответ на повреждение печени, вызванное одним из вышеперечисленных процессов, печень реагирует:

- 1) пролиферацией соединительной ткани,
- 2) восстановлением паренхимы (*nodulus regenerationis*),

Указанные реакции приводят к патологоанатомическим изменениям, имеющим решающее значение для клинической картины.

Появляется:

- а) прогрессирующая дегенерация или некроз печеночных клеток,
- б) возникновение внутрипеченочных непосредственных соединений мелких ответвлений воротной вены и нижней полой вены с печеночной артерией, воротной веной и нижней полой веной.

Клинически эти изменения приводят к:

- 1) прогрессирующему повреждению функции печеночных клеток (и проис-

* Раньше цирроз делился на гипертрофический и атрофический. Это деление было связано с топографией соединительной ткани: считали, что при атрофическом циррозе соединительная ткань развивается вокруг долек и сжимая их, вызывает уменьшение органа. При гипертрофическом циррозе „Нагот“ соединительная ткань должна развиваться внутри долек, что в соответствии с ранее существующими предположениями приводило к увеличению органа. В настоящее время считается, что атрофический цирроз является конечным этапом всех видов цирроза, а так наз. гипертрофическая форма как и другие формы его относятся к предшествующим периодам.

ходящих отсюда расстройств метаболических функций, свертывания крови, к возникновению желтухи),

2) гипертензии в воротной вене с кровотечениями, происходящими из варикозных вен пищевода,

3) появлению асцита,

4) мозговым расстройствам типа *encephalopathia portosystemica*,

5) расстройствам всего организма.

Пролиферация соединительной ткани при циррозе печени сводится к гиперплазии и гипертрофии соединительнотканной основы, которая со временем уплотняется и превращается в мембрану (*membrana*) и перегородку (*septa*). Соединительная ткань разрастается вокруг жировых очагов или некроза в виде инфильтрации или жировой дегенерации, или посленекротического рубцевания. В результате поглощения жира или клеточных остатков может наступить сближение отдельных соединительнотканых перегородок. При послевоспалительных циррозах часто мембрана и соединительнотканые тяжи развиваются звездообразно от воротного пространства, т.е. от участка, где в наибольшем количестве сосредоточены лимфоциты по направлению к центру дольки. При желчном циррозе гипертрофия соединительной ткани имеет распылчатый характер и при этом меняется картина всей печени. Чаще всего различного рода изменения появляются одновременно и приводят к постепенному нарастанию спаек паренхимы. Эти спайки встречаются независимо от дольчатой структуры паренхимы, превращая постепенно печень в ряд отдельных камер, которые содержат участки здоровой или измененной паренхимы.

Регенерация паренхимы (*noduli regenerationis*) при циррозе печени. Если часть долек будет отделена от остальной части паренхимы, печеночные пластинки на таком „острове“ располагаются иначе, чем в соседних участках, но всегда в соответствии с направлением кровотока, который происходит в области бугорка и в соответствии с имеющейся разницей давлений. Бугорок этого типа регенерируется под влиянием гормональных факторов, выделяемых в результате уменьшения части печеночной ткани. Регенерация может происходить во всей печени, но наиболее активно она проходит по ее периферии. Иногда регенерация бугорков происходит столь быстро, что может иметь аденоматозный характер (54). Клеточные пластинки регенеративных бугорков являются двухклеточными, наподобие того, что отмечается в эмбриональной печени. Бугорок растет; в нем происходят расстройства кровообращения и возникает некроз с распадом, который вызывает образование дальнейших соединительнотканых мембран, а также развитие регенеративных бугорков, наподобие того, как это было вначале в здоровой паренхиме (рис. 113).

Расстройства кровообращения в цирротической печени зависят от: 1) затрудненного оттока крови из печени через срединные поддольковые и печеночные вены, 2) возникновения непосредственных соединений между веточками воротной вены и системой нижней полых вен, 3) создания артериально-венозных анастомозов между печеночной артерией и системой воротной вены с нижней полых вен.

Причиной затрудненного оттока являются прежде всего регенеративные бугорки, образующие характерные зерна, которые растут эксцентрически, сдавливают гораздо сильнее центральные и поддольковые вены, чем им противостоят широкие соединительнотканые тяжи воротных пространств веточки печеночной артерии и воротной вены. Затруднение оттока усиливается тем резче, чем заметнее регенеративные бугорки. В результате затрудненного оттока появляется стаз и гипертензия во всей системе воротной вены.

Пролиферация соединительной ткани и регенеративные бугорки цирроти-

ческой печени вызывают разрушение части венозных синусов (синусоидов) на участке долек и приближение друг к другу срединной и воротной вены. В результате этого, происходящий до сих пор на обширном участке синусоидов обмен между печеночными клетками и кровью во многих дольках ликвидируется. Часть синусоидов разрушается, часть сливается в один или несколько меньших, коротких, но широких каналов, соединяющих непосредственно воротную вену с срединными, поддольковыми и печеночными венами. Таким образом возникают внутри печени „небольшие внутренние фистулы Еск“, которые или ликвидируют или заметно уменьшают возможность соприкосновения крови с печеночными клетками. Эти анастомозы не ликвидируют гипертензии, поскольку поддольковые и печеночные вены также сжимаются бугорками, находящимися более к центру от места соединения вен.

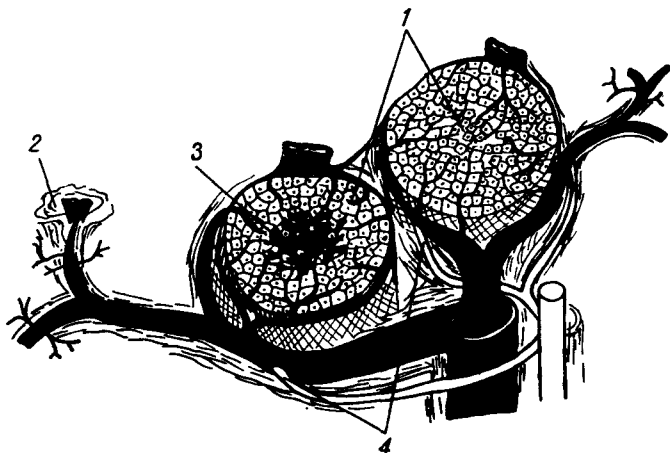


Рис. 113. Сжатые регенеративными узелками ветки печеночной вены: 1 — регенеративные узелки, 2 — околоартериальный фиброз, 3 — некроз, 4 — артериально-венозные соединения

Как только система синусоидов исчезнет, узкие, содержащие сфинктеры механизмы, анастомозы печеночной артерии с синусоидами превращаются в обычные артериально-венозные анастомозы. Ширина последних зависит от ширины синусоидов, которые оказываются более короткими и широкими, содержащими быстро протекающую венозную кровь. Эти анастомозы обычно находятся на участке вновь возникших мембран и соединительнотканых тяжей. Porrer (54) считает, что увеличенные анастомозы между печеночной артерией и воротной веной являются также результатом усиленного сопротивления в воротной вене. В результате этого больше крови проходит через печеночную артерию, которая дает ответвления к вновь возникшей соединительной ткани. Обширные артериально-венозные анастомозы, усиление тока артериальной крови и трудности оттока ее из печени рассматриваются в настоящее время как наиболее существенные причины портальной гипертензии при циррозе печени.

ПОРТАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

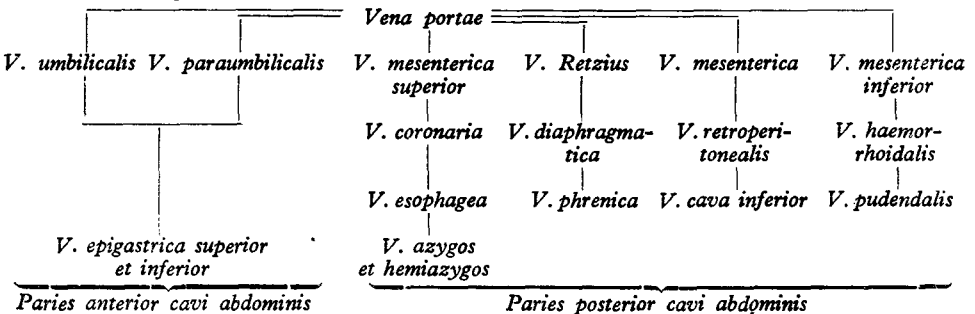
В результате затрудненного оттока крови из печени и наличия непосредственных артериально-венозных и вено-венозных анастомозов кровь со всей системы внутренних органов не может в достаточном количестве и достаточно

быстро протекать в нижнюю полую вену (43, 47). В результате этого давление в воротной вене поднимается у человека от 150—200 мм H₂O (норма) до 300—600 мм H₂O. В результате того, что воротная вена и ее ответвления не имеют клапанов, кровь наполняет селезенку и оттекает через созданные анастомозы между системами воротной и нижней полых вен. Эти анастомозы находятся в пищеварительном тракте в местах перехода железистого эпителия в плоский (пищевод, прямая кишка), вокруг остатков эмбрионального кровообращения в *ligamentum teres* печени, на передней стенке брюшной полости, а также во внебрюшинном пространстве и в диафрагме. Особенно важными являются соединения между венами, собирающими кровь из кардиальной части желудка и нижней части пищевода (*v. gastrica dextra*, *v. gastroepiploica sin.* и *vv. gastricae breves*) с внутрисплетенным сплетением вен пищевода. При портальной гипертензии и усиленном кровотоке венозные сплетения, которые находятся в подслизистой оболочке пищевода в виде трех продольных тяжей, иногда подвергаются такому значительному варикозному расширению и увеличению, что заметно внедряются в просвет пищевода. Из варикозно расширенных вен нижней и средней частей пищевода кровь переходит (через перикардиальные, задние медиастинальные, межреберные и диафрагмальные вены) в парные и непарную вены. Находящиеся под слизистой оболочкой пищевода варикозно расширенные вены легко подвергаются воздействию желудочного сока, забрасываемого в пищевод (*reflux esophagitis*), что может вызвать опасное для жизни кровотечение.

Расширение других вен не вызывает опасных для жизни кровотечений. Расширенные разветвления верхних и нижних надчревных вен (*vv. epigastricae*) иногда видны на животе в виде *caput medusae*; варикозное расширение пупочных и надчревных поверхностных вен известно под названием синдрома Cruveilhier-Baumgarten.

В результате портальной гипертензии увеличивается селезенка, вес которой доходит до 500—700 г (раньше так наз. болезнь Банти). Если гипертензия продолжается более длительное время, то это приводит к значительному утолщению и увеличению соединительнотканых балок и к расширению синусоидов, которые принимают форму желез (отсюда название „фиброадения“); одновременно расширяется ретикулярная ткань. Увеличение селезенки связано с усилением функции этого органа (так, наз. гиперспленизм), которая вызывает анемию (лейкопению и тромбоцитопению). Эти изменения являются или результатом усиленного давления в селезенке или результатом задерживающего действия увеличенной селезенки на кроветворную часть спинного мозга. Портальная гипертензия может развиваться не только при циррозе (так наз. внутрисплетенный блок), но и в результате надпеченочного и предпеченочного блока.

Соединения воротной вены с основной венозной сетью



Надпеченочный блок может возникнуть в результате тромбоза печеночных вен, сжимающего перикардита и недостаточности трехстворчатого клапана. При этом возникает асцит, варикозно расширенные вены обычно небольшие или они даже вовсе не наблюдаются. Редко отмечаются кровотечения.

Предпеченочный блок может возникнуть в результате тромбоза селезеночной или воротной вен, врожденного недоразвития части или целой вены или врожденных сосудистых изменений, т.е. полостного преобразования воротной вены (*transformatio cavernomatosa venae portae*). Предпочечному блоку обычно сопутствует значительное увеличение селезенки; появляются ранние варикозные расширения вен, кровотечения бывают очень обильными.

Хирургическое лечение, применяемое в целях профилактики смертельных кровотечений, должно иметь следующие основы:

1. Создание новых дополнительных широких соединений между нижней полой веной и воротной веной, чтобы таким путем давление крови в варикозно расширенных венах было ниже границы, при которой возникают кровотечения. Анастомозы этого типа производятся между воротной и нижней полой венами (*anastomosis porto-cavalis*) или между селезеночной и почечной венами (*anastomosis spleno-renalis*) или, наконец, между какими-либо венами обеих систем, при условии, что они будут настолько широкими, чтобы диаметр созданного анастомоза по крайней мере равнялся 10 мм. Проприодимость этого анастомоза после операции будет тем прочнее, чем шире окажутся анастомозируемые сосуды и чем больше разница давлений в обеих системах.

2. Иссечение кардии и нижнего отрезка пищевода (30) может оказаться средством, предупреждающим кровотечение вследствие разрыва анастомоза венозных систем. Еще совсем недавно считали, что удаление селезенки является причинным лечением варикозных вен пищевода. В настоящее время известно, что удаление селезенки снижает давление в системе воротной вены на 100 мм H₂O, уменьшает иногда варикозные вены, предупреждая опасность кровотечения, однако спустя 6—12 месяцев давление обычно поднимается, возобновляются и кровотечения.

3. Еще до недавнего времени считалось, что к операциям, снижающим давление в воротной вене и в варикозных венах пищевода относится перевязка общей печеночной артерии и даже собственной печеночной артерии (11, 56). Эта операция производилась на основании того, что портальная гипертензия в значительной мере зависит от наличия в печени артериально-венозных анастомозов, а сама перевязка печеночной артерии облегчает кровоток в воротной вене, который при циррозе печени тормозится „боковым сжатием“ артериального давления (29) и через соединительнотканые мембраны (43). Эти операции производились в соответствии с принятыми еще в настоящее время (не всегда правильными) принципами создания периферических артериально-венозных фистул. При циррозе такого рода операции не обоснованы, тем более, что печеночные клетки снабжаются кислородом исключительно через кровь, идущую через печеночную артерию. Летальность после перевязки печеночной артерии была очень высокой и в настоящее время эта операция имеет уже историческое значение. Единичные случаи, когда больные переносили эту операцию и выживали, следует рассматривать как счастливое стечение обстоятельств, когда печеночная артерия отходит от верхней брыжеечной артерии (36).

Сосудистые анастомозы и другие операции, производимые при циррозе печени, не имеют абсолютно никакого влияния на течение самой болезни печени и не излечивают цирроз.

АСЦИТ

В течение многих лет считалось, что асцит является результатом непроходимости воротной вены, а сама жидкость выделяется брюшиной (68). Несмотря на то, что асцит неоднократно сопутствовал увеличенному давлению в воротной вене, экспериментальные исследования выявляют, что само сужение воротной вены не может быть причиной асцита. Последний можно всегда вызвать суживая над диафрагмой нижнюю полую вену (68, 71). Появляется асцит, напоминающий водянку у людей, страдающих циррозом печени, тем более что всегда наблюдается при этом уменьшение белков (в особенности альбумин) плазмы. Состав жидкости, а также характерное в этих случаях расширение печеночных лимфатических сосудов дают основание утверждать, что эта жидкость является немного измененной печеночной лимфой (табл. I) (68).

В патогенезе асцита решающую роль играют трудности оттока крови из печени. Об этом свидетельствуют также клинические наблюдения, из которых известно, что в предпеченочном блоке, когда отток крови через печеночные вены остается неизменным, никогда не наблюдается асцит, а в то же время он появляется при печеночном и надпеченочном блоках. Механическое затруднение оттока крови играет самую важную роль в патогенезе асцита, но вероятно не является единственной его причиной. Асцит зависит также и от 1) гипоальбуминемии, 2) увеличения антидиуретического гормона в крови, 3) излишка альдостерона и задержки в организме натрия (19).

Гипоальбуминемия. У человека, страдающего циррозом печени, асцит почти всегда связан с уменьшением белка главным образом альбуминов в плазме и вторичным уменьшением коллоидно-осмотического давления плазмы с 300—370 мм H₂O до 220—240 мм H₂O. В соответствии с законом Sterling, гипопроteinемия вызывает образование отечной жидкости, которая в этих условиях не подлежит обратному всасыванию и накапливается в брюшной полости.

Гипоальбуминемия ниже 3,1 г% является наиболее частой причиной асцита. В этом можно убедиться при ежедневных наблюдениях больных с циррозом печени, у которых параллельно с подъемом уровня альбумина в плазме до 3—3,3 г% — асцит чаще всего исчезает.

Механические факторы (отек клеток) также могут вызвать снижение уровня альбумина и тем самым способствовать образованию асцита. Эти же механические факторы являются препятствием для оттока крови через синусы к срединным венам. Благодаря увеличению альбумина исчезает отек, восстанавливается нормальное кольчатое кровообращение и ликвидируется асцит.

Таблица I

Результаты биохимических исследований при экспериментальном асците, вызванном сужением над диафрагмой нижней полой вены (68)*

	Общий белок г %	Альбумины г %	Глобулины г %	Na мг %	K мг %
1. Плазма	4,44	1,4	3,04	293,0	23,6
2. Печеночная лимфа через капсулу к печени	3,68	1,04	2,64	284,0	19,8
3. Просачивающаяся жидкость	3,62	1,06	2,56	287,3	22,6
4. Асцитная жидкость	3,11	0,67	2,44	294,5	23,7

* Средние цифры, основанные на 20 экспериментах.

Увеличение антидиуретического гормона. Проблематично, что поврежденная печень не в состоянии в достаточной мере нейтрализовать циркулирующий в организме антидиуретический гормон, что способствует задержке воды и возникновению асцита.

Задержка натрия. При циррозе печени параллельно с возникновением асцита обычно наблюдается задержка натрия в организме и выделение его в небольших количествах (1—5 мг в сутки). Это связано с наличием больших количеств альдостерона, который влияет на увеличение всасываемости натрия в почечных канальцах.

При циррозе печени у человека отмечается увеличение альдостерона в моче и в плазме. В моче количество его увеличивается от 1—6 μ (норма) до 10—15 и даже 80—120 μ в сутки. Излишек альдостерона при циррозе является либо первичным, либо вторичным и связан с недостаточной инактивацией стероидных гормонов в больной печени. Накопление жидкости имеет динамический характер; исследования при помощи изотопа C^{14} показали, что 40—80% жидкости подвергается обмену в течение часа, а белок из жидкости обменивается со скоростью 4% в течение часа, альбумины при этом обмениваются в 3 раза быстрее, чем глобулины (9).

Жидкость постоянно выделяется через капсулу печени в брюшную полость и всасывается париетальным листком брюшины, главным образом тазовым и диафрагмальным.

ПЕЧЕНОЧНАЯ КОМА

Печеночная кома (*encephalopathia portosystemica*) иногда отмечается при циррозе и при других повреждениях печени. Это заболевание характеризует далеко зашедший процесс в печени. Клинически отмечаются характерные неврологические симптомы. Попеременно выступают изменения и в характере больного человека, сначала возбуждение, а затем депрессия, появляются клonus надколенника и стопы, не координированные движения, положительный симптом Бабинского. ЭЭГ характеризуется, как и при других коматозных состояниях, большим вольтажем, а свободные волны (1—3 в минуту) накладываются на мало измененные волны.

Кома может возникнуть в результате постоянно прогрессирующего повреждения печеночных клеток, у больных с поврежденной печенью после хирургических вмешательств, в особенности у больных с циррозом, после анастомоза нижней полой вены с воротной, большого кровотечения различного происхождения, при различных инфекциях, иногда под влиянием производных опиума, барбитуратов и т.п. Поскольку у больных после анастомоза воротной вены с нижней полой веной может появиться кома после приема мясных блюд, постольку симптомы этого типа называются „мясным отравлением“.

Трудно сказать, что вызывает кому и какова ее биохимическая сущность. Можно предполагать, что характерные нервные расстройства появляются в результате вредного действия какого-то соединения, которое у больных с недостаточностью печени по кровеносным путям попадают в мозг. Еще до недавнего времени врачи были убеждены, что таким соединением является аммиак (50, 73). Последний возникает у здорового человека в кишечнике из белка пищи или из внесосудистой крови под влиянием бактериального брожения уреазы и аминоксидазы, затем он переносится в печень через воротную вену (рис. 114). В здоровой печени из аммиака образуется мочевины, которая

выделяется через здоровую почку. При недостаточности печени неизменный аммиак переходит в печеночные вены и в систему кровообращения. При циррозе, в результате существующих вне печени и ее паренхимы соединений между воротной веной и нижней полую веной, аммиак может перейти в общий круг кровообращения, не затрагивая при этом печеночных клеток, которые могут даже в отдельных случаях перерабатывать аммиак на мочевины. Это особенно заметно после хирургического анастомоза воротной вены с нижней полую веной. Нормальный уровень аммиака в периферической крови равен 50—70 γ % и увеличивается при депрессии в 3—4 раза. Предполагается, что аммиак в мозгу действует вредным способом на обмен веществ нервных клеток, прерывая цикл карбоксиловой кислоты или соединяясь с α -оксикеталуровой кислотой. В мозгу умерших больных от печеночной комы не обнаруживают какие-либо характерные изменения; можно констатировать только увеличенное разрастание астроцитов.

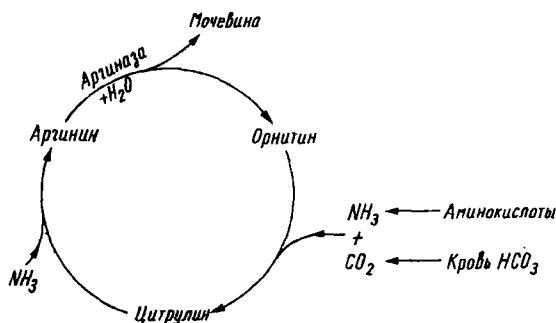


Рис. 114. Мочевинный цикл Кребса

Патологический механизм печеночной комы до сих пор неизвестен, тем более, что больше, чем у 10% этих больных уровень аммиака остается нормальным, а лекарства, связывающие аммиак или антибиотики, угнетающие бактерии, при коме остаются безэффективными. Предполагается, что причиной комы могут быть также другие тела, как кишечные птомаины, продукты неправильного углеводного обмена, производные билирубина, копропорфирин и недостаток серотонина или даже калия (59, 64).

ОСНОВНЫЕ ФУНКЦИИ ПЕЧЕНИ

До сих пор нельзя точно сказать (за исключением отдельных случаев), какие части печени, какие ее клетки, группы и части долек или какие клеточные органы выполняют соответствующие функции.

В виду вышесказанного наши познания этого органа очень ограничены и это заставляет рассматривать печень как не дифференцированный орган, который исполняет в организме следующие функции:

- 1) регулирует метаболизм организма, влияя на накопление, выделение и переработку углеводов, белков и жиров, а также на водный обмен,
- 2) синтезирует белки,
- 3) вырабатывает желчь.



РЕГУЛЯЦИЯ МЕТАБОЛИЗМА

Углеводы. Человек получает углеводы главным образом в трех видах: в виде сахарозы, крахмала и лактозы. Другие виды углеводов он получает в значительно меньших количествах. Человек получает также целлюлозу, которую нельзя осваивать энергетическим путем. В пищеварительном тракте, в нормальных условиях, углеводы превращаются поочередно в ди- и моносахариды, половина которых через капилляры ворсинок тонкого кишечника переходит в воротную вену, а другая половина непосредственно из кишечника в мышцы и другие ткани. Считается, что организм здорового человека может всосать из кишечника в течение одного часа максимально 1 г глюкозы на 1 кг веса (27, 35).

При внезапно возникшей потребности (мышечная работа, подъем температуры тела) в случае полного израсходования печеночного гликогена, моносахариды, которые уже всасались, не откладываются в печени, переходят сразу в мышцы и в другие органы. Глюкоза и фруктоза могут быть использованы для энергетических целей, галактоза должна предварительно переработаться в печени в глюкозу. Из крови воротной вены, в которой уровень сахара после еды поднимается и является более высоким, чем в периферических венах, моносахариды переходят в печень, которая способна: 1) синтезировать гликоген анаболическим путем (*glucogenesis*), 2) превращать печеночный гликоген (катаболически) в необходимую для энергетических целей глюкозу (*glucogenolysis*) и 3) синтезировать гликоген из аминокислот и в небольшом количестве из жиров (*gluconeogenesis*).

В печени гликоген синтезируется прежде всего из моносахаридов, состоящих в 80% из глюкозы, в 10% — фруктозы, в 10% — галактозы. Переход ГЛЮКОЗЫ из крови в клетку и полимеризация ее в гликоген происходит, видимо, в печеночной и мышечной клетках, а инсулин влияет на переход глюкозы через клеточную мембрану. Внутри клетки глюкоза для энергетических целей или для полимеризации в гликоген должна прежде всего подвергнуться превращению в глюкозо-6-фосфорный эфир. Эта реакция заключается в переходе фосфатной группы из АТФ в глюкозу при помощи гексокиназы. Глюкозо-6-фосфорные эфиры, которые не будут превращены в гликоген, подвергаются дальнейшим метаболическим преобразованиям. Это может происходить на основе кислородного и бескислородного обменов. Возникшая пировиноградная кислота может входить в цикл трикарбоксиловой кислоты (33).

При превращении гликогена в пировиноградную кислоту освобождается остаток фосфатов, который присоединяется в клетках к АДФ, создавая АТФ (34). Это соединение является источником клеточной энергии, которая может быть в любую минуту израсходована. Например, в мышечной клетке до возникновения механического движения, в нервной клетке до времени, когда создается разница электрических потенциалов с обеих сторон клеточных оболочек, в железистых клетках до времени выделения воды и растворенных тел, невзирая на существующую разницу в концентрациях.

Пировиноградная кислота может в дальнейшем: 1) при отсутствии кислорода редуцироваться до молочной кислоты, 2) при достаточном притоке кислорода подвергнуться частично окончательному сжиганию на CO_2 и H_2O через цикл трикарбоксиловых кислот (рис. 115), а частично подвергнуться превращению в двууглекислые фрагменты, 3) подвергнуться синтезу до глюкозы и гликогена.

При недостатке кислорода, например, во время большой нагрузки мышечной системы, пировиноградная кислота редуцируется до молочной кислоты. Это уменьшает концентрацию пировиноградной кислоты и через определенное

короткое время дает возможность продолжения бескислородного гликолиза. В этих условиях уровень молочной кислоты в крови может увеличиться с 15 мг% (норма) до 200—500 мг%. Излишек молочной кислоты через кровеносные пути переходит в печень, которая является единственным местом в организме, в котором может происходить повторное превращение ее через так наз. цикл Cori (58) в гликоген.

При полимеризации гликогена часть глюкозы подвергается превращению в пентозу (рибозу), которая входит в состав нуклеотидов и нуклеозидов. Наподобие глюкозы и другие моносахариды — фруктоза и галактоза — подвергаются превращению в гликоген. Быстрее всего гликоген создается из фруктозы, немного медленнее из глюкозы и наиболее медленно из галактозы (10, 30).

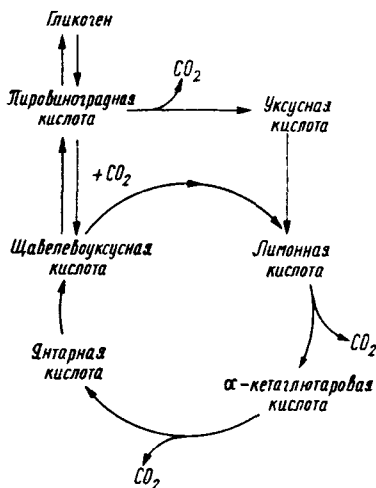


Рис. 115. Цикл трикарбоновых кислот (Krebs-Johnson)

Печень здорового человека содержит около 180 г готового к быстрому употреблению гликогена. Этот запас создается тогда, когда количество полученных углеводов больше, чем энергетические потребности организма. Запас гликогена в печени является не только источником, откуда организм добывает глюкозу для энергетических целей, но — как это видно из клинических наблюдений — является очень важным защитным фактором.

Увеличенный запас гликогена в печени предохраняет ее от различного рода вредных факторов, а в случае повреждения паренхимы облегчает ее восстановление. Особенно легко печень подвергается повреждению тогда, когда не имеет достаточного количества гликогена и находится в состоянии аноксии (в результате непроходимости дыхательных путей, низкого артериального давления, шока или расстройства притока крови к печени).

В печени происходит катаболический обмен печеночной глюкозы, которая в активном состоянии переходит в другие органы. Образование глюкозы из гликогена является обратным процессом гликогенеза. Оба процесса, т.е. гликогенез и гликогенолиз текут почти параллельно, хотя сам процесс мобилизации и обмена глюкозы из гликогеновых запасов печени происходит гораздо медленнее, чем процесс образования гликогена (38). Сахар, который находится в крови, происходит исключительно из печени, которая способна вырабатывать его в количестве 2 г в час (10). Выработка сахара прекращается на определенное время, сразу же после внутривенного введения глюкозы (38).

Печень является единственным местом в организме, где могут в результате метаболических преобразований из других соединений (прежде всего из аминокислот) возникать углеводы. Углеводы могут синтезироваться из белков, прежде всего в случаях, когда имеется недостаток последних в пище. Около 50—65% аминокислот пищи могут быть превращены в глюкозу. Здесь следует указать прежде всего на глицерин, серин, цистеин, аргинин, пролин, гистидин, гидроксипролин, глутаминовую и аспарагиновую кислоты (4, 54). Превращение аминокислот в глюкозу происходит через двууглекислые фрагменты (рис. 116). В нормальных условиях глюконеогенез происходит только в незначительной степени, но усиливается при голодании, послешоковых состояниях, после большой физической нагрузки, при повреждении печени, под влиянием гормона щитовидной железы АСТН и 17-гидроксикетостероидов. Запас углеводов, годных к использованию, составляет у человека около

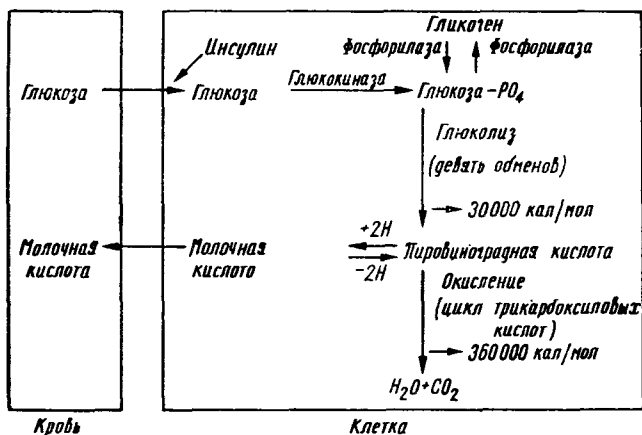


Рис. 116. Внутрипеченочный обмен глюкозы

450—700 г, из этого количества 20 г находится в крови и жидкостях организма, около 250 г в мышцах и органах и 180 г в виде гликогеновых запасов в печени (38). Это количество достаточно для удовлетворения калорийных потребностей организма в течение 13 часов; получая извне новый запас глюкозы, энергетический обмен происходит за счет вновь созданной глюкозы из аминокислот. Нормальная концентрация глюкозы в плазме составляет натощак 90—100 мг% и увеличивается после приема пищи до 120—130 мг%. При различных патологических состояниях уровень глюкозы в плазме может меняться, однако он всегда зависит от функциональной способности печени и от гормонов, регулирующих углеводный обмен в организме, таких как адреналин, инсулин, гликокортикоиды, гормон щитовидной железы.

Запас печеночного гликогена и глюкозы в крови находится в состоянии определенного равновесия, регулируемой уровнем сахара в крови. Если уровень сахара в крови превысит 120 мг%, то тогда отчетливо уменьшится мобилизация глюкозы из печени и увеличится синтез гликогена. Обратное явление наблюдается при уменьшении сахара в крови. Больной с поврежденной печенью теряет способность быстрого создания гликогена и поэтому после приема пищи уровень сахара у него увеличивается почти в два раза и равен 180—200 мг%. Этот же больной после большой физической нагрузки, в период голодания, после операции, находится в состоянии гипогликемии,

так как поврежденная печень не может достаточно быстро и в достаточном количестве мобилизовать глюкозу.

Инсулин снижает уровень сахара в крови. Влияние инсулина на гликогенез и гликогенолиз зависит от количества гликогена в печени. При высоком уровне глюкозы в крови и малом резерве печеночного гликогена инсулин способствует накоплению печеночного гликогена. И, наоборот, при низком уровне глюкозы в крови и большом резерве гликогена в печени, инсулин способствует мобилизации печеночного гликогена. Это кажущееся противоречивое действие инсулина по существу облегчает прохождение глюкозы через клеточные оболочки. Кроме того, инсулин облегчает и ускоряет процесс переработки глюкозы в клетках, по всей вероятности активизируя при этом гексокиназу (3); путем ускорения гликолиза благоприятствует также синтезу гликогена. В больной печени инсулин тормозит гликогенез (53, 55) (рис. 117, 118).

Под влиянием гормона щитовидной железы поднимается уровень сахара в крови. Подъем уровня сахара в крови активизирует фосфорилазу, которая разлагает гликоген на 1-глюкозо-фосфорный эфир и действует наподобие адреналина, мобилизуя гликоген с мышечных и печеночных клеток. В гипо-

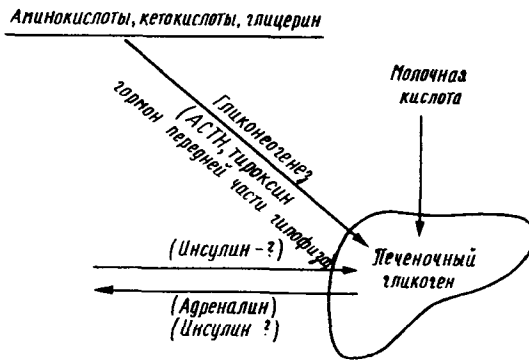


Рис 117. Роль печени в метаболизме углеводов

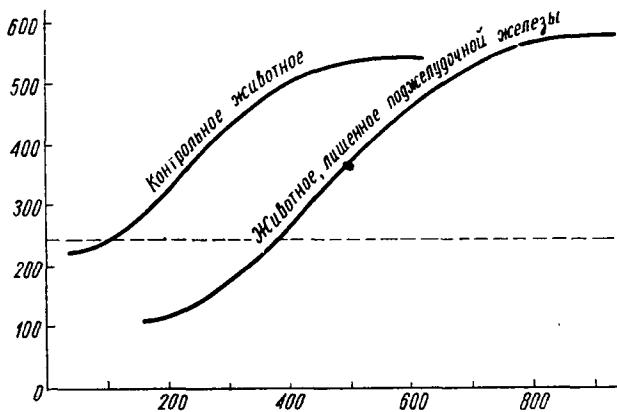


Рис. 118. Влияние инсулина на расход в организме глюкозы. При низком уровне сахара, собака, лишенная поджелудочной железы, расходует треть того, что расходует нормальная собака. При высоком уровне сахара собака без поджелудочной железы расходует столько же глюкозы, сколько контрольная собака (Gupton)

физе кроме АСТН и тиреотропного гормона находится еще в передней доли до сих пор еще недостаточно отделенное от гормона роста, соединение, которое увеличивает уровень сахара у животных, лишенных поджелудочной железы, гипофиза или обеих желез одновременно или, наконец, лишенных поджелудочной железы и надпочечников (3). Этот гормон, по всей вероятности, тормозит активизацию инсулина, уменьшает расход тканями глюкозы и возбуждает процесс гликогеногенеза. Если в течение длительного времени вводить животным гормон роста вместе с вышеупомянутым соединением, то это вызывает сначала раздражение, а затем полное израсходование β -клеток островков Langerhans. Повреждение дна IV желудочка вызывает переходящую гипергликемию и гликозурию; предупредить последние можно путем перевязки чревного нерва.

Несмотря на то, что печень играет столь важную роль в обмене углеводов, очень мало звеньев этого обмена зависит от него в такой степени, чтобы на основании каких-либо неправильностей можно было бы сделать выводы о расстройствах самой печени. Примером только что сказанного является так наз. кривая толерантности сахара, которая не может отражать состояние печени, так как уровень сахара зависит не только от гликогена, но также и от гормональных и нервных расстройств, реакции крови и т.п.

Полное удаление печени у животных вызывает резкое снижение сахара в крови. Однако в клинике при исключительно тяжелых поражениях печени, гликогеноз, гликогенолиз и гликогеногенез являются достаточными для поддержки относительно нормального уровня сахара. Если, однако, рядом с повреждением печени нарушаются и другие регулирующие системы (у больных с циррозом печени и диабетом), выявляются расстройства со стороны гликогеноза и гликогенолиза. Примером этого может служить трудная для лечения гипогликемия, которая может появиться у больного с циррозом и диабетом до введения инсулина. В результате существующих в поврежденной печени расстройств гликогеноза и гликогенолиза может возникнуть тяжелая гипогликемия. Нарушение гликогеноза можно наблюдать у больных с гепатитом или циррозом. У этих больных отмечается после введения адреналина или гликогена только незначительный подъем уровня сахара. Исходя из этого введение больным с поврежденной печенью АСТН или кортизона вызывает натошак заметный подъем уровня сахара, так как это является причиной значительно большего и более быстрого гликогеногенеза, чем гликогеноза.

При далеко зашедших патологических процессах в печени иногда наблюдается подъем пировиноградной кислоты (до 1,5—3 мг% при средней норме 1 мг%). Это происходит благодаря недостаточному количеству фосфоризирующего коэнзима, необходимого для дальнейшего его обмена в цикле Krebs (см. рис. 114).

Жиры. Роль печени в обмене нейтральных жиров, фосфолипидов и холестерина заключается в том, что 1) от выделяемой печенью желчи зависит всасывание в кишечнике жиров, 2) печень создает и накапливает в своей паренхиме разного рода липоиды, 3) продуцирует и регулирует выделение в кровь липоидов плазмы, 4) влияет на размещение жиров в организме путем мобилизации тканевых запасов или наоборот размещает эти запасы в различных местах организма, 5) является единственным местом, где возникают при сжигании жиров для энергетических целей кетоновые тела, тогда как по различным причинам (диабет, голод) углеводы не могут быть для этой цели использованы.

Человек получает в пище главным образом простые нейтральные жиры и только небольшие количества сложных жиров — фосфолипидов, холесте-

рола и холестероловых эфиров. Сложные жиры могут всасываться сразу из пищеварительного тракта в кровь, простые жиры при помощи желчи осваиваются в 95% через липазу поджелудочной железы и через кишечник, и только в незначительной степени в желудке. Желчь действует на жиры в зависимости от растворимых в воде натриевых солей, желчных кислот и разведенного в жиру стеринного ядра. В кишечнике желчь соприкасается с жиром и благодаря растворимости в воде иона натрия, с одной стороны, и растворимости в жиру стеринного ядра желчи с другой, происходит столь заметное уменьшение поверхностного напряжения большой жировой молекулы. При движениях кишечника эта молекула распадается на более мелкие фрагменты с увеличенной общей поверхностью (рис. 119).

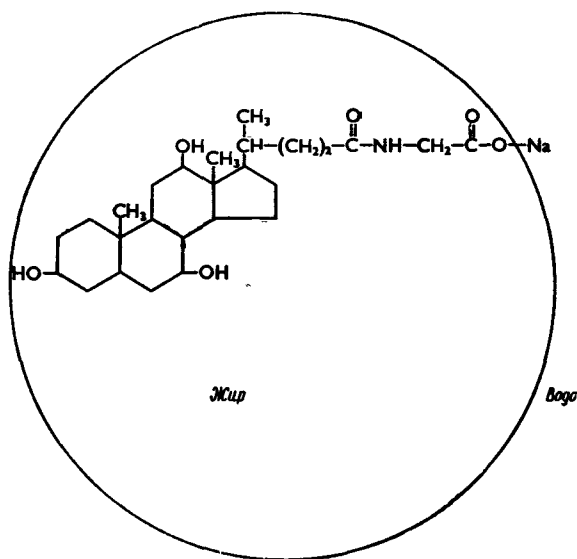


Рис. 119. Уменьшение поверхностного напряжения, вызванное желчными солями (Guyton)

Предполагается, что в кишечнике 50% нейтральных жиров резорбируется (в виде полностью гидролизованых на жировые кислоты и глицерин), а 50% в виде негидролизованых жиров. Чем больший процент жиров подвергается в кишечнике гидролизу, тем лучше и быстрее происходит процесс их всасывания. Последний нарушается, если имеется недостаток желчи и имеется недостаточное количество липазы (повреждение поджелудочной железы). При недостатке желчи количество непереваренного жира в кале (*steatorrhoea*) увеличивается с 10 (норма) до 50% всех жиров, находящихся в пище. При механической желтухе количество непереваренного жира пропорционально степени желтухи; при паренхиматозной желтухе, протекающей без непроходимости желчных путей (например, при циррозе) количество жиров в кале остается в пределах нормы. Это происходит потому, что цирротическая печень чаще всего вырабатывает достаточное количество желчных кислот для переваривания жиров.

Из кишечника непосредственно в печень через воротную вену проходит только незначительное количество незатерифицированных жиров с короткими угольными цепочками (не длинее, чем 12). Остающееся большое количество жира в виде одно-, дву-, триглицеридов, фосфолипидов, а также холестерина и холестеринных эфиров из кишечника всасываются через лимфати-

ческие пути, переходят затем в венозную систему и через периферические артерии, а также печеночную артерию попадают или в печень или присоединяются к запасам жировой ткани (подкожная ткань, брыжейка кишечника, внебрюшинное пространство). В лимфе жир находится в виде так наз. лимфомикронов, т.е. маленьких одномикроновых клеток, которые благодаря соединению с белком имеют на своей поверхности отрицательный заряд, не допускающий концентрацию лимфомикронов в более крупные соединения.

В нормальных условиях в сыворотке крови находится 3,1 мEq/л жирных кислот. После приема жирной пищи уровень жиров в сыворотке поднимается, достигая наивысших показателей спустя 2—4 часа; через 8—10 часов уровень жирных кислот возвращается к норме. Соотношение жира, накапливаемого в печени, к тому количеству его, которое откладывается в виде запасов, зависит от различных факторов, среди которых многие до сих пор остаются неизвестными. Обычно 60% жира, попадающего в печень, израсходуется в ней (сжигается), остальная часть в виде нейтрального жира переходит в ткани. Кроме того известно, что между печенью и тканевыми запасами происходит постоянный обмен жиров и, если этот обмен нарушается, то это вызывает чрезмерное накопление жира в печени или происходит общее расстройство жирового обмена.

Накопление жира в печени наблюдается при: 1) употреблении в пищу большого количества жира, 2) мобилизации жира в печени, собираемого из тканевых запасов, 3) непосредственном обмене в печени принятых в пищу углеводов и белков на жир, 4) синтезе жира из углеводов через двууглекислые фрагменты.

В печени насыщенные и ненасыщенные жировые кислоты, возникшие в результате гидролиза абсорбированных нейтральных жиров или непосредственно поглощенные из пищеварительного тракта, могут 1) подвергнуться обратному обмену на нейтральные жиры, которые откладываются в периферических тканях, 2) войти через двууглекислые фрагменты в метаболические группы, 3) подвергнуться окислению до кетокислот, 4) соединяясь с холестерином, образовать холестериновые эфиры, 5) соединяясь с глицерином, фосфорной кислотой и аминокислотами, образовать фосфолипиды, например, лецитин. Подкожный жир переходит в печень, когда его количество принятое с пищей, недостаточно или когда организм израсходовал свои углеводные запасы. В этих условиях организм поглощает энергию из сожженных жиров. В общем запасы жиров являются очень большими и даже у человека с нормальной жировой подкладкой его хватило бы на 3—7 недель для того, чтобы удовлетворить все калорические потребности организма.

Мобилизация и переход жира из подкожной клетчатки или других тканей регулирует АСТН (1) и другие до сих пор недифференцированные гормоны передней части гипофиза (53, 55, 61). Активизация АСТН для перехода жира в печень чаще всего происходит в результате: 1) мышечной нагрузки, 2) при голодании, 3) воздействия холода, 4) при активной деятельности организма. Окисление жиров печени происходит в результате поочередного превращения двух углеводов с длинными парными цепочками жирных кислот вплоть до уксусной кислоты. Ацетиловая группа уксусной кислоты переходит к коэнзиму А, образуя ацетилокoenзим А или так наз. активный ацетат. Этот последний при нормальных условиях в печени и в тканях входит в цикл лимонной кислоты Кребса (см. рис. 115) и сжигается до двууглекислоты и воды. Одновременно с ацетилокoenзимами А возникают „кетонные тела“ — ацетоуксусная кислота, бетагидроксимасляная кислота и ацетон. В нормальных условиях 20—30 г кетонных тел, которые синтезируются в печени в течение суток, быстро переносятся в ткани (в особенности в мышцы), где сжигаются до двууглекисло-

ты и воды, будучи, как видно из изложенного, источником энергии для организма. Однако, если продукция кетоновых тел, вырабатываемых печенью, очень велика (иногда она увеличивается до 200—300 г), способность поглощения кетоновых тел исчерпывается и концентрация их в крови (в норме составляет 1 мЕд/л) может резко увеличиться, вызывая метаболический ацидоз.

Увеличенный уровень кетоновых тел в крови является результатом усиленной их продукции в печени. Это происходит:

- 1) когда пища содержит больше, чем 4 г жира на каждый г углевода,
- 2) когда организм израсходовал свои запасы, а энергетические потребности должны пополняться из жиров (например, голодовка, септические состояния),
- 3) когда обмен веществ происходит так быстро, что организм не в состоянии удовлетворять энергетические потребности путем сжигания углеводов (например, базедова болезнь),
- 4) при диабете,
- 5) при болезни Глузинского-Симмондса,
- 6) при тяжелом обезвоживании.

Фосфатиды. 90% всех фосфатидов синтезируются в печени. К наиболее важным фосфатидам в человеческом организме следует отнести цефалин, который является составной частью тромбопластина, сфингомизлин, находящийся в нервной ткани, и лецитин, который является весьма существенным элементом клеточных оболочек.

В нормальных условиях фосфатиды подвергаются полному распаду и не удаляются из организма. Предполагается, что процесс распада происходит в печени и там же осуществляется их реконструкция в количестве около 5% в 1 час. Подвоз холина, цистина и тироксина (38) благоприятствует образованию в печени фосфатидов; реконструкция последних тормозится при введении в организм холестерина (38). Фосфатиды циркулируют в крови в виде сложных соединений с белками (липопротеины). Нормальный уровень фосфатидов составляет 8—12 мг%. Этот уровень отражает процесс синтеза фосфатидов в печени и зависит от нормальной функциональной деятельности желчных протоков (54). При механической желтухе после дачи АСТН и кортизонов уровень фосфатидов в крови поднимается, а под влиянием повреждения печеночной паренхимы и после адреналэктомии (38), биотина и витамина В₁ уменьшается.

Холестерин в свободном виде встречается в человеческом организме только в крови, мозгу и в желчных камнях; в других местах он встречается в виде эфиров, соединенных с жирowymi кислотами (обычно ненасыщенными). Экзогенный холестерин всасывается непосредственно в пищеварительном тракте; эндогенный холестерин синтезируется почти во всех клетках организма однако главным образом в печени, коре надпочечников, половых железах и в интима артерий. На основании проведенных исследований (54) можно сделать вывод, что стероловое ядро холестерина, как и его боковая цепочка, создаются из элементов уксусной кислоты (по всей вероятности при взаимодействии коэнзима). Холестерин является исходным образованием следующих важных для организма соединений:

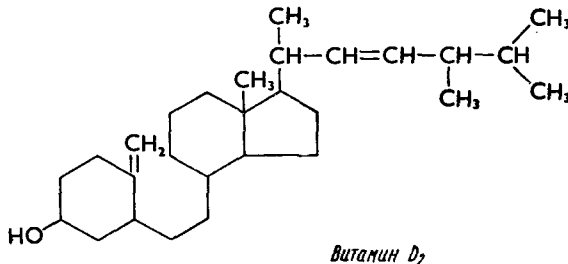
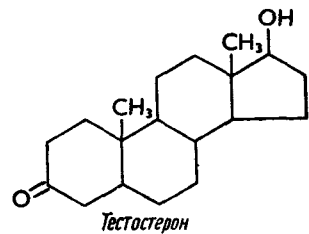
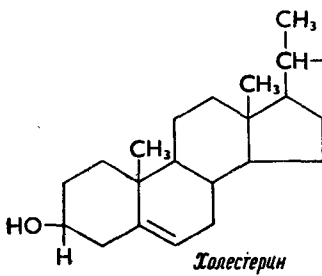
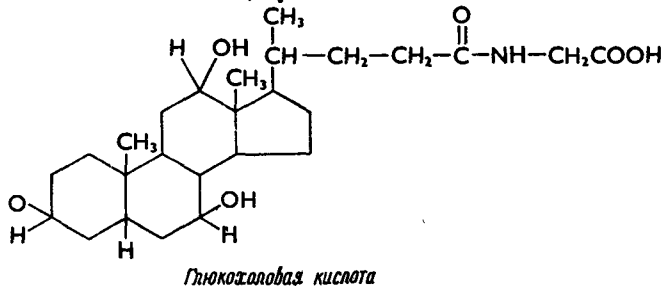
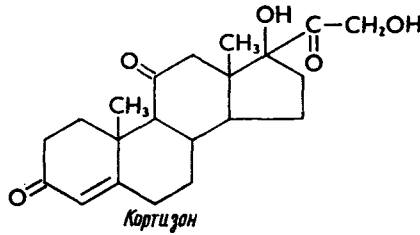
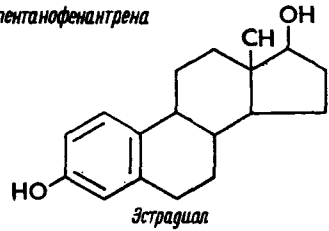
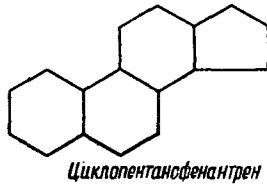
- 1) гормонов надпочечников,
- 2) женских и мужских половых гормонов,
- 3) холевой кислоты.

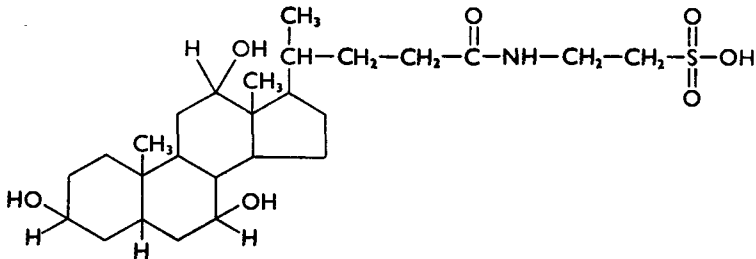
Человеческая желчь содержит 40—160 мг% холестерина, который подвергается обратному всасыванию из пищеварительного тракта и только незначительное его количество удаляется с калом. Холестерин не растворяется

в воде и благодаря этому охраняет организм от всасывания через кожу отравляющих веществ, растворимых в воде. Холестерин предохраняет организм также и от испарения через кожу воды. Без холестерина испарение воды составляло бы не 300—400 мл, а 15—20 л в день.

В нормальных условиях количество холестерина в крови колеблется в гра-

Производные циклопентанофенантрена





ницах 130—250 мг%, причем 70% его находится в виде эфиров, а 30% в виде свободного холестерина. Печень имеет определенное влияние на уровень холестерина в крови. Доказательством только что изложенного является: 1) низкий уровень холестерина при поврежденной печени, 2) увеличение холестерина в крови при уменьшенном выделении его в желчь, 3) зависимость от состояния печени отношения холестериновых эфиров к свободному холестерину в крови. При повреждении паренхимы печени уменьшается количество этерифицированного холестерина. У тучных людей поднимается уровень холестерина. Уровень холестерина поднимается и в последние месяцы беременности, при нефрите, недостаточности щитовидной железы; пониженный уровень холестерина наблюдается при кахексии, плохом питании и при гиперфункции щитовидной железы. Если процент эфиров ниже 50%, то это следует рассматривать как проявление патологического процесса.

Изменения в содержании холестерина в крови, желчи, а также соотношения эфиров к количеству свободного холестерина в крови могут являться отражением функции печени. При механической желтухе, в результате усиленной продукции холестерина и нарушения выделения его в желчь, увеличивается в крови уровень холестерина и фосфатидов. Следует отметить, что увеличение этого уровня не является вполне пропорциональным к степени и времени продолжительности непроходимости желчных путей. При повреждении печеночной паренхимы снижается уровень холестерина, соотношение эфиров к свободному холестерину остается близким к норме. При одновременном повреждении паренхимы печени и механической непроходимости желчных проходов уровень холестерина обычно является высоким, а уровень эфиров его снижен до 30%.

Жировой обмен и роль, которую при этом играет печень, до сих пор не совсем ясны. Например, в некоторых случаях первичного цирроза печени с желтухой и нарушенным выделением жиров уровень холестерина достигает 1000 мг% и отложения холестерина накапливаются в коже в виде желтых пятен (*xanthelasma*). Строение печени у этих больных ничем не отличается от строения печени больных, у которых отсутствует *xanthelasma*. До сих пор неизвестна причина и механизм возникновения изменений при врожденных заболеваниях Niemann-Pick и Gaucher. При болезни Niemann-Pick холестерин и фосфатиды, в особенности сфингозин, накапливаются главным образом в USS печени и селезенки, вызывая гепатоспленомегалию. При болезни Gaucher цереброзид керозина по всей вероятности накапливается в ретикуло-эндотелиальной системе печени и селезенки.

СИНТЕЗ БЕЛКОВ

Из пищеварительного тракта 95% белков гидролизированных до аминокислот попадает через воротную вену в печень, после чего: 1) часть из них постоянно циркулирует в плазме, 2) часть переходит в клетки организма,

3) небольшая часть откладывается, и из нее создаются белки плазмы, 4) часть подвергается дезаминации и трансаминации. Часть аминокислот постоянно циркулирует в плазме в количестве 5—8 мг% (1—3 мEq/l) в перерасчете на азот. После употребления больших доз белка увеличивается уровень аминокислот в крови, но спустя 30—60 минут возвращается к норме.

При тяжелом повреждении печени уровень аминокислот в крови может быть очень высоким.

Часть аминокислот, которая находится в крови, попадает во все клетки организма и здесь синтезируется до пептидов, протеаз и белков. Синтез собственного белка в клетках всего организма (в том числе и в печени) зависит от клеточных генов, находящихся в хроматине. Этот синтез подчиняется законам аутокатализа и зависит от соотношения в клетке оксирибонуклеиновых и рибонуклеиновых кислот. До сих пор неизвестен механизм этих изменений; известно только, что самый большой приток аминокислот и самый высокий синтез нового белка происходят в растущей клетке. В большой мере синтез нового белка зависит от уровня аминокислот в крови. После внутривенного введения большого количества раствора аминокислот в течение 30 минут около 75% его может превратиться в тканевой белок (38). Мужские половые гормоны ускоряют синтез нового белка (в особенности ускоряют создание в скелетных мышцах миозина), и они же тормозят расход белка для энергетических целей (голод, увеличенный метаболизм при лихорадке или тиреотоксикозе, посттравматические состояния). Как только количество циркулирующих в крови аминокислот превосходит уровень 5—8 мг%, излишек их откладывается в печени, которая в исключительных случаях может накапливать такие большие количества аминокислот, что концентрация их в печени становится в 20—30 раз больше, чем в плазме. В связи с вышеизложенным, уменьшение количества аминокислот в крови компенсируется за счет запасов, имеющих в печени, наподобие того, как это происходит с углеводами. Определенная часть аминокислот остается в печени и является материалом, из которого печень создает белки плазмы. Считается, что 100 г влажной массы печени содержит 17 г белка, строение и состав которого идентичны белкам плазмы (54). В настоящее время полагают, что из белка, находящегося в плазме, создается в печени: 1) 100% альбумина (вместе с протромбином, факторами V и VII), 2) 100% фибриногена, 3) 80% всего количества глобулина, т.е. все количество α_1 - α_2 - и β -глобулина и та часть γ -глобулина, которые возникают в клетках ретикуло-эндотелиальной системы печени.

Уровень альбумина отчетливо уменьшается при экспериментальном повреждении печеночной паренхимы. Это постоянное явление, наблюдаемое тоже при далеко зашедшем циррозе, при котором иногда снижается уровень альбумина, несмотря на то, что организм интенсивно питается белком и что азотный баланс является положительным. Снижение уровня альбумина чаще всего сопровождается увеличением глобулинов, которые создаются также вне печени в клетках ретикуло-эндотелиальной системы, лимфоцитах и плазматических клетках организма. Белки печени живут столько же, сколько белки плазмы: у крыс 7 дней для белков плазмы и печени, у человека 10 дней для этих же белков*. Белки плазмы подвергаются постоянному обмену с печеночным белком. Количество их меняется в зависимости от потребности и состояния печеночной паренхимы. В общем принято, что нормально 10% циркулирующего в крови белка ежедневно меняется с печенью, в том числе 7% циркулирующего альбумина и гораздо больше израсходованного через

* Для сравнения: жизненный период мышечного белка у крысы составляет 17 дней, человека — 158 дней (61).

ткани глобулина (54). В случае необходимости печень может увеличить количество создаваемого белка. В печени создается также ферритин. Активная форма этого соединения является эквивалентом вазодепрессина, избышек которого вызывает необратимый шок (62, 74).

Аминокислоты могут быть израсходованы для энергетических целей только после дезаминации, которая происходит в печени. В этом процессе, сущность которого сводится к окислению аминокислот, создается аммиак и кетокислота. Освобожденный аммиак остается в печени и синтезируется в мочевины. Этот синтез происходит благодаря специальному циклу обмена, так наз. циклу цитрумиловой кислоты (так наз. цикл Krebs-Hensleit) (см. рис. 114). Благодаря этому очень токсичный для человека аммиак удерживается в жидкостях организма на очень низком уровне (40—70 гамма %). При циррозе, когда кровь из кишечника, минуя печень, проходит через анастомоз системы воротной вены с полую вену, аммиак может попасть в кровь, вызывая иногда мозговые симптомы и печеночную кому (см. выше).

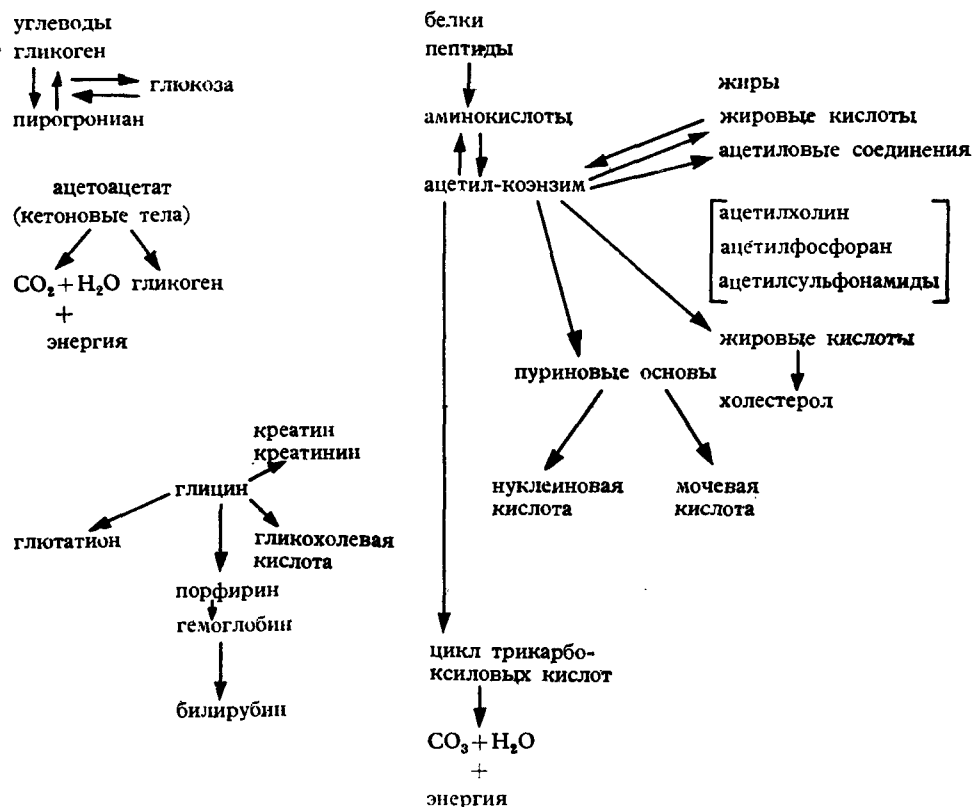
Синтезируемая в печени мочевины удаляется через здоровые почки и уровень ее в крови не превышает 20—40 мг%. Однако, если при здоровых почках этот уровень увеличивается, то это служит показателем сжигания белка в печени для энергетических целей. Часть белка и аминокислот, находящихся в печени, подвергаются дальнейшим метаболическим преобразованиям. Во время голода организм черпает энергию из углеводов и только, когда последние истощаются, источником энергии становятся жиры и белки. Запасов углеводов хватает на 13 часов. Сжигание белка для энергетических целей происходит в печени. Органический белок находится в постоянном движении, подвергается часто значительным перемещениям, которые в большинстве случаев зависят от находящегося в каждой клетке катепсина. Последний, наподобие трипсину и пепсину, перерабатывает часть белка, находящегося во всех клетках организма. Такого рода процесс самопереваривания происходит постоянно и в результате в клетках организма создаются аминокислоты. Часть последних может вновь синтезироваться внутри клеток на новые белки, а часть переходит в кровь. Равновесие между тканевым белком и циркулирующим в крови белком наступает тогда, когда быстрота распада белка внутри клетки равна его синтезу. Это равновесие зависит также от уровня аминокислот во внеклеточной жидкости. На этом же основании удерживается равновесие между белком печеночных клеток и плазмой, в результате чего печеночная клетка находится в состоянии равновесия с одной стороны с уровнем аминокислот внеклеточной жидкости, а с другой стороны с уровнем белка плазмы. Таким образом, при помощи печеночных клеток все клетки организма косвенно влияют на уровень белка в плазме.

В свете вышеизложенного понятным становится термин „запасный белок“ или „запасы тканевого белка“, который не характеризует какой-нибудь определенный химический тип белка, а дает общее понятие о происходящем в организме постоянном обмене всякого рода белка на аминокислоты и наоборот, обмена аминокислот на внутриклеточные белки. Благодаря такому механизму, белки всего организма или определенной части последнего могут подвергаться быстрому гидролизу на аминокислоты и, переходя в кровь, могут быть израсходованы через другие клетки для синтеза их в белки. В этом направлении особенно важна роль печени, в которой, как отмечалось выше, в течение нескольких часов распавшийся до аминокислот печеночный белок может быть перемещен в другие клетки.

Раньше предполагалось (21), что существует постоянное соотношение между запасным белком в печени и циркулирующим белком в крови. Elman дал даже цифровое выражение этому и утверждал, что количество запасного

альбумина в печени в отношении к циркулирующему в крови является постоянной величиной и равно $1 \cdot 26$. В настоящее время в свете зависимости, существующей между тканевыми белками, белками плазмы и освобожденными аминокислотами, следует отбросить это предположение, принимая, однако, что при нормальной печени и нормальной внутриклеточной ферментации общее количество белка в организме будет в 30—35 раз больше, чем количество белка в плазме (27). Так наз. уровень белка в крови, который в нормальных условиях равен 7 г на 100 мл, означает в действительности половину циркулирующего белка, ибо почти такое же количество белка находится в лимфе печени, легких и пищеварительном тракте (38).

Метаболический фонд (запас) печени



Дифференциация метаболизма белков, углеводов и жиров в печени является искусственной и может иметь только дидактическое значение, ибо на самом деле обмен этих соединений очень связан между собой. В целом этот процесс обозначается термином „метаболического запаса“ (фонда), подразумевая здесь способность взаимного создания белков, жиров и углеводов.

Такого рода реакции, которые происходят только в печени, возможны благодаря распаду белков, жиров и углеводов до коротких углеводных соединений, из которых могут возникать аминокислоты (54), жирные кислоты с короткими цепочками и пировиноградная кислота (54), а эти элементы, в свою очередь, могут оказаться началом вновь синтезированных белков, жиров и углеводов (рис. 120, 121)

В этих условиях углеводы практически могут создаваться главным образом из аминокислот и только в виде исключения и небольших количествах из жиров. Короткие двууглекислые соединения, являющиеся существенным звеном в цепи взаимных обменов, происходящих в метаболическом фонде (запасе), выступают всегда вместе с катализатором такого рода реакции, коэнзимом А.

Необходимую энергию для этого рода обмена печень получает главным образом: 1) из системы АТФ-АДФ и 2) из процесса сжигания и изменений, происходящих в цикле трикарбоксиловой кислоты (Кrebs).

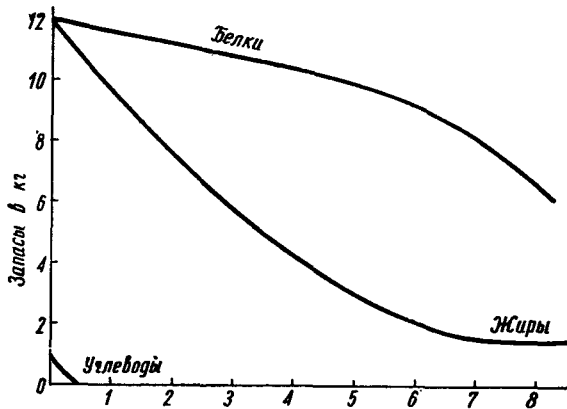


Рис. 120. Влияние голода на запасы белков, жиров и углеводов (Guyton)

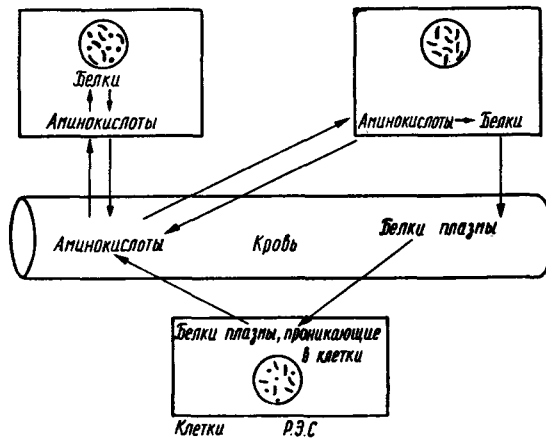


Рис. 121. Стабильное равновесие между тканевыми белками, белками плазмы и аминокислотами внеклеточной жидкости (Guyton)

ВЫРАБОТКА ЖЕЛЧИ

Считается, что человек в течение суток выделяет 300—700 мл желчи. Эти данные составлены на основании количества желчи, собираемой из желчных путей у больных. Может быть на самом деле количество выделяемой желчи больше и составляет наподобие мочи 700—1500 мл в сутки (49).

Желчь, вырабатываемая в печеночных клетках, частично отражает их функцию. Желчь является прежде всего секретом, способствующим нормальной переработке в кишечнике продуктов питания, в меньшей мере экскретом, в которой находятся некоторые шлаки. Удельный вес человеческой желчи составляет 1008—1015, рН зависит от диеты: значительно снижено после приема мясных блюд и более высока после овощных блюд. рН в печеночной желчи колеблется в пределах 5,7—8,6, в пузырной желчи 5—5,0—6,0. Состав желчи неодинаковый в печеночной желчи и в пузырной (табл. II).

Таблица II

Состав желчи

Элементы	Печеночная желчь (в %)	Пузырная желчь (в %)
Вода	97,48	83,98
Соли желчных кислот	0,93	8,7
Электролиты (те же, что и во внеклеточной жидкости)	0,83	1,2
Слизь и пигменты	0,53	4,44
Жировые кислоты	0,12	0,85
Холестерин	0,06	0,87
Лецитины	0,22	0,14

Из 3% постоянных частей, которые находятся в человеческой желчи, около половины составляют соли желчных кислот. В желчи находятся также экзогенные тела, пигменты соединения йода, ртути, мышьяка и такие лекарства, как производные салициловой кислоты, антибиотики, сульфаниламиды. Особенно важным для рентгенодиагностики является выделение в желчь соединений органического йода. Желчевыделение усиливается в результате усиливающегося кровотока через печень. Это происходит под влиянием богатой белками диеты (печень животных), при наличии большого количества секретина, желудочного сока, производных салициловой кислоты, цинхофена и гистамина. Желчные кислоты усиливают выделение постоянных частей, главным образом холестерина и пигментов. Однако в практике для возбуждения секреторной деятельности печеночных клеток применяются главным образом синтетические натриевые соли ненасыщенных желчных кислот (например, натриевый дегидрохолан), которые являются менее токсическими и усиливают образование разбавленной желчи, содержащей значительно меньше постоянных частей (*hydrocholeritica*). Перевязка воротной вены, раздражение симпатических нервов и боли в животе тормозят процесс образования желчи. Блуждающий нерв может тормозить и возбуждать желчевыделение. До сих пор нет достаточных данных, которые бы подтверждали, что эмоциональные факторы могут у людей играть какую-то роль при желчевыделении.

Нормальное выделение желчи происходит постоянно под давлением около 300—370 мм Н₂О; ночью желчевыделение уменьшается. Неизвестно, как происходит желчевыделение в патологических условиях. Судя по скудным клиническим наблюдениям, следовало бы ожидать, что желчь, выделяемая у человека, больного печеночной паренхимой, является более светлой и содержит меньше пигмента и холестерина. При механической желтухе после удаления камня из желчных путей желчевыделение может быть полностью приостановлено на 12—18 часов после операции, а затем в течение последующих 3—5 дней будет резко уменьшенным.

Некоторые хирурги (37) видели, как после длительного и полного застоя желчи, как только исчезает непроходимость общего желчного протока, на-

чинает выделяться белая опалесцирующая или молочная жидкость, так наз. белая желчь. Последняя является секретом желез слизистой оболочки внутрипеченочных желчных путей, которая в физиологических условиях является составной частью желчи. Появление такого рода секрета доказывает, что он создается тогда, когда имеющееся в печеночных путях высокое давление тормозит желчевыделение через клетки. После удаления препятствия „белая желчь“ спустя 24 часа принимает желтую окраску.

Находящиеся в желчи желчные кислоты вырабатываются печеночными клетками. Это производные холеиновой кислоты, которые вырабатываются печенью из холестерина: $\frac{2}{3}$ желчных кислот находятся в связи с глицерином и образуют гликохолевую кислоту, а $\frac{1}{3}$ содержит серу аминокислоты цистеина-таурина и образует таурихолевую кислоту. Желчные кислоты в своей структуре имеют циклопентанофенантроновую кислоту и поэтому структура их очень схожа с холестерином, стероидными гормонами, витамином D, наперстянкой и канцерогенами, производными двубензантрацена.

90% желчных кислот, которые выделяются вместе с желчью в кишечник, подвергаются обратному всасанию в печень, а остальные 10% вновь создаются в печени. Значение желчных кислот в желчи сводится к следующему: 1) облегчается эмульгирование и всасывание жиров в тонком кишечнике, 2) облегчается всасывание из тонкого кишечника плохо растворимых в воде жирных кислот и витаминов A, D, K, E, 3) активизируются ферменты поджелудочной железы и кишечника, переваривающие белки и жиры, 4) облегчается всасывание из кишечника железа и натрия, 5) усиливается перистальтика кишечника, 6) бактериостатическое влияние на кишечную и желчную флору.

Полный желчный свищ и полная непроходимость желчных путей вызывают ряд расстройств, которые связаны с недостаточностью желчных кислот в кишечнике: 1) кал содержит много жира, 2) снижение протромбина и тенденция к кровотечениям, которые связаны с недостаточностью в печени витамина K, 3) остеопороз костей, вызванный тем, что кальций из пищевого тракта вместо того, чтобы всосаться, создается с непоглощенными желчными кислотами нерастворимые кальциевые мыла, 4) истощение.

При механической непроходимости желчных путей и повреждении печеночной паренхимы увеличивается в крови концентрация жирных кислот, что клинически проявляется в виде характерного кожного зуда. Одновременно в моче появляются соли желчных кислот.

В настоящее время у больных, у которых подозревается повреждение печеночной паренхимы, и у больных с желтухой, не исследуется уровень желчных кислот в крови. Это делается не потому, что количественное исследование желчных кислот в крови представляет определенные трудности, а потому, что по мере прогрессирования деструктивного процесса в печени уменьшается выработка желчных кислот. В равной мере при механических, как и при паренхиматозных желтухах, после удаления препятствия или улучшения функциональной деятельности паренхимы, вновь созданные желчные кислоты появляются в желчи поздно, только на 7—10 день от начала обратного поглощения желчи.

Поскольку при желтухах желчные кислоты не переходят в кишечник также как и желчные пигменты, многие симптомы, которые зависят от недостатка в пищеварительном тракте желчных кислот, ошибочно рассматриваются как результат самой желтухи.

Желчные пигменты. В течение суток печень выделяет в желчь 0,5—2,1 г желчного пигмента — билирубина. Этот пигмент создается при распаде гемоглобина и возможно миоглобина (58) в соотношении 35 мг билирубина

из 1 г гемоглобина. 80—90% билирубина создается в клетках ретикуло-эндотелиальной системы из освобождающегося гемоглобина зрелых эритроцитов, обычно 100—120 дневных; оставшиеся 10—20% билирубина синтезируется в костном мозгу из собственного гемоглобина. Освободившийся из эритроцитов гемоглобин подвергается превращениям, которые начинаются с разрыва четырехпептидной цепочки в местах связи с элементами металла этого соединения. Создается прямая цепь; соединение получает название вердоглобин, из которого при окислении отделяется глобин и железо, а затем превращается в зеленоватый биливердин. Это соединение в свою очередь редуцируется, превращается в билирубин (свободный билирубин), называемый иначе гемобилирубин, билирубин В, билирубин II или посредственный билирубин. Последнее название, наиболее часто употребляемое, обозначает, что это соединение дает диазореакцию ван ден Берга только тогда, когда к сыворотке прибавить алкоголь. Посредственный билирубин не растворяется в воде, не переходит в мочу и не связан с каким-либо соединением, кроме альбумина, который играет роль переносчика растворенного билирубина в плазме. Циркулирующий в крови посредственный билирубин переходит в печени в клетки Browicz-Kupffer и печеночные, а затем выделяется в желчные каналы. Переход билирубина через паренхиму печени вызывает его дальнейшую химическую перестройку, которая приводит к тому, что билирубин дает прямую реакцию ван ден Берга, начинает растворяться в воде, а если концентрация в крови окажется достаточно большой, переходит в мочу. Этот непосредственный вид билирубина называется также холембилирубином, билирубином А, билирубином I. Непосредственный билирубин по желчным путям переходит в кишечник, где под влиянием бактерий (*B. coli* и бактерии из группы *Bac. verucossus*) подвергается дальнейшему распаду, главным образом на мезобилирубиноген и стеркобилиноген, которые получили общее название уробилиногена. Последний может в дальнейшем окисляться до уробилина. Продукты распада уробилина создают характерный коричневый пигмент каловых масс. $\frac{1}{3}$ кишечного уробилиногена подвергается обратному всасыванию из кишечника в печень, где происходит его превращение в билирубин, который вновь выделяется с желчью, а оставшиеся 50—250 мг в сутки выделяются с калом. Часть билирубина в кишечнике может подвергнуться окислению до биливердина, который иногда создает зеленоватую окраску кала (при поносах); биливердин может также создаваться после приема антибиотиков, которые уничтожают кишечные бактерии. Мочевые пигменты создаются из стеркобилиногена, который всасывается из кишечника.

Количество выделяемого с мочой уробилиногена зависит от: 1) количества билирубина, который переходит с желчью в кишечник, 2) от быстроты и правильности обмена в кишечнике билирубина на уробилиноген (этот процесс проходит медленнее, когда активность бактерий затормаживается антибиотиками, 3) от количества уробилиногена, который всасывается из кишечника (зависит от слизистой оболочки кишечника), 4) от количества уробилиногена, который, будучи всосанным из кишечника, остается в печени (поврежденная печень пропускает в мочу больше уробилиногена, чем больная). Отсюда следует, что пробы, которые определяют количество уробилиногена в моче, являются весьма сомнительными. Достижениями последних лет является возможность более тщательных химических исследований билирубина. Из этих исследований следует, что обмен прямого билирубина на непрямой заключается в том, что к последнему присоединяются 2 частицы глюкуроанина, который создается при помощи глюкуроновой трансферазы из уридинодифосфоглюкуроновой кислоты. Благодаря этому, прямой билирубин начинает растворяться в воде, может перейти в почки и дает непосредственную реакцию

ван ден Берга. В нормальных условиях в крови находится больше, чем 1,0—1,2 мг% (15) всего билирубина.

Поскольку в нормальных условиях имеется незначительное количество прямого билирубина в крови, постольку реакция ван ден Берга в сыворотке здорового человека сводится главным образом к посредственной реакции. Проведенные более тщательные количественные исследования выявили, что в нормальной сыворотке находится 0,4—0,8 мг% непрямого билирубина на 0—0,2 мг% прямого билирубина. В нормальных условиях билирубин в крови содержит 75% диглюкурониана и 25% моноглюкурониана (табл. III).

Таблица III

Билирубин и уробилиноген в плазме, моче и кале при различных видах желтухи Ingelfinger (32)

Вид желтухи	Патологоанатомические изменения	Желчные пигменты в крови		Желчные пигменты в моче	Уробилин	
		согласно реакции	согласно химическому составу		кал	моча
Гемолитическая	излишек билирубина, созданный из распада зрелых эритроцитов	90% посредственной, 10% непосредственной	100% несвязанного билирубина	0	усиленный ++	усиленный ++
Паренхиматозный цирроз	повреждение всех частей печени, повреждение желчных канальцев	60% посредственной, 40% непосредственной	40% моноглюкурониана, 30% билирубина диглюкурониана, 30% других видов билирубина	+	уменьшенный, нормальный или увеличенный в зависимости от 1) степени способности печени к переработке в организме уробилиногена и 2) количества непосредственного билирубина	
Механическая внутрипеченочная	непроходимость желчных внутрипеченочных путей	75% посредственной, 25% непосредственной	70% диглюкурониана, 10% других соединений билирубина, 20% несвязанного билирубина	+++	уменьшенный или механический, если имеется полная закупорка	
Закупорка камнем общего протока	механическая внутрипеченочная желтуха	75% посредственной, 25% непосредственной	70% диглюкурониана, 10% других соединений билирубина, 20% несвязанного билирубина	+++	0	0
Закупорка нонообразованием общего протока	механическая внепеченочная желтуха	75% посредственной, 25% непосредственной	70% диглюкурониана, 10% других соединений билирубина, 20% несвязанного билирубина	+++	0	0

Как видно из вышеизложенного, проблема химических изменений билирубина продвинулась вперед, но еще недостаточно ясен вопрос о переходе непрямого билирубина в прямой. Имеются в этом направлении три возможности: обмен происходит в клетках Browicz-Kurpfel и отсюда желчь переходит

или в печеночные капилляры (51), или в печеночные клетки (54), или в неизменном виде через имеющиеся межклеточные щели в желчные капилляры и только здесь в каналах происходит непосредственный обмен (54). Если происходит расстройство в процессе образования пигмента в клетках ретикуло-эндотелиальной системы и перехода его из крови в желчные каналы или перехода желчи в пищеварительный аппарат, то тогда в крови начинается накапливаться билирубин в большом количестве. Возникающая в этих условиях желтая окраска кожных покровов — желтуха — с давних времен рассматривалась как самостоятельное заболевание. На самом деле желтуха является результатом различных, ничего общего между собой не имеющих заболеваний, которые только в связи с неопасной для жизни желтой окраской кожи были объединены в единую нозологическую единицу.

Клиническая, как и лабораторная, диагностика желтухи базируется на знакомстве с обменом желчного пигмента. Из этого можно сделать следующие выводы:

1. Если в крови преобладает прямой билирубин, то это происходит в результате чрезмерной выработки пигмента в клетках ретикуло-эндотелиальной системы (гемолитическая желтуха или врожденная желтуха Минковского) или задержки перехода пигмента из клетки в каналы (паренхиматозная желтуха).

2. Если в крови преобладает непрямой билирубин, то это является результатом перехода в кровь такого билирубина, который уже прошел через паренхиму (механическая желтуха).

3. Если билирубин появляется в моче, то он является непрямой, ибо только этот вид билирубина, растворимый в воде, может быть удален через почки.

4. Если в моче появляется уробилиноген, то это означает повреждение печеночной паренхимы, которая уже не в состоянии вновь переработать уробилиноген, всосавшийся из кишечника в билирубин.

5. У больных с полной непроходимостью желчных путей в моче нет уробилиногена, поскольку местом, где он создается — это кишечник, куда в этих условиях желчь не попадает.

На основании этих простых теоретических данных, в течение многих лет считали пробу ван ден Берга решающей в смысле дифференциации механической и паренхиматозной желтухи. Однако, при сопоставлении этой реакции и клиническими данными (в особенности после операции и во время вскрытий), получались иногда противоречивые результаты. Это противоречие пробовали объяснить одновременным наличием двух типов желтух, т.е. механического препятствия оттока и связанного с этим последующим повреждением паренхимы печени. Это объяснение не подтверждалось ни гистологическими, ни клиническими исследованиями. Исходя из этого, в настоящее время не придают большого значения реакции ван ден Берга, тем более, что новейшие исследования, которые базируются на количественных показателях химического состава билирубина, меняют наш взгляд на эту проблему. Изучая таблицу III, можно убедиться в том, что кроме гемолитической желтухи при всех желтухах имеется в крови смесь прямого и прямого билирубина. Это требует продолжения дальнейших исследований и получения ответа на неразрешенный до сих пор вопрос о том, где и в каком месте происходит обмен прямого билирубина на непрямой, почему при паренхиматозной желтухе билирубин состоит на 40% из прямого билирубина, а при механических желтухах на 25% прямого билирубина?

До сих пор не выяснены пути, по которым билирубин переходит в кровь. Известно только, что после экспериментальной перевязки общего протока

билирубин появляется на 3—5 часов раньше (12, 14, 24) в лимфе общего протока, чем в крови. Сначала это непрямой билирубин, а только спустя несколько часов появляется прямой билирубин. Произведенная в этих условиях экспериментальная перевязка грудного протока не предупреждает появления в крови билирубина. Эти эксперименты не объясняют механизма паренхиматозной желтухи и не говорят ничего о механизме перехода в кровь билирубина в условиях неполной непроходимости общего протока. Эти очень важные наблюдения требуют в дальнейшем изучения начала лимфатической системы в печени и решения вопроса о том, существуют ли в действительности так наз. пространства Disse, или они появляются в предагональном состоянии или даже после смерти. Различные вредные тела попадают извне, из пищеварительного тракта через воротную вену в печень. Часть этих тел удаляются с желчью, часть обезвреживаются в клетках ретикуло-эндотелиальной системы при помощи фагоцитоза или перерабатываются в печеночных клетках на менее или вовсе безвредные соединения.

ЖЕЛТУХИ

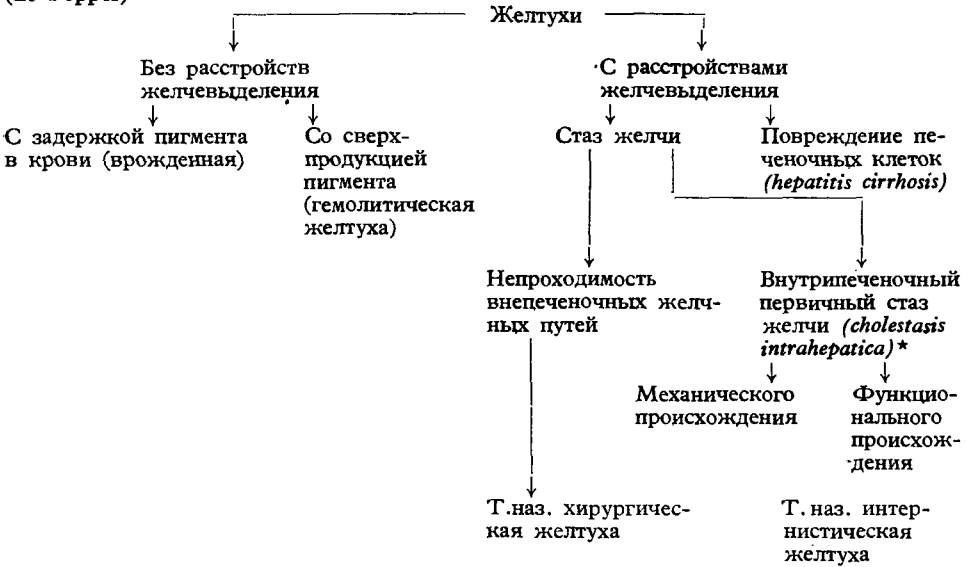
Когда уровень билирубина в крови превышает 2 мг%, выступает желтая окраска кожи, слизистых и склер, которая с давних времен в клинике называется желтухой. Билирубин переходит почти во все жидкости организма и в некоторые ткани. В жидкостях билирубин связывается с тем же белком, что и в плазме, вызывая желтую окраску экссудатов и трансудатов, а также желудочного и поджелудочного соков, слюны, пота и слез. Только у взрослых больных билирубин не попадает в спинномозговую жидкость. В тканях билирубин соединяется с эластином и поэтому слизистые роговые оболочки, затылочная связка, стенки более крупных сосудов и области, где происходит регенерация тканей, окрашиваются в более яркий желтый цвет.

Несмотря на желтуху, окраска легких, сердечной мышцы и мышц скелета, в которых нет эластина, остается нормальной. Интенсивность желтой окраски кожных покровов зависит не только от уровня билирубина в плазме, но и от вида желтухи. Пигмент проникает в ткани легче всего при механической желтухе, после удаления препятствия, быстро исчезает из крови и тканей. При паренхиматозной желтухе исчезновение желтой окраски кожных покровов происходит медленнее, „опаздывает“ по отношению к уменьшающему количеству билирубина в крови. Опытные клиницисты считают, что желтухи имеют свои специфические окраски: 1) внепеченочная механическая желтуха имеет зеленожелтую окраску (*verdicterus*), 2) паренхиматозная — желто-красную (*rubicterus*), 3) раковая — желточерную (*malavicterus*) и 4) гемолитическая — лимонножелтую (*flavicterus*). На основании более тщательных наблюдений, измерений и исследований следует, что оттенок окраски при желтухе зависит прежде всего от количества билирубина в крови (25). Сам билирубин имеет апельсиножелтую окраску, а зеленоватый оттенок зависит от окисления билирубина и превращения последнего в биливердин. Возможно, что в ранних периодах механической желтухи, билирубин легче попадает в ткани и там же легче превращается в биливердин.

Из всех классификаций желтух практически наиболее целесообразной кажется классификация, введенная Porrer (54) (табл. IV, рис. 122).

Гемолитическая желтуха. Существо болезни сводится к распаду эритроцитов, который сопровождается усиленной гиперпродукцией последних. Количество свободного гемоглобина может из нормальных 2—4 мг%

Таблица IV
(по Popper)



* Nowicki (48) под этим термином подразумевает холангит

подняться до 25—500 мг% в критические периоды, которые возникают в результате тяжелой общей инфекции, беременности, физической нагрузки, психической травмы. Характерными симптомами этого заболевания является анемия, увеличение селезенки и желтуха. Анемия, при которой количество эритроцитов уменьшается до 1000000 телец в 1 мм³, является опасной для жизни больного (рис. 123, 124).

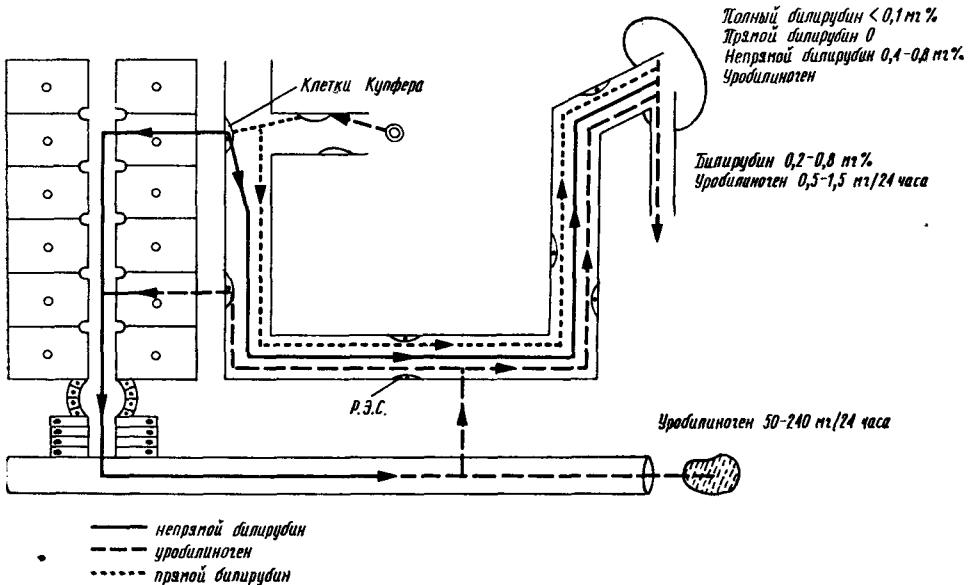


Рис. 122. Циркуляция желчи в физиологических условиях (Popper и F. Schaffner)

Хирург интересуется этой болезнью потому, что в тяжелых случаях для спасения жизни больного необходимо удалить селезенку с целью: 1) удаления фактора, тормозящего функцию эритробластической системы; 2) удаления фактора, который вызывает усиленный гемолиз.

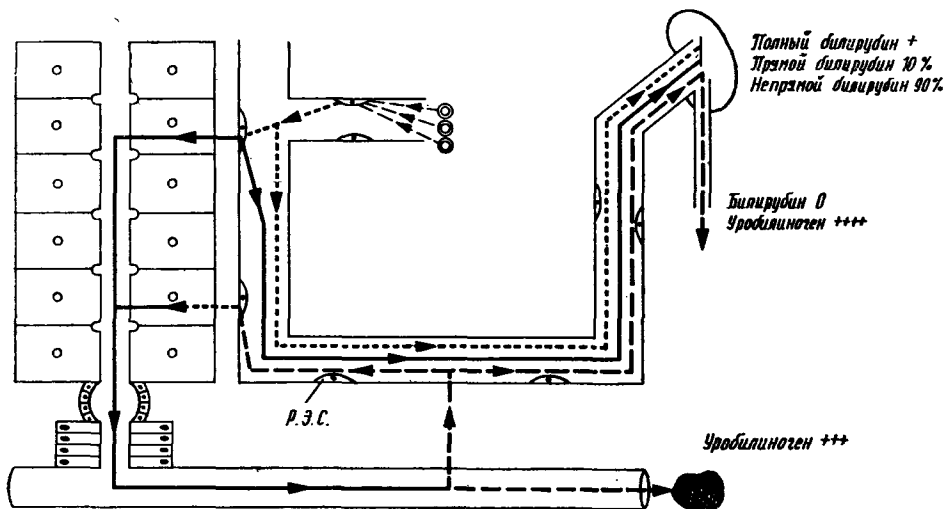


Рис. 123. Гемолитическая желтуха (модиф. по Н. Porrer и F. Schaffner)

Хирург чаще всего встречается с той желтухой, которая сопровождается общие инфекции („септические состояния“). В равной мере желтуха, которая появляется на следующий день после переливания большого количества

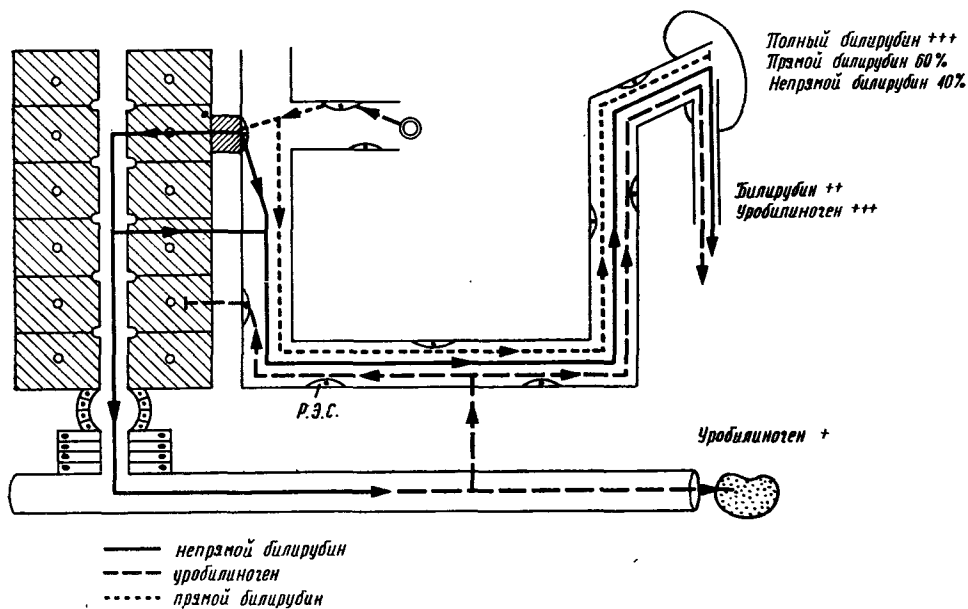


Рис. 124. Паренхиматозная желтуха (модиф. по Н. Porrer и F. Schaffner)

консервированной крови, возникает в результате обмена гемоглобина на непрямой билирубин, который освобождается из мертвых или перелитых, но нежизнеспособных эритроцитов. Такого типа желтуха является более интенсивной, если перелита не очень свежая кровь.

Считается, что в крови, которая сохраняется при температуре $+4 - +6^{\circ}$, начиная с 7 дня гемолизируется ежедневно 1% эритроцитов. Кровь, которая сохраняется при более высокой или более низкой температуре гемолизируется быстрее. В моче больных с гемолитической желтухой нет желчных пигментов, ибо непрямой билирубин не растворяется в воде. Но зато в моче и кале находится большое количество уробилиногена.

Желтухи протекающие с расстройствами прохождения желчи. Как следует из состава билирубина плазмы, при паренхиматозной желтухе, часть желчи переходит в желчные капилляры, а часть в кровь. Eppinger (22),

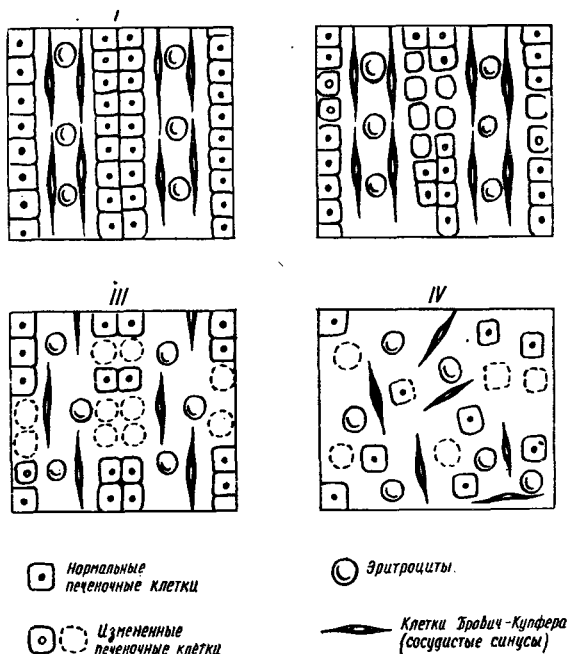


Рис. 125. Механизм возникновения паренхиматозной желтухи (Eppinger)

базируясь на секционных исследованиях, считал что мертвые или поврежденные клетки большой печени во время своей гибели разрывают балки, следом за этим происходит выделение из разрушенных клеток желчи, которая непосредственно или через лимфатические пути или через соединительнотканый остов попадает в кровь (рис. 125). В настоящее время это объяснение является недостаточным, ибо сравнение секционных препаратов со срезами, взятыми при жизни, выявило, что паренхиматозная желтуха может наступить без разрыва балок и без экстравазата желчи, а изменения, которые описал Eppinger зависят от повреждения паренхимы и в значительной мере являются результатом агональных или посмертных изменений. В настоящее время Porret (54) считает, что при паренхиматозной желтухе желчь попадает в кровь благодаря тому, что нарушается нормальный путь продвижения пигмента на отрезке между желчными клетками и желчными капиллярами с одной стороны, и между клетками Browicz-Kupffer и печеночными с другой. До

сих пор нет достаточно убедительных доводов в пользу мнения Rorreg. При этих состояниях желчь содержит меньше билирубина и поэтому в кишечник всасывается меньше уробилиногена, чем обычно. Но несмотря на то, что количество уробилиногена при этих состояниях меньше, чем обычно, больная печень не в состоянии обратно переработать возвращающийся из кишечника уробилиноген на билирубин и поэтому увеличивается концентрация уробилиногена в моче. В плазме происходит не очень интенсивная реакция ван ден Берга, моча содержит умеренное количество билирубина и уробилиногена, а количество последних может быть нормальным или уменьшенным, но чаще всего оно бывает увеличенным. Стул бывает более светлым, но никогда обесцвеченным.

Внепеченочная механическая желтуха возникает только тогда, когда происходит закупорка общего желчного протока. Непроходимость одного печеночного протока не вызывает желтухи, ибо желчь со всей печени через внутрипеченочные пути и через второй свободный печеночный проток может перейти в двенадцатиперстную кишку. Наиболее частыми причинами желтух, возникающих в результате непроходимости внепеченочных желчных путей, является: 1) камень, 2) послевоспалительное сужение, 3) рак фатерова сосочка, головки поджелудочной железы и внепеченочных желчных путей, 4) в исключительных случаях — паразиты. Отдельные клинические наблюдения, случайная перевязка общего протока у людей во время операции указывают на то, что при таких условиях желтуха появляется через 3—4 недели после операции. При механической желтухе застой желчи задерживает ее дальнейшее выделение через клетки печени. Эта задержка вызвана или усилением давления или в результате потери активности специального фермента, без которого желчь не может выделяться; зато прохождение билирубина в лимфатические или кровеносные сосуды (*regurgitatio*) происходит на уровне желчных протоков. Возможно, что имеется при механической желтухе, как и при паренхиматозной, вторичный (?) блок на отрезке клеток Browicz-Kupffer. Этим блоком является печеночная клетка, что объясняло бы большой процент непрямого билирубина (25%), который обычно отмечается вместе с преобладающим количеством прямого билирубина (75%). Вопрос пока не выяснен и не подкреплён достаточно убедительными доказательствами (см. табл. III, рис. 126, 127).

Внутрипеченочная механическая желтуха возникает тогда, когда почти все или большинство желчных протоков становятся непроходимыми. Исключительно редко такого типа желтуха возникает у новорожденных. В таких случаях желтуха является результатом врожденной непроходимости внутрипеченочных желчных путей. Эту желтуху необычайно трудно диагностировать перед операцией и поэтому она иногда является причиной совершенно ненужных хирургических вмешательств. Rorreg, который является автором термина внутрипеченочной механической желтухи *intrahepatic cholestasis* (54), приводит следующие характерные для нее черты: 1) имеются, вне сомнения, клинические и лабораторные характерные признаки механической желтухи (обесцвечивание кала, реакция ван ден Берга, высокий уровень алкалоидной фосфатазы, белок в моче и т.п.), 2) во время операции хирург не может убедиться и объяснить механизм возникновения этого рода желтухи, 3) имеются очень обширные гистологические изменения, прежде всего в печеночных протоках, в которых воспалительные изменения или густота желчи задерживают ее ток; воротные желчные протоки вместе с протоками Netung остаются неизменными, 4) иногда в желчных протоках видны желчные отложения или „микрокамни“. Rorreg считает, что такого рода желтуха чаще всего является результатом „функциональных расстройств“, которые в двух направ-

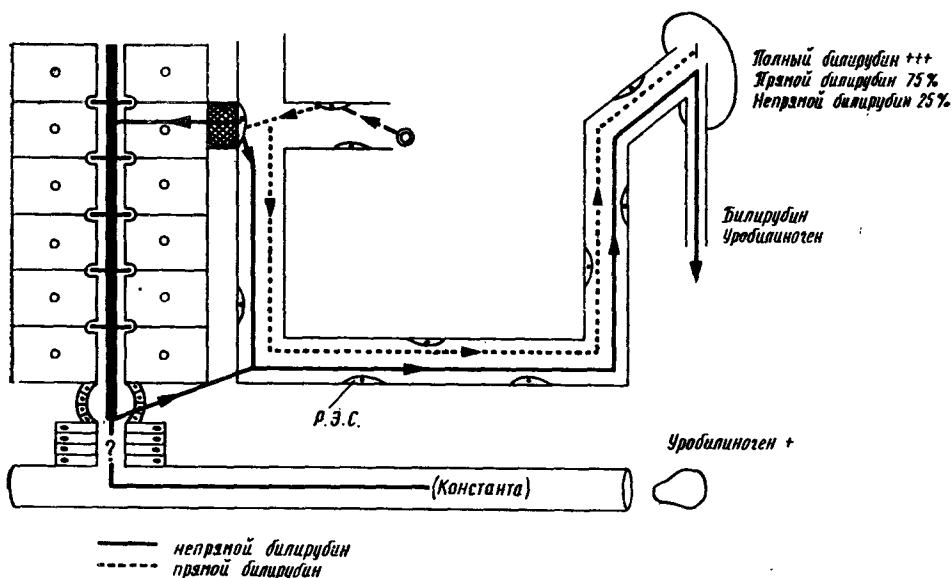


Рис. 126. Внепеченочная механическая желтуха (периодически проходящая), например, при камне общего протока (модиф. по Н. Porper и F. Schaffner)

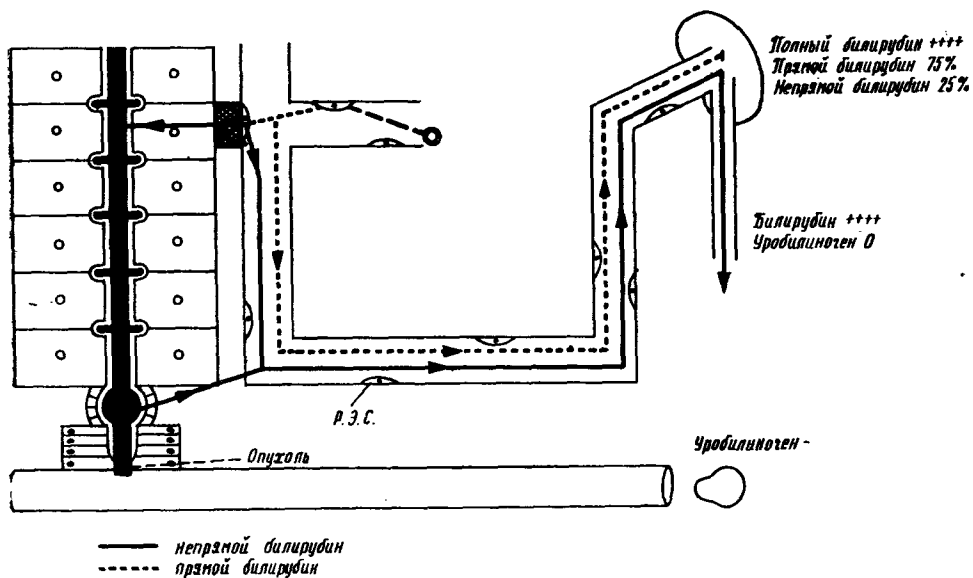


Рис. 127. Полная внепеченочная механическая желтуха (например, новообразование) (модиф. по Н. Porper и F. Schaffner)

лениях меняют проницаемость стенок желчных протоков и той части клетки, которая создает желчный канал: с одной стороны, жидкая часть желчи проходит наружу (*dehydratio*), с другой, альбумин с окружающих печеночных клеток просачивается или в протоки или в каналы (*albuminocholia*). В итоге увеличивается густота и вязкость желчи и создаются условия для организации желчных отложений (рис. 128). Porper подчеркивает, что такого

рода желтуха в чистом виде встречается очень редко. Она наблюдается иногда при паренхиматозной желтухе, первичном желчном циррозе печени у лиц, подвергающихся действию низкого давления после приема таких лекарств, как например, аминозин, ПАСК, толуэнодиамин, метилтестостерон и т.д. Хирурги знают, что картина внутрипеченочной механической желтухи, которую описал Роррег, встречается очень редко. Согласно данным I хирургической клиники в Варшаве, этот вид желтухи встречается 1 раз на 300—500 операций, проведенных на желчных путях. Автор (Nielubowicz) считает, что ни клиническая картина, ни патологоанатомические данные (даже приведенные Роррег сомнительные фото, полученные в электронном микроскопе), ни дискуссионные проблемы относительно механизма возникновения внутрипеченочной механической желтухи недостаточно убедительны*.

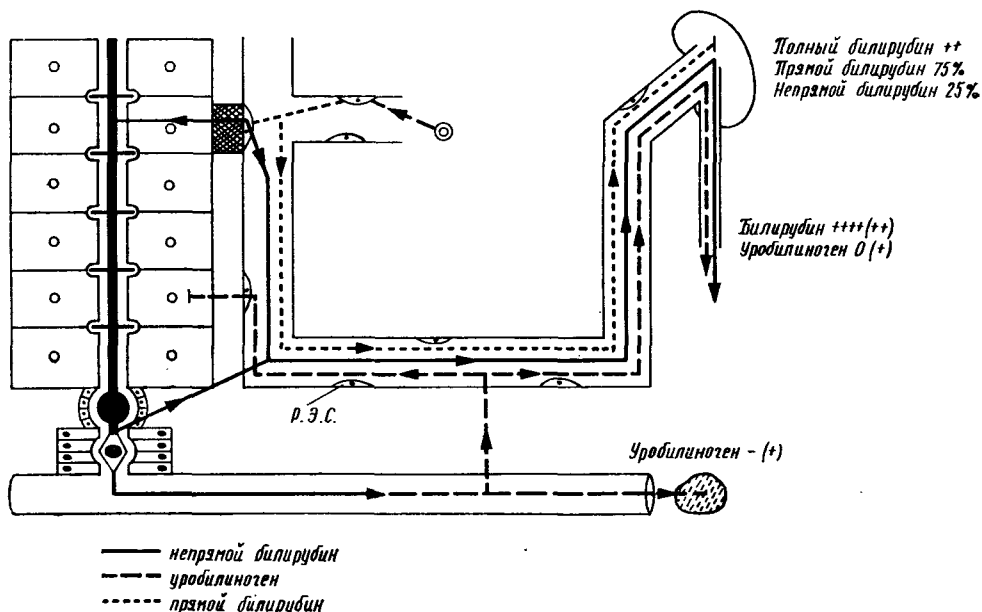


Рис. 128. Внутрипеченочная механическая желтуха (модиф. по Н. Роррег и F. Schaffner)

Механические желтухи могут быть полными и неполными или периодическими, проходящими. Полные наблюдаются при раках головки поджелудочной железы и желчных протоков, а также при раках фатерова сосочка; частичные или проходящие желтухи — обычно при камнях в результате движения последних, с чем связано периодическое и переменное увеличение и уменьшение в моче количества билирубина и уробилиногена. При неполной закупорке содержание пигментов в крови и моче может быть нехарактерным, так как оно меняется и поэтому лабораторные исследования не дают ожидаемых диагностических оснований.

Вторичная инфекция желчных путей. При всех желтухах чрезвычайно важным вопросом является инфекция желчных путей. Теоретически

* Следует напомнить, ради исторической правды, что созданное Роррег понятие внутрипеченочной механической желтухи не отличается ничем от наблюдений, описаний и выводов, приведенных Stadelmann (Icterus, Berlin, 1891), Lange (Exper. Pathologie and Therapie 3, 473, 1904) и Erpinger (22).

инфекция может быть занесена через печеночную артерию, воротную вену, лимфатическими путями, восходящим путем из двенадцатиперстной кишки и из инфицированного желчного пузыря. Клинический опыт показывает, что чаще и быстрее всего симптомы инфекции желчных путей проявляются при механической желтухе, связанной с наличием камней и протекающей с ремиссиями. Камни, которые обычно бывают подвижными, вызывают в боковой стенке конечного отрезка общего протока дегенеративные изменения; эта часть протока легко инфицируется бактериями, которые из двенадцатиперстной кишки попадают через не закрытое и измененное устье в проток. Бактерии размножаются или непосредственно в застойной желчи, заполняющей общий проток, или попадают из стенки общего протока по лимфатическим путям в лимфатическую систему всей печени. По всей вероятности, в условиях застоя, инфицирование желчи и желчных путей происходит не одним, а многими путями сразу. По данным клиники Mayo (2), среди 70 больных, у которых оказалась непроходимость (вызванная камнями) и которым хирургическим путем открыт общий проток, у 53 обнаружена инфицированная желчь. Из желчи получены чистые культуры *B. coli* (69,8%), *B. aërogenes* (24,5%), *Streptococcus faecalis* (18,9%), *Bac. proteus* (8,6%). Узкое и упругое соединение желчных путей с пищеварительным трактом благоприятствует инфицированию желчных путей. Это отмечается, как правило, в наружных протоках общего протока после случайного ранения последнего во время операции, во внутренних протоках и иногда после анастомоза желчных путей с пищеварительным трактом. У этого рода больных периодический или постоянный отток желчи органичивается в большей или меньшей степени узким отверстием при одновременной связи желчного протока с инфицированным участком. Это создает своего рода клапанный механизм, благоприятствующий восходящей инфекции. В анастомозах, которые производятся хирургическим путем и которые заживают путем рубцевания, вероятно возникают такого же типа расстройства. Этому благоприятствует незначительное отверстие и неаккуратно зашитые слизистые. Следует помнить о том, что при анастомозах желчных путей с пищеварительным трактом зашивание тканей должно быть произведено особенно тщательно.

Паренхиматозные желтухи сопровождаются различного рода анемиями, лейкопенией и моноцитозом. Уровень железа и витамина B_{12} в крови поднимается. Часто при паренхиматозной желтухе увеличенная селезенка является результатом воздействия этого же вредного фактора. Больные с паренхиматозной желтухой задерживают в организме воду, что в более позднем периоде болезни вызывает отеки, экссудаты в плевральной полости и асцит. Принято считать, что эти явления создаются в результате недостатка альбумина, который вызывает уменьшение онкотического давления. Инактивация антидиуретического гормона в печени вызывает также задержку воды в организме. При затянувшихся механических желтухах происходит деминерализация костей. Последняя является результатом недостатка в крови жирорастворимого витамина D, который может всасываться из пищевого тракта без помощи желчи, как и кальций, связанный с жирными кислотами.

Морфологические изменения. Наравне с внепеченочной и внутрипеченочной механической желтухами, первые признаки при обоих типах этого заболевания являются одинаковыми и характеризуются: 1) расширением желчных канальцев, где отмечается наличие желчных отложений, 2) разжижением цитоплазмы, 3) образованием желчных микроотложений в расширенных желчных протоках, 4) образованием мелкоочаговых инфильтратов в воротных пространствах.

Дальнейшие изменения обнаруживаются исключительно при механических внепеченочных желтухах и тогда они характеризуются: 5) разрывами канальцев и образованием так называемых „желчных озер“, 6) возникновением так называемых желчных инфарктов — особых некротических очагов. В результате периодически рецидивирующих желтух (вне- и внутрипеченочных), осложненных инфекцией, может развиваться желчный цирроз.

Исторически различают первичный вид цирроза (*cirrhosis hepatis cholangitica* — воспалительный цирроз Mallory), который встречается редко, и вторичный вид цирроза (*cirrhosis biliaris cholangiolitica* — *cirrhosis Hanot*). При первом виде внепеченочные желчные пути остаются свободными, а изменения обнаруживаются только в желчных протоках. Второй вид наблюдается при длительно протекающей желчнокаменной болезни, или после послеоперационного сужения общего протока, при рецидивирующих не очень интенсивных желтухах, осложненных восходящей инфекцией. Пролиферация соединительной ткани и образование характерных для цирроза тяжей начинается от околопроточной соединительной ткани (*pericholangiolitis*).

При обоих видах желчного цирроза, если отмеченные изменения продолжались довольно долго, возникает типичный атрофический цирроз Laënnec.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ

Зная некоторые изменения, которым подвергаются в печени белки, жиры и углеводы, можно на основании доступных исследований, изменений в крови и моче ориентироваться в деятельности всей печени. Для этой цели пользуются так наз. функциональными пробами, при которых печень выделяет, усваивает, изменяет, синтезирует или поглощает какое-либо химическое вещество. Сравнение данных, полученных при исследовании больного, с контрольными данными у здоровых людей, разрешает произвести относительную оценку состояния всей печени. Эти данные, однако, не являются точными, так как большинство печеночных проб сводятся к проведению биохимической реакции, которые не отражают степени повреждения самой печени. С другой стороны, обмен белков, жиров и углеводов так связаны между собой в метаболических процессах, что нельзя ожидать, чтобы какая-либо проба была отражением только белкового или только жирового и, наконец, исключительно углеводного обмена. Параллелизм и сходство всех или по крайней мере большинства печеночных проб можно отметить и тогда, когда печень оказывается разрушенной, о чем часто уже сигнализирует одна только клиническая картина. И поэтому следует печеночные пробы рассматривать только как вспомогательные исследования.

Хирург может руководствоваться результатами функциональных проб только при:

- 1) установлении показаний для наркоза и операции, в особенности у больных, у которых необходимо провести долго длящиеся и трудные операции, чаще всего в пожилом возрасте,
- 2) установлении показаний для сосудистых анастомозов при циррозе печени (наиболее подходящее время для операции и вид анастомоза),
- 3) дифференциации паренхиматозных и механических желтух,
- 4) дифференциации обильных кровотечений из верхнего отрезка пищеварительного тракта.

БЕЛКОВЫЕ ПРОБЫ

При помощи белковых проб можно на основании состава белка плазмы оценить состояние белкового обмена. Эта оценка может быть или: 1) сравнительной, проведенной при помощи флоккуляции или 2) пробы помутнения сыворотки, 3) более тщательной, основанной на количественной, чаще всего на электрофоретическом анализе белковых фракций.

Известно, что пробы флоккуляции и помутнения сводятся к тому, что выпадает белок в плазме. Для сравнения эти пробы производятся в различных буферных жидкостях. Выпадению белка в плазме больного человека способствует увеличенное количество гамма-глобулина; это же выпадение тормозит увеличение белка, стабилизирующего альбумин и глобулин, богатые липопротеинами. Пробы с флоккуляцией и помутнением часто производились эмпирически, начинались без понимания тех основ, на которых они базируются, а результаты оценивались количеством плюсов (от + до +++++). В настоящее время, когда более подробно изучено существо физико-химических процессов, происходящих при этих пробах, мы стараемся оценить результаты в единицах, которые соответствуют весовым калориметрическим или количественным показателям плазмы, или соответственно степени ее помутнения.

Проба глобулинового помутнения. Она заключается в том, что прибавляется к плазме смесь сернистого аммония и хлористого натрия. Полученное помутнение сравнивается с раствором или сывороткой, содержащую известное количество γ -глобулина, который в норме равен 0,7—1,25 г%. Увеличение γ -глобулина в плазме можно выявить при большинстве болезней печени; оно наиболее отчетливо проявляется при хронических гепатитах и в особенности, при посленекротическом циррозе. При неинфицированной механической желтухе глобулиновое помутнение бывает незначительным и увеличивается только после заноса инфекции. Эта проба бывает положительной и при других хронических инфекциях (туберкулез, саркоидоз, коллагеноз). Результат пробы оценивается плюсами (от + до +++++).

Проба кефалин-холестериновой флоккуляции. Она сводится к смешению сыворотки крови с коллоидной взвесью кефалина и холестерина. В нормальной сыворотке создается гомогенное помутнение, а в сыворотке больных гепатитом — отчетливый осадок. Результат условно обозначается плюсами (от 0 до +++++).

„0“ обозначает отрицательный результат, когда нет ни помутнения, ни флоккуляции, +++++ обозначает отчетливую флоккуляцию и выпадение осадка, который собирается на дне прозрачного раствора. Положительная проба получается в особенности при остром вирусном гепатите и отрицательная при неинфицированной механической желтухе; в последнем случае, она становится положительной при инфекции; сомнительная реакция получается при циррозе. Неправильные результаты получаются также при метастазах новообразований в печени, при туберкулезе, отеке печени и при некоторых заболеваниях пищеварительного тракта.

Тимоловая проба Mac-Lagan. Добавление к сыворотке буферного тимолобарбитурового реактива (тимол + веронал + мединал) вызывает помутнение, которое определяется (спустя 30 минут) в условно принятых единицах; последние в каждой лаборатории будут другими. Помутнение усиливается при уменьшении альбумина и увеличении γ -глобулина, как например, в более поздних периодах вирусного гепатита (увеличение γ -глобулина), при остром гепатите (уменьшение альбумина + α -глобулина); при длительно продолжающейся желтухе в сыворотке появляется фактор, уменьшающий способность ее к флоккуляции.

Кадмиевая проба. После прибавления к сыворотке больных циррозом печени 0,4% раствора сернистого кадмия получается помутнение. Результат обозначается от + до ++++

Проба Takata-Ara. После прибавления к сыворотке здорового человека сулемы и углекислого натрия создается нормальный коллоидный раствор гидрата окиси ртути. Если состав белков плазмы изменился, гидрат окиси ртути выпадает в виде флоккулирующего осадка. Результат обозначается плюсами от + до ++++ Положительная проба получается при повреждении печени, циррозе ее, при инфицированной механической желтухе, а также при ревматизме, перикардите, лейкемии и общих инфекционных заболеваниях. В настоящее время эта проба производится очень редко.

Оценивая общие результаты клинических проб флоккуляции и помутнения, можно считать, что они являются достаточно четкими или нормальными при

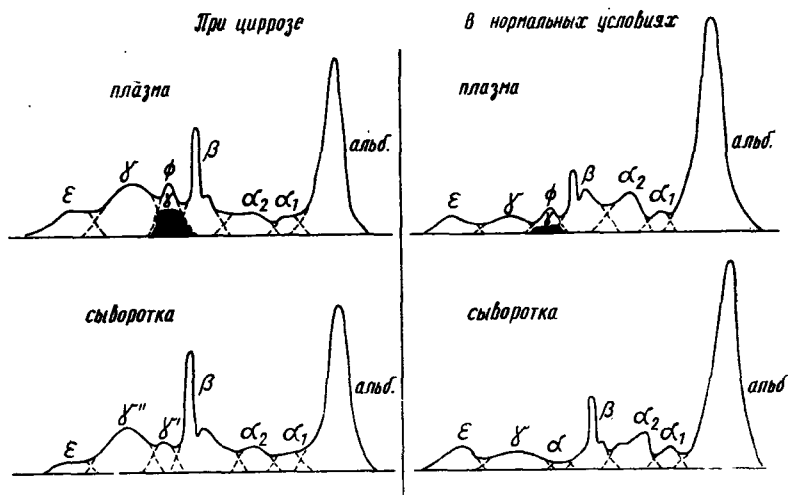


Рис. 129. Электрофореграммы

внепеченочной и внутрипеченочной механической желтухах. При циррозе печени, гепатитах (например, вирусных) и впоследствии при инфекциях желчных путей; при механической желтухе — реакция флоккуляции сыворотки делается отчетливее, помутнение ее становится более рельефным, так как в этих случаях увеличивается количество γ -глобулина.

Белковые фракции сыворотки. Применяемый раньше метод удаления и разделения белковых фракций при помощи сернистого аммония отброшен, в настоящее время производится при помощи ультрацентрифуги и электрофореза, чаще всего на бумаге.

Ультрацентрифуга разделяет белковые фракции в зависимости от их величины; она работает на основании закона тяготения. Ультрацентрифуга делает 60000 оборотов в 1 минуту, создает центробежную силу в 150000 раз больше, чем сила тяготения. В результате этого разделяются три фракции белков плазмы: 1) те, которые быстрее всех оседают, несоединенные с липидами глобулина, 2) альбумины, 3) самые легкие, которые собираются на поверхности липопротеина. При помощи специального оптического прибора можно фотографировать вышеперечисленные белковые фракции.

Электрофорез производят в буфере (10,3% медианала, 1,84% верона на 100 мл воды) на специальной бумаге в течение условленного времени, напри-

мер, 6 часов. Полоски бумаги окрашиваются 1% метил-спиртовым (насыщенным сулемой) раствором бромфенолового синего, результат в виде характерной кривой обозначается денситометром при помощи фотоэлектрической камеры (рис. 129, 130). Результат можно также получить путем простой характеристики в калориметре окраски отдельных фракций. Этот последний метод является общепринятым.

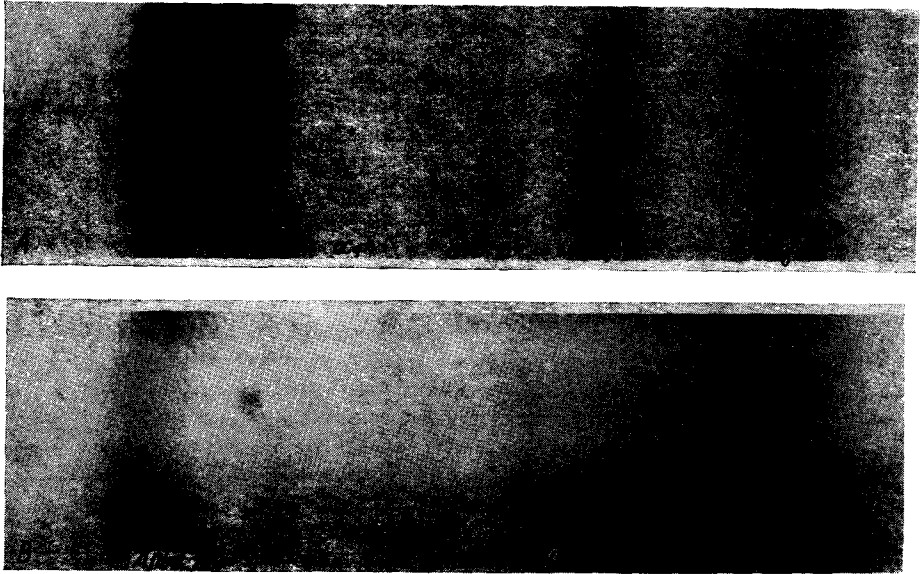


Рис. 130. Оригинальные электрофореграммы (из II Клиники Внутренних и I Клиники Хирургических Заболеваний в Варшаве) *A* — здоровый С. Ю., 28. X. 1960; *B* — больной циррозом печени К. З. 2. X. 1960

Нормальный состав белков плазмы иллюстрируется на таблице V.

Таблица V
Белковые фракции сыворотки (норма)

Общий белок	6 ± 8%
Альбумины	53 ± 6%
Глобулины	42 ± 6%
Глобулины α_1	4,5 ± 1,5%
Глобулины α_2	6,8 ± 4%
Глобулины β	11 ± 2%
Глобулины γ	20 ± 3%
Альбуминоглобулиновый индекс	2,7

В сыворотке людей, у которых повреждена печень, количество белка уменьшается. Это касается прежде всего альбумина, α -глобулина, фибриногена и протромбина. Снижение уровня альбумина (исключив алиментарные причины) и потери белка с мочей, почти всегда указывает на повреждение печеночных клеток. Поскольку в среднем период жизни альбумина в плазме составляет 10 дней (54), постольку расстройства образования альбумина в печени (функциональные расстройства деятельности клеток) отражаются на составе белков спустя 7—10 дней. При остром гепатите уровень альбумина является более низким, чем при хронических заболеваниях. При-

нято считать, что уменьшение альбумина происходит параллельно к степени повреждения печени, что при хронических болезнях печени, в особенности при циррозе с желтухой, уровень альбумин будет ниже, 3 г% и еще больше снижается у больных с асцитом до 1,0—1,5. Для хирурга уровень альбумина является наиболее важным показателем для направления больных на большие операции. Эти показатели, особенно важные при циррозе печени, когда больные не могут подвергнуться хирургическому вмешательству, а уровень альбумина ниже 3,2 г%. Уровень альбумина является также чувствительным показателем улучшения функции печени, которое может наступить в результате консервативного лечения. α -глобулин создается также в печени, однако трудно судить о повреждении печени по его уровню в крови, так как эта фракция не является большой и очень трудно точно ее определять. Известно только, что уровень α -глобулина резко снижается при поврежденных печеночных клетках, когда больной находится в предкомаатозном состоянии.

Продукты распада печеночных клеток раздражающим образом действуют на клетки *Browicz-Kurpfer*, в которых создается большая часть α -глобулина. При повреждениях паренхимы печени уровень глобулина отчетливо даже двукратно поднимается. Диагностическое значение этого факта уменьшается потому, что уровень глобулина тоже поднимается при многих хронических воспалительных процессах, протекающих вне печени (табл. VI).

Таблица VI

Диагностическое значение уровня γ -глобулина в крови (54)

-
- I. Болезни печени, при которых отмечается более высокий уровень γ -глобулина в крови
 - A. Цирроз, в особенности посленекротический, рубцевание*
 - B. Хронический гепатит
 - B. Внепеченочная механическая инфекционная желтуха
 - Г. Первичный рак печени
 - II. Внепеченочные заболевания, при которых отмечается более высокий уровень γ -глобулина
 - A. Хронические воспалительные процессы, например, ревматическая болезнь суставов, подострые бактериальные заболевания, перикардит
 - B. Коллагенозы
 - B. Туберкулез
 - Г. Миелома
 - Д. Саркоидоз
 - Ж. Тропические болезни
 - З. Рак и лимфогрануломатоз
 - III. Болезни печени, о которых можно судить на основании более высокого уровня γ -глобулина
 - A. Цирроз без желтухи
 - B. Переход цирроза в гепатит
 - IV. Болезни печени, при которых уровень γ -глобулина нормальный
 - A. Острый гепатит
 - B. Ранние периоды вне- и внутрипеченочной механической желтухи
 - B. Амилоидоз печени
-

* При посленекротическом рубцевании уровень γ -глобулина бывает иногда очень высоким (до 4 г%).

При желтухах, особенно длительно протекающих, если клетки *Browicz-Kurpfer* оказываются нагруженными пигментами, уровень γ -глобулина может подняться, ибо клетки ретикуло-эндотелиальной системы не в состоянии их вырабатывать. Поднятие уровня γ -глобулина при затянувшейся внепеченочной механической желтухе может быть показателем перехода процесса в цирроз; в равной мере высокий уровень γ -глобулина может являться показателем не только цирроза, но также фактом, указывающим на отсутствие острого гепатита.

Если при желтухе уровень γ -глобулина не поднимается, это может означать, что внепеченочная механическая желтуха еще не ликвидирована, что имеется жировое перерождение с недостаточностью печени и, наконец, что имеются метастазы рака или лимфома печени.

Протромбин. Некоторые глобулины, необходимые в процессе свертывания крови, как протромбин, фибриноген, β -глобулины, факторы VII и V возникают только в печени. Отсюда происходят расстройства процесса свертываемости крови, которые проявляются при недостатке одного из вышеперечисленных компонентов. Эти расстройства являются показателями функциональной способности печени. В нормальных условиях для практических целей наиболее важным является определение количества протромбина и на основании этих данных можно уже судить о функции печени. Протромбин создается в печени только при наличии витамина К, который попадает в организм вместе с пищей или продуцируется кишечными бактериями. Витамин К существует в двух видах: K_1 растворимый в воде и K_2 в воде нерастворимый. Химическая структура витамина К отличается длинными углеродными цепями, и поэтому он может поглощаться только благодаря эмульсионным особенностям желчных кислот. Отсюда следует, что сниженный уровень протромбина в крови может являться или результатом полной механической желтухи или показателем повреждения печени, клетки которой не в состоянии продуцировать достаточного количества протромбина. В первом случае парентеральное введение витамина К восстанавливает способность образования протромбина и уровень последнего нормализуется, в другом случае, несмотря на введение витамина К уровень протромбина не поднимается. Показатели уровня протромбина в крови (в зависимости от вводимого в организм витамина К) использовались в практических целях у больных с механической желтухой для определения наличия повреждения печеночной паренхимы. Содержание протромбина в крови проще всего обозначается „одноступенчатым методом Quick“. Метод этот заключается в измерении наиболее короткого времени, необходимого для свертывания исследуемой плазмы или крови при наличии излишка тромбопластина и кальция. Результат пробы обозначается так называемым показателем протромбина или уровнем протромбина в % отношении к уровню его у здорового человека.

Аминоацидурия, уровень небелкового азота. В результате повреждения печеночных клеток в крови уменьшается количество мочевины. Уловить этот момент не всегда удастся, так как сопутствующие функциональные расстройства почек могут компенсировать это снижение мочевины. Иногда наблюдается обратное явление, увеличение уровня мочевины при болезнях печеночной паренхимы.

При повреждении печени отмечается в крови избыток аминокислот и переход последних в мочу.

УГЛЕВОДНЫЕ ПРОБЫ

О расстройствах функции печени, наступивших в результате неправильного обмена углеводов, можно судить на основании: 1) внезапно наступающей гипогликемии, вызванной в результате уменьшения запасов гликогена. Это непостоянный симптом, так как противодействует этому гипергликемия, зависящая от различного рода раздражителей и от усиленного выделения адреналина, 2) сахарной кривой (после дачи глюкозы), которая похожа на кривую, получаемую при диабете. Отмечается отчетливый подъем уровня сахара, который продолжается дольше, чем обычно, 3) пробы с нагрузкой галактозой,

которая отражает способность печени к гликогенезу. В норме из 40 г введенной галактозы выделяется с мочой в течение 5 часов только 5 г, а остальная часть подвергается превращению в гликоген. Эта проба заменяет раннее применявшуюся пробу с леулезой и может отражать способность печени к синтезу из галактозы гликогена при условии, что всасывание ее из кишечника происходит нормально и что больной находится в состоянии эйтимеоза и имеет здоровые почки. Для того, чтобы исключить какую-либо связь между результатом пробы и состоянием слизистых и слизистой оболочки кишечника, галактозу вводится только внутривенно, отмечая уровень ее в крови в определенных промежутках времени. При повреждении печени введенная в кровь галактоза сохраняется там дольше, чем в норме. Эта проба имеет ограниченное значение, ибо зависит от многих внепеченочных факторов и получается положительной, как при механических желтухах, так и при повреждениях печеночной паренхимы.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФЕРМЕНТОВ

Щелочная фосфатаза. Фосфатазы это ферменты, которые облегчают синтез неорганического фосфора из органических соединений, чтобы затем перейти в эфиры фосфорной кислоты.

В зависимости от оптимальных условий в сыворотке крови различают щелочную фосфатазу (рН 9) и кислую фосфатазу (рН 6). Щелочная фосфатаза синтезируется главным образом в остеобластических клетках костей, в небольших количествах в кишечнике и возможно в печени (Popper 54), небольшое количество щелочной фосфатазы всегда находится в крови и в желчи. Уровень щелочной фосфатазы бывает низким только при недостаточности щитовидной железы, поднимается у растущих детей, после переломов костей и при всех болезнях, протекающих с разрушением костей: рахите, остеомаляции, болезни Педжета и метастазах в кости новообразований, не исходящих из предстательной железы. Установлено, что уровень щелочной фосфатазы поднимается при механических и внутрипеченочных желтухах и немного меньше при первичных циррозах и при вторичных новообразованиях печени даже тогда, когда они протекают без желтухи.

До сих пор недостаточно изучена роль печени в обмене этого фермента. Одни предполагают, что вырабатываемая в костях и кишечнике фосфатаза нормально переходит в печень и желчь, а при механической желтухе, наподобие желчных пигментов, переходит в кровь. Другие считают, что щелочная фосфатаза создается также в печени, количество ее заметно увеличивается при механической желтухе. Увеличение щелочной фосфатазы в крови при болезнях печени имеет характер эмпирического наблюдения. Оно имеет большое практическое значение, так как позволяет относительно правильно дифференцировать различного рода желтухи. При всех болезнях паренхимы печени, протекающих с желтухой, уровень щелочной фосфатазы будет немного выше, а при внепеченочной механической желтухе — резко увеличен. Это исследование является иногда лучшей проверкой проходимости желчных путей (и более точной, чем определение билирубина в крови); иногда несмотря на удаление механического препятствия в желчных путях и на уменьшение билирубина, щелочная фосфатаза сохраняется на довольно высоком уровне, что свидетельствует о наличии воспалительного процесса в мелких желчных протоках (*cholangitis*). При метастазах новообразований в печени, абсцессах, циррозе и первичном раке печени уровень щелочной фосфатазы может подниматься даже тогда, когда отсутствует желтуха. Некоторые авторы считают,

что существует параллелизм между подъемом уровня щелочной фосфатазы и гипертрофией желчных канальцев.

Активность щелочной фосфатазы определяется количеством фосфоранов, которые освобождаются (в определенной буферной среде) из значительного количества бетаглицерофосфорной кислоты. Количество щелочной фосфатазы обозначается в единицах **Bodański** или **King-Armstrong**.

Таблица VII

Уровень щелочной фосфатазы в плазме

	Норма	Холинэстераза костей	Внепеченочная механическая желтуха	Поврежденные печеночной паренхимы	Гепатэктомия
Уровень щелочной фосфатазы в единицах Bodański	0—4	Очень высокая выше 15	Очень высокая выше 15	Немного выше 4—15	Немного выше

Холинэстераза. Во всех клетках организма имеются два фермента гидролизующие ацетилхолин и другие холиновые эфиры: так называемая истинно специфическая холинэстераза и неспецифическая или псевдохолинэстераза, которые являются активными при рН 7,5—8,5.

С практической точки зрения более важной для оценки функции является псевдохолинэстераза, которая главным образом находится в плазме крови и почти во всех клетках в тесной связи с альбумином. Уровень псевдохолинэстеразы соответствует уровню альбумина, а при повреждении печеночных клеток уровень псевдохолинэстеразы падает вместе с уровнем альбумина в плазме. Этот фермент в среднем живет 28 дней (1).

Определение псевдохолинэстеразы (3) заключается в определении свободной CO_2 в микроманометре Варбурга после добавки ацетилхолина к смеси сыворотки и буферного раствора натрия **Krebs-Ringer**. В этой реакции псевдохолинэстераза производит гидролиз ацетилхолина на холин и уксусную кислоту, которые освобождают CO_2 из соли угольной кислоты. Результат определяется в единицах, соответствующих количеству $\text{cm}^3 \text{CO}_2$, освобожденных через 1 мл сыворотки в течение 1 минуты при температуре 37° . Нормальное количество псевдохолинэстеразы колеблется в пределах 65—124 единиц, причем для практических целей считается, что уровень ниже 35 единиц является показателем патологического процесса. У женщин нормальный уровень будет немного более низким; кроме того в плазме уровень псевдохолинэстеразы снижают эстрогенные тела, кортизон, хинин, атропин, морфин. Уровень псевдохолинэстеразы будет низким при раке и эпидемическом гепатите (65). Снижение уровня псевдохолинэстеразы встречается, как правило, при болезнях печеночной паренхимы, более отчетливо при хронических и затянувшихся болезнях, таких как цирроз, чем при остром гепатите и воспалении желчных канальцев. При механических желтухах псевдохолинэстераза нормальна до тех пор, пока к основному процессу не присоединится инфекция желчных путей и повреждение паренхимы. Низшие показатели псевдохолинэстеразы отмечаются на 3—4 день и возвращаются к норме на 10-й день после операции на печени.

Трансаминазы глютамин-пировиноградная и глютамин щавелево-уксусная не являются по сути дела показателями функции печени, ибо эти ферменты освобождаются в печени, как и в других органах только тогда, когда

уже имеется некроз тканей. Нормальный уровень глутамин-пировиноградной трансаминазы равен 5—30 единицам, а глутамин щавелево-уксусной в среднем 22 единицам (5—40). Считается, что для обеих трансаминаз граница нормы равна 40 единицам. При эпидемическом гелатите, остром некрозе и новообразованиях печени уровень этот резко поднимается. При циррозе уровень трансаминаз немного увеличен или нормальный

Пробы с красками. Введенные в кровь краски, как правило, выделяются через почки, или через печень попадают в желчь. При повреждении печени краски, введенные в кровь, могут: 1) задержаться в крови, 2) не появляться или появиться в меньшем количестве в желчи, 3) удаляться из организма через почки. На этих основах можно проверить функцию печени, тем более, что установлено, что бромсульфопфталеин и бенгальрот задерживаются в крови, азорубин выделяется в меньшем количестве, а йодные соединения выделяются в моче в увеличенном количестве.

Для клинических целей с практической точки зрения наиболее существенным оказалась задержка в крови бромсульфопфталеина, который нормально переходит в желчь; для этой цели бромсульфопфталеин внутривенно вводят из расчета 2—5 мг на 1 кг веса тела и затем спустя 30—45 минут определяется количество исчезнувшей из крови краски. Результат обозначается в процентах задержанной краски, считая, что 100% — это концентрация краски сразу после ее введения. Нормально, спустя 45 минут в крови остается не больше, чем 6% введенных красок. Задержка бромсульфопфталеина в крови может произойти в результате: 1) нарушения продвижения краски в печеночные клетки, 2) нарушенного выделения краски из желчи, 3) расстройств кровообращения в печени.

Это исследование имеет особое практическое значение при болезнях печени, протекающих без желтухи, и позволяет произвести относительно хорошую оценку функциональной способности печеночной паренхимы. Проба является также главным образом отражением расстройств кровообращения в печени и чаще, чем другие пробы, указывает на повреждение печени, в то время, когда первые пробы не дают еще указаний на отклонение от нормы. Этой пробой хирург пользуется в особенности при отборе больных на операцию на воротной вене. Следует помнить, что эта проба дает высокие показатели при метастазах новообразований в печень.

ДЕЗИНТОКСИКАЦИОННЫЕ ПРОБЫ

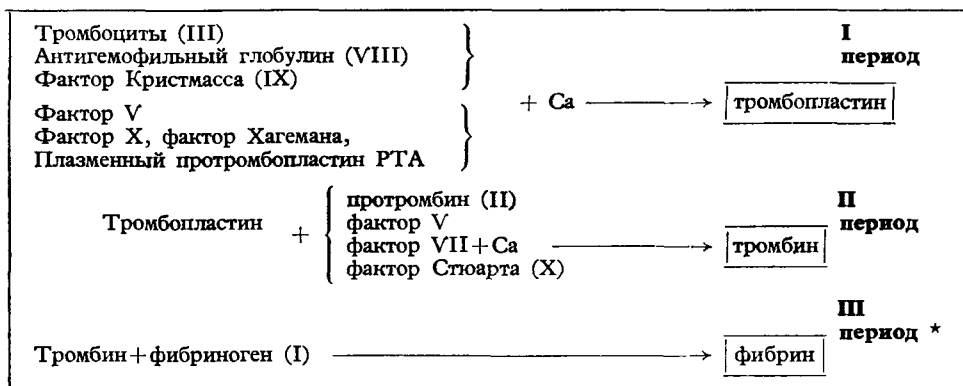
Практически наиболее приемным для оценки дезинтоксикационной функции печени оказался бензоат натрия. Это соединение, будучи производным бензойной кислоты, обезвреживается путем соединения аминокислоты с глицином, образуя таким образом гиппуровую кислоту. Поврежденная печень благодаря недостатку глицина или соответствующего фермента не может произвести этот синтез и удаляет весь введенный бензоат в виде бензоат-глюкуроната. Эту пробу производят путем введения через рот 5,9 г бензоата натрия, из которого в норме синтезируется 3 г гиппуровой кислоты. Поскольку результат пробы может зависеть от способности всасывания бензоата из кишечника, проба эта производится также путем внутривенного введения 1,77 г бензоата. Эта проба применяется очень редко, ибо она зависит в равной мере как от правильной функции почек, так и от печени и может быть достоверной только тогда, когда пробы очистки крови от мочевины и уровня небелкового азота окажутся в норме.

НАРУШЕНИЯ СВЕРТЫВАЕМОСТИ КРОВИ

Механизм расстройств свертываемости крови, которые сопутствуют заболеваниям печени, может быть двоякого рода — один при механических желтухах и другой, в результате повреждения паренхимы печени (табл. VIII).

Таблица VIII

Периоды свертываемости крови



* Фибрин бидирубина тормозит переход фибриногена в фибрин

При механической желтухе расстройство свертываемости происходит в результате отсутствия в печеночных клетках витамина К. Из витамина К при участии бета-глобулин-проконвертина (VII) создается в митохондриях печеночных клеток бета-глобулин-протромбин (II). Поэтому расстройства свертываемости при механической желтухе в большей степени наблюдаются на втором этапе свертываемости, т.е. при превращении протромбина в тромбин. Это превращение является необходимым для синтеза протромбина, фактора VII, IX и X. Поскольку у человека витамин К не откладывается, постольку первые лабораторные признаки уменьшения протромбина появляются уже в первые дни после прекращения притока желчи в пищеварительный тракт. При этого рода расстройствах свертываемости при помощи лабораторных исследований устанавливается: 1) снижение протромбинового индекса до 30—40%, 2) уменьшение фактора VII и X, 3) отчетливое усиление активизации антитромбина, 4) время свертывания в стеклянных сосудах нормальное, а в силикатных оно более продолжительное. При механической желтухе (23) у около 20% больных, у которых клинически или лабораторно обнаруживаются расстройства функции печени, могут появляться симптомы геморрагического диатеза. Они возникают в результате того, что больная или разрушенная печеночная клетка продуцирует в недостаточном количестве: 1) фактор V, 2) протромбин, 3) фибриноген. Недостаток вышеперечисленных трех элементов вызывает расстройства во всех трех фазах свертываемости крови.

Необходимо у каждого больного, страдающего заболеванием печени, определить наличие существующих или угрожающих расстройств свертываемости, так как без этого трудно предпринять перед операцией какое-либо лечение или провести профилактическое мероприятие. С практической точки зрения достаточно сделать несколько простых исследований, анализ которых в отдельных периодах свертываемости иллюстрирован в таблице VIII.

Следует определять: 1) продолжительность кровотечения, 2) время свертывания крови (в стеклянных сосудах) по методу Lee-White, 3) количество тром-

боцитов в 1 мм^3 , 4) протромбиновое время, измеряемое по одноступенчатому методу Квика, 5) расход протромбина, 6) генерация тромбопластина в плазме Riggs и Douglas, 7) количество фактора V и VII, 8) тромбиновое время, 9) время фибринолиза в сгустках, которые создаются из полноценной крови.

На таблице IX представлены все виды расстройств свертывания крови, которые имеются или могут появляться при механической желтухе.

Таблица IX

Расстройства свертываемости крови при механической и паренхиматозной желтухах (Niewiarowski)*

Элементы	Механическая желтуха	Болезни паренхимы печени
Количество тромбоцитов	нормальное	нормальное или сниженное
Время свертывания крови	нормальное	нормальное или продленное
Протромбиновое время	продленное	продленное
Фактор V	нормальный	продленный
Фактор VII	сниженный	сниженный
Фактор IX и X	сниженный	сниженный
Фактор Стюарта	сниженный	сниженный
Протромбин	сниженный	сниженный
Фибриноген	нормальный	усиленный
Антитромбин	высокий	низкий
Тромбиновое время	продленное	продленное
Ретракция сгустка	продленная	продленная
Время кровотечения	продленное	продленное
Проба с наложением жгута	положительная	положительная

* S. Niewiarowski: „Metody badania układu krzepnięcia krwi i ich interpretacja w diagnostyce hematologicznej“ PZWL 1962.

При разборе каждого случая и оценке результатов исследования следует помнить, что расстройства свертываемости становятся клинической проблемой тогда, когда 1) в пробах *in vitro* недостаток или расстройства правильной функции одного элемента будут больше, чем на 80% нормы, 2) очень редко, иногда в виде исключения, недостаток одного фактора (даже большой) является причиной кровотечения во время операции, 3) оценка и клиническое распознавание существующих расстройств должно опираться на одновременном производстве всех вышеперечисленных проб. При механической желтухе в случае затянувшегося времени свертывания или сниженного протромбинового показателя с одновременным уменьшением фактора VII, достаточно в течение нескольких дней вводить внутривенно витамин K (20 мг) под контролем протромбинового времени. Витамин K поднимает медленно уровень протромбина, поэтому эффект от применения его следует ожидать не раньше, чем через 24 часа.

При повреждении паренхимы печени и в случае наличия перед операцией особых расстройств этого органа необходимо всем намеченным к операциям больным перелить свежую кровь или лучше всего свежую, но замороженную плазму. При расстройствах системы свертываемости, консервированная кровь не в состоянии выравнить эти расстройства, так как она отличается от свежей крови тем, что 1) количество кровяных пластинок в ней будет меньшим, 2) в плазме находится значительно меньше фактора V и VII, 3) фибриноген гораздо хуже реагирует с тромбином.

Исходя из этого, практически надо считать, что при расстройствах свертываемости возникших на фоне болезней печени, больным вводится свежая

и консервированная кровь в соотношении 1:2. Это важно прежде всего тогда, когда потеря крови превышает 1,5 л.

У больных с повреждением печени распознается „фибринолиз“, когда у них же перед операцией внезапно появляется трудно останавливаемое кровотечение из небольших сосудов. Хирурги считают, что это происходит в результате отсутствия фибриногена, так как больная печень не в состоянии его продуцировать в достаточном количестве и в соответствующем качестве. Гематологи не согласны с хирургами и считают, что диагностируемый последними „фибринолиз“ является кровотечением, которое развилось на фоне недостатка протромбина и факторов V и VII. Редко наблюдается уменьшение количества фибриногена до критического показателя 70 мг/100 мл, когда появляется (но не обязательно!) кровотечение. Только у 20% больных (74) отмечаются вышеупомянутые критические показатели фибриногена.

Правильная оценка этих явлений очень трудна; то, что принято считать фибринолизом, может оказаться кровотечением, возникшим на фоне отсутствия фибриногена, который исчерпался во время кровотечения. Это так называемое кровотечение, наступившее в результате массивных переливаний крови, когда по ходу операции необходимо перелить 4—6 л ее (49).

В равной мере при „исчерпании“ собственного фибриногена, как и при фибринолизе, введение больному фибриногена является единственным способом спасти ему жизнь. В таких случаях следует ввести (капельным способом) 2 г фибриногена (растворенным в небольшом количестве растворителя) или γ -амино-капроновую кислоту (100—200 г).

Литература

1. *Abderhalden R.*: Clinical enzymology — B. Van Nestrland Co-N. Y. London, 1961. — 2. *Anderston E. R., Priestley J. T.*: Annals of Surgery 133—486, 1950. — 3. *Armstrong H. A.*: В книге L. M. Zimmerman и R. Levine — Physiologic Principles of Surgery — W. B. Saunders, 1957. — 4. *Baranowski T.*: Zwięzły podręcznik chemii fizjologicznej PZWL, 1959. — 5. *Billing B. H., Latte H. G.*: Am. J. Med. 24—111, 1958. — 6. *Borkowski M., Kamiński B., Seniow S., Szczerbański J.*: PTL T. 14, 47, 1959. — 7. *Bradley S. E., Smythe C. M., Fitzpatrick H. F., Blakemore A. W.*: J. Clinic. Investigation 32—526, 1953. — 8. *Child C. G.*: S. G. O. 96—375, 1953. — 9. *Chojcecki Z.*: Pol. Arch. Med. Wewn., 11, 1962. — 10. *Cori G. T., Gehos S., Slein M. W., Cori C. F.*: Biochem. Biophysics Acta, 7—304, 1951.
11. *Czerucki W.*: Rozprawa habilitacyjna Ak. Med. w Łodzi, 1960. — 12. *Czyżewski K., Jaworski Z., Szydłowski Z.*: XLI Zjazd Chir. Polskich w Gdańsku, 1962. — 13. *Drews R.*: Pol. Przegl. Chir., XXXIII, 4, 1961. — 14. *Dumrent A. E., Douillet H., White Ch. L., Mullholand J. H.*: Annals of Surgery 153—174, 1961. — 15. *Elias H.*: Liver injury Trans 11-th Conf. Macee Foundation, 7, 1953. — 16. *Elias H.*: Biological review, 30—263, 1953. — 17. *Elias H.*: Amer. J. Anat., 90—59, 1952. — 18. *Elias H., Popper W.*: Arch. Path. 59—332, 1955. — 19. *Elias H.*: Amer. J. Anat., 85—379, 1949. — 20. *Elman R., Charnas R., Darcy H. W.*: Arch. Surg., 47—216, 1943.
21. *Elman R.*: Parenteral alimentation in Surgery. Blackiston. 1950. — 22. *Eppinger H.*: Die Leber Krankheiten, J. Springer, 1937. — 23. *Finkbiner R., Mc Govern J. J., Goldstein R., Bunker J. P.*: The Amer. Journ. of Med. 26—199, 1959. — 24. *Fleisch L.*: Arb. a. d. Leipziger phys. Int. IX. 24, 1874. Mayo и Green — Am. J. Physiol. 89—280, 1929; Machida — Zieglers Beiträge 72—808, 1924; vide: H. Eppinger — Leber Krankheiten s. 98—97 и 168 J. Springer, 1937. — 25. *Górski M.*: Pol. Arch. Med. Wewn. 23—552, 1953. — 26. *Grindlay J. H., Herrick J. F., Mann R. C.*: Am. J. Physiolog., 132—489, 1941. — 27. *Guyton A. C.*: Textbook of Medical Physiology W. B. Saunders 1958. — 28. *Ham A. W.*: Histology. Pitman Medical Publishing Co. London 1957. — 29. *Herick F. C.*: J. Exper. Med., 9—93, 1907. — 30. *Hers W. G., Kusaka T.*: Biochem et Biophys. Acta 11—427, 1953.
31. *Hunt A. H., Lehmann H.*: Journal of the British Society of Gastroenterology — Vol. 1, 303, 1960. — 32. *Ingelfinger*: в руководстве A. W. Sodeman — Pathologic Physiology W. B. Saunders, 25, 750, 1961. — 33. *Krebs W. A.*: Harvey Lecture, 44—165, 1948—49. — 34. *Lipmann F.*: Harvey Lecture, 44—49, 1948. — 35. *Lorber V., Lifson N., Sakann W., Wood H. G.*: J. Biol. Chem., 183—531, 1950. — 36. *Mc Klee F. W., Julie C. L., Lanson B. G., Whipple G. H.*: J. Exper. Med., 95, 161, 1952. — 37. *Michejda K.*: Pamiętnik XXXIV Zjazdu Tow. Chir. Polskich PZWL, 24,

1951. — 38. *Moore F. D.*: Metabolic care et the Surgical patient. W. B. Saunders, 1960. — 39. *Netter F.*: Symposium of medical illustrations — Digestric system Part. III. Liver biliary tract and Pancreas Ciba, 1957. — 40. *Nielubowicz J., Marzinek B., Pietraszkiewicz E.*: P. P. Ch., 27—7, 1955.

41. *Nielubowicz J., Marzinek B., Pietraszkiewicz E.*: P. P. Ch., 27-7, 1955. — 42. *Nielubowicz J., Chodkowska S.*: P. T. L., 8-1350, 1953. — 43. *Nielubowicz J., Wyszynacka W., Zgliczyński L.*: P. P. Ch., 33, 1961. — 44. *Nielubowicz J., Kwieciński S.*: Pamiętnik XXXIV Zjazdu Chirurgów Polskich w Warszawie 362, 1950. — 45. *Nielubowicz J.*: P. T. L. XII, 32, 1957. — 46. *Nielubowicz J.*: Badania nad powstawaniem ostrego żółtego zaniku (ostrej martwicy) wątroby. Wydawnictwo Naukowego Tow. Warszawskiego. Warszawa, 1950. — 47. *Nielubowicz J.*: Postępy Chirurgii t. IV, 75, 1957. — 48. *Nowicki S.*: Pol. Przegl. Chir., 33, 1299, 1961. — 49. *Olszewski W.*: P. T. L. 17—14, 501, 1962. — 50. *Olszewski W.*: Referat Zjazdowy na XLI Zjazd Chir. Polskich w Gdańsku, 1962.

51. *Peale A. R., Coombs J. N.*: Am. J. Chin. Pathol., 16—792, 1946. — 52. *Peters R. M., Womack N. A.*: Ann. Surg., 154—432, 1961. — 53. *Peyster F. A., Gilchrit R. K.*: в книге L. M. Zimmerman и R. Levine — Physiologic principles of Surgery — W. B. Saunders, 1957. — 54. *Popper H., Schaffner F.*: Liver structure and function. Mc Graw Hill. Book, 1957. — 55. *Ricketts H. T., Krahl M. E.*: в книге W. Sodemann — Pathologie Physiology. W. B. Saunders, 1961. — 56. *Rienhoff W. F.*: Bull. John. Hopkins, Hosp., 88—368, 1951. — 57. *Schaffner F., Kozoll D. D., Popper H.*: в книге L. M. Zimmerman, R. Levine: Physiologic principles of Surgery. W. B. Saunders, 612, 1957. — 58. *Seibert R. A., Huggins R. A., Saxton R.*: Am. J. Physiol., 170—461, 1952. — 59. *Sheila Sherlock.*: Am. J. Med. 24—805, 1958. — 60. *Sokół S., Smiechowska W., Zegarska Z.*: P. P. Ch. 333—1327, 1961.

61. *Spriman D. B., Rittenberg D.*: J. Biol. Chem., 180—715, 1949. — 62. *Storr E., Zweifelch B. W., Fuchgott R. F.*: Science 102—489, 1945. — 63. *Strisower E. H., Chaikoff 2—453*, 1954. — 64. *Szczeklik E., Bogdańska B.*: Pol. Arch. Med. Wewn., Z. 11, 1962. — *I. L., Weinman E. O.*: J. Biol. Chem., 192—453, 1951. — 65. *Summerskill H. J.*: Lancet. — 66. *Szczygiel B., Zawadowski J., Michalowski A.*: P. P. Ch., 31—993, 1959. — 67. *Szczygiel B., Zawadowski J., Michalowski A.*: P. T. L. 15—8, 1960. — 68. *Szczygiel B.*: P. T. L. 1962. — 69. *Taylor F. W.*: Ann. Surg., 140—652, 1954. — 70. *Watson C. J., Hoffbauer F. W.*: Ann. Int. Med., 25—195, 1946.

71. *Wierzbiński J.*: канд. дисерт. A. M. Poznań 1958. — 72. *Womack N. A., Peters R. M.*: Am. Surg., 146—691, 1957. — 73. *Zawadowski J., Szczygiel B., Kaleta Z.*: P. T. L., 15—32—1220, 1960. — 74. *Zweifach B. W., Shorr E., Black M. M.*: Ann. New York, Academy of Sciencer 56, 626, 1953.

13

Патофизиология желчного пузыря и внепеченочных желчных путей

АНАТОМИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ И ВНЕПЕЧЕНОЧНЫХ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

Длина желчного пузыря колеблется от 8 до 14 см, ширина 3 см, емкость его достигает 1—2 мл на 1 кг веса. В желчном пузыре различают дно, тело и шейку. Перфорация желчного пузыря чаще всего происходит на дне его. Дно направлено вперед к переднему краю печени в то место, где расположена одноименная вырезка, которая выступает из-под нее; дно может загибаться и тогда при холангиографии появляется характерная картина „фригийской шапки“.

Наиболее длинной частью желчного пузыря является тело, которое прилежит к двенадцатиперстной и ободочной кишкам и является местом концентрации внутренних протоков. Воронкообразная часть (*infundibulum*), называемая также „мешком“ или „карманом“ (Hartman), выпячивается в виде баллона, лежит на брюшинной складке и иногда заслоняет собою устье пузырного протока (рис. 131).

Стенка пузыря состоит из: 1) слизистой оболочки, 2) фиброзно-мышечного слоя и прилегающего к ней свободного слоя, 3) соединительной ткани и 4) на большей части пузыря — серозной оболочки.

Слизистая оболочка очень легко повреждается; исследуя желчный пузырь спустя 5—6 часов после смерти в слизистой оболочке обнаруживается значительный дефект (вплоть до аутолиза слизистой); который, однако, нельзя рассматривать как патологический. Поэтому гистологическое исследование желчного пузыря, удаленного во время секции, не может быть достоверным; пузырь, который удаляется во время операции, должен быть незамедлительно опорожнен и сразу же погружен в формалин.

Слизистая оболочка пузыря покрыта цилиндрическим эпителием, в котором можно обнаружить холестерин и небольшие капли жира. Слизистая оболочка дна и тела не имеет желез, слизь выделяют только шестигранные железы воронкообразной части и шейки пузыря, которые расположены немного глубже, пронизывают базальный слой слизистой до подслизистого. Слизистая оболочка образует карманы, так наз. синусы (Rokitanski-Aschoff) (рис. 132). Отдельные авторы неправильно рассматривают эти синусы как железы; они являются образованиями, вдающимися в стенку пузыря. Чаще

всего они образуются в результате какого-либо хронического воспалительного процесса. Эти образования покрыты нормальной слизистой оболочкой желчного пузыря; на косых срезах, на которых не видно соединений синусов с полостью пузыря, их можно ошибочно принять за аденокарциному. Слизистая и подслизистая оболочки стенки пузыря не имеют мышечной пластинки.

Мышечный слой состоит из неправильно расположенной сети продольных, поперечных и косо идущих волокон гладкой мускулатуры, которые перепле-

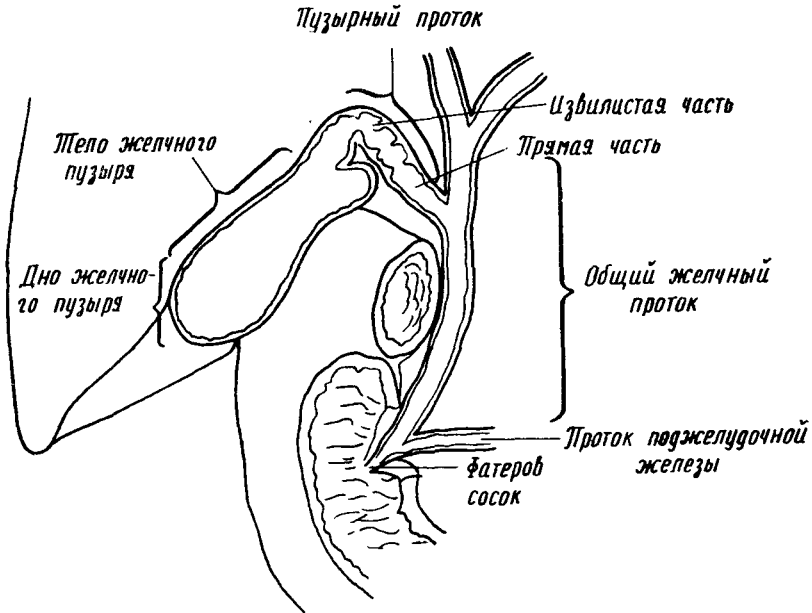


Рис. 131. Внепеченочные желчные пути

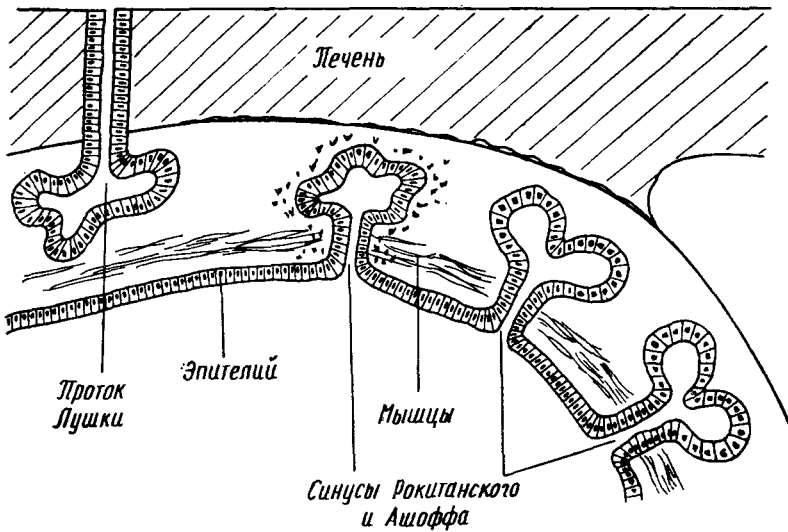


Рис. 132. Строение стенки желчного пузыря (Porrer)

таются с коллагеновыми, эластическими и ретикулярными волокнами. Очень трудно различить направление и структуру мышечных волокон и поэтому трудно судить о механизме сокращения желчного пузыря. Проходящие здесь нервные веточки, лимфатические, венозные и артериальные сосуды дают ответвления в слизистую оболочку. В той части пузыря, которая прилегает к печени, вне мышечного фиброзного слоя, находится соединительная ткань (наподобие „брыжейки“), переходящая в печеночную сумку. В этих участках проходят протоки Люшки (см. рис. 132), которые относятся к отклоняющимся протокам (*ducti aberrantes*) и внутренняя поверхность которых покрыта таким же эпителием, как и внутрипеченочные желчные протоки. Протоки Люшки начинаются в фиброзно-мышечном слое; соединяются с внутрипеченочными желчными протоками и не связаны с слизистой и с полостью желчного пузыря. Эти протоки имеют важное значение для хирурга, так как они могут быть причиной оттока желчи из печени в брюшную полость даже тогда, когда операция удаления желчного пузыря была сделана безусловно. Это одна из причин, на которые ссылаются хирурги, доказывающие необходимость дренирования брюшной полости после холецистэктомии.

Васкуляризация. Кровь поступает в желчный пузырь через *a. cystica*. Диаметр последней обычно не больше 2 мм. Поскольку *a. cystica* перед разветвлением на конечные веточки проходит рядом с шейкой пузыря, легко понять, почему застрявший в этом месте камень может способствовать инфекции и почему он становится причиной тромбоза артерии и в конечном итоге гангрены всего желчного пузыря.

Венозная кровь из желчного пузыря не попадает сразу в воротную вену; она попадает или непосредственно в печеночную паренхиму через особое сплетение (*vena colli vesicae felleae*) или собирается в отдельной венозной ветке, идущей с левой стороны желчного пузыря. Эта ветка направляется или непосредственно в печень, или образует отдельную вену, которая проходит на передней поверхности общего протока в печеночно-двенадцатиперстной связке, впадая затем в верхнюю брыжеечную вену.

Лимфатические сосуды образуют два сплетения — один в базальном, а другой в фиброзно-мышечном слое. Это второе сплетение соединяется непосредственно с лимфатическими путями. Последнее обстоятельство объясняет возможность переноса инфекции из печени непосредственно в желчный пузырь. Оба сплетения соединяются в более крупные лимфатические сосуды, которые идут параллельно с общим протоком, затем направляются к регионарным узлам печеночно-двенадцатиперстной связки и к брыжеечным узлам.

Хирурги хорошо знают два узла: один в области пузырярного протока в треугольнике Calot, другой на месте перехода общего протока в поджелудочную железу. При воспалении желчного пузыря эти узлы заметно увеличиваются; однако следует помнить, что эти узлы, идущие или вдоль или возле связки, не могут быть причиной механической желтухи.

Иннервация. Функциональная деятельность желчного пузыря в незначительной степени или вовсе не зависит от нервных раздражителей; известно только, что после ваготомии в результате уменьшения напряжения стенки, количество желчи, заполняющей желчный пузырь натошак, увеличивается в два раза, не сопровождаясь какими-либо клиническими симптомами. Идущие от диафрагмального нерва парасимпатические волокна проводят при желчной колике иррадиирующие боли по направлению к правому плечевому суставу. Предполагается, что определенную роль играет симпатическая система, нервная система которой (10) предупреждает экспериментальное воспаление желчного пузыря.

Пузырный проток. Длина его равна около 3—4 см, а ширина 2—3 мм; внутреннее отверстие протока более или менее соответствует ширине спички (7). Пузырный проток состоит из части, прилегающей к шейке пузыря, спиральной части и гладкой части, находящейся вблизи общего протока. В спиральной части пузырьного протока слизистая образует складки (так наз. спиральные клапаны Heister), которые, однако, не играют никакой функциональной роли. Пузырный проток может при непроходимости общего протока 10-кратно увеличиваться. Внутренняя стенка пузырьного протока выстлана цилиндрическим эпителием, в подслизистом слое внепеченочных желчных протоков имеются слизистые железы, выделяющие слизь. Если при операции оставить длинную культю, то спустя некоторое время, если она плохо проводит желчь в общий проток, могут образоваться различного рода кисты, которые вызывают боли. Это так называемый „синдром после холецистэктомии“ или „синдром длинной культы“ (19).

Общий проток. Диаметр его равен около 0,5—0,6 мм, внутренний просвет соответствует более или менее ширине гусиного пера (7). Стенка общего протока состоит из соединительной ткани и содержит множество эластических и коллагеновых волокон, которые отличаются особенной упругостью и способностью растягиваться. Большинство авторов считает, что общий проток, кроме конечной части, не содержит элементов гладкой мускулатуры; последние беспорядочно разбросаны в виде отдельных полосок. Когда в результате какого-либо препятствия наступает в общем протоке механический застой желчи, проток заметно расширяется. В этих условиях ширина его может достигать 2—3 см, при этом он не некротизируется и не разрывается. Железы, продуцирующие слизь, находятся в более глубоких слоях стенки общего протока, достигая иногда его подслизистого слоя. Слизистые железы продуцируют слизистую жидкость, которая является характерной примесью к желчи.

Фатеров сосок (рис. 133 и 134). Общий проток впадает в двенадцатиперстную кишку в области средне-задней ее поверхности на границе средней и нижней трети. Нередко, однако, устье его находится значительно выше, и тогда это обстоятельство при наличии язвы двенадцатиперстной кишки может быть причиной незамеченного повреждения общего протока. Концевой отрезок общего протока называется ампулой (*ampulla Vateri*), а заметное со стороны двенадцатиперстной кишки кратерообразное выпячивание слизистой в области устья общего протока называется фатеровым соском (*papilla Vateri*). Длина фатерова соска равна примерно около 2—3 мм и чаще всего является общим устьем протока поджелудочной железы и общего протока. Эти два протока редко впадают отдельно в двенадцатиперстную кишку. В концевом отрезке общего протока различаются три мышечные (гладкие!) полоски, окружающие фатерову ампулу и устье (в двенадцатиперстную кишку) общего и поджелудочного протоков. Все эти три мышцы составляют сфинктер Одди (25). Этот участок очень трудно анатомически исследовать; значение этого сфинктера для патологии желчных путей является настолько важным, что многие ученые занимались и продолжают его изучать. Boyden (4, 5, 28) считает, что сфинктер Одди у человека можно разделить на 3 функциональные группы: 1) сфинктер общего протока (*sphincter choledochus*), который состоит из кольцевых мышц окружающего конечную часть общего протока, 2) очень редко устанавливаемого, весьма слабо выраженного сфинктера протока поджелудочной железы (*sphincter ductus pancreaticus*) состоящего как и предыдущий сфинктер из циркулярных мышц и 3) сфинктера ампулы (*sphincter ampullae*), который состоит также из циркулярных мышц (являющихся продолжением циркулярных мышц протоков общего и поджелудочной железы). Снаружи

от циркулярных мышц находится полоска гладкой мускулатуры. Boyden считает, что циркулярные волокна могут сжимать сосок, а продольные, которые являются продолжением продольного мышечного слоя двенадцатиперстной кишки, могут сокращать, выравнивать и как бы напрягать сосок, регулируя таким образом желчеотделение и отток в двенадцатиперстную

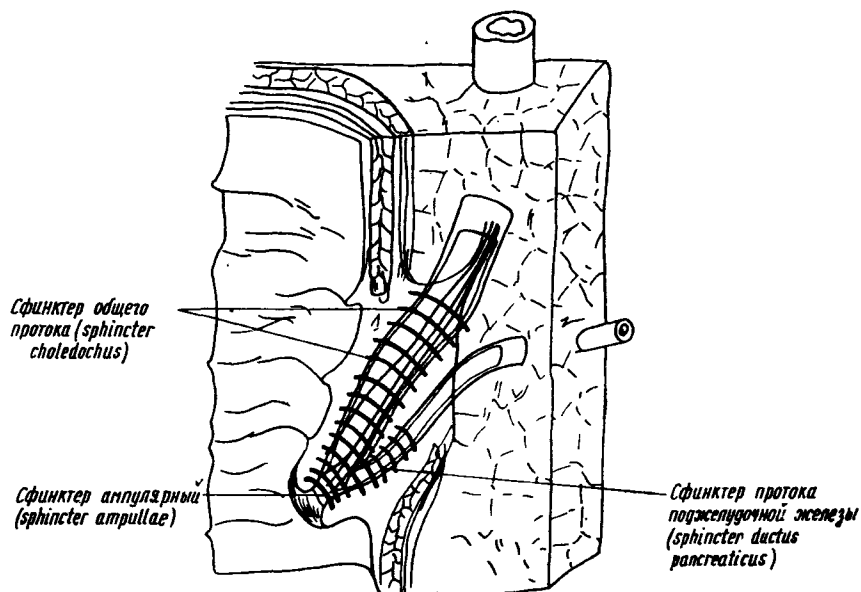


Рис. 133. Область фатерова соска (Boyden)

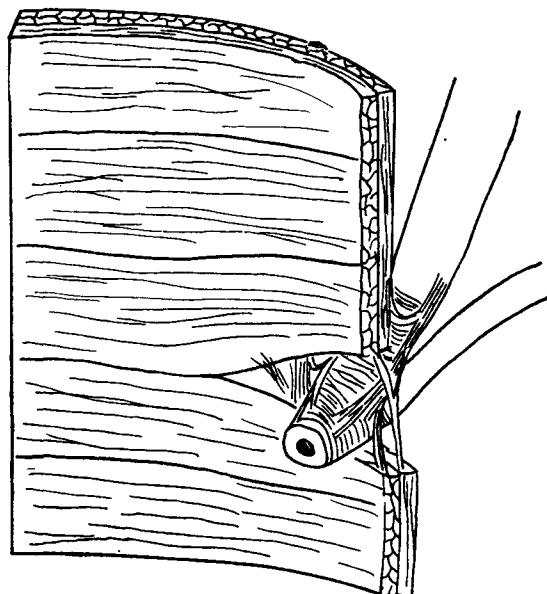


Рис. 134. Участок устья общего протока со стороны двенадцатиперстной кишки. Обращает на себя внимание переход мышечных волокон этой кишки на ампулу общего протока (*ampulla Vateri*)

кишку сока поджелудочной железы. В равной мере циркулярная, как и продольная части сфинктера ампулы облегчают функцию сфинктеров общего и поджелудочного протоков, синхронизируя при помощи продольных волокон выделение желчи и сока поджелудочной железы с движениями двенадцатиперстной кишки.

Описанная анатомическая система относится чаще всего к общему устью обоих протоков в двенадцатиперстной кишке и согласно различным статистикам встречается в 35—98% случаев. В остальных случаях поджелудочный проток или соединяется с желчным протоком высоко и далеко от двенадцатиперстной кишки, или оба протока расходятся.

Иннервация сфинктера Одди осуществляется волокнами желудочно-двенадцатиперстного сплетения, которые вдоль желудочно-двенадцатиперстной артерии (*a. gastroduodenalis*) содержат ветки обоих печеночных сплетений, а также правого блуждающего нерва. Очень часто наличие общего устья обоих протоков дает основание для предположения, что поджелудочный сок

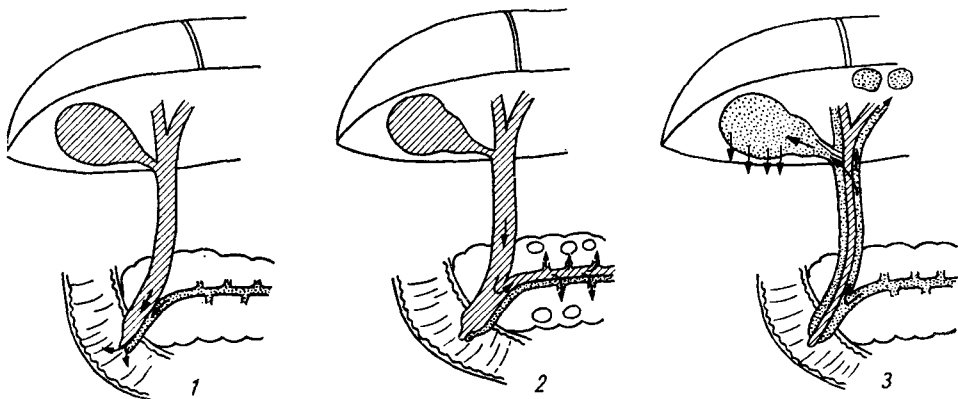


Рис. 135. Схема забрасывания желчи в поджелудочные пути и поджелудочного сока в желчные пути. 1 — нормальные условия, 2 — забрасывание желчи в поджелудочные пути — некроз поджелудочной железы, 3 — забрасывание поджелудочного сока в желчные пути — желчное воспаление брюшины без перфорации желчных путей и некроз поджелудочной железы

„забрасывается“ в желчь или, наоборот, последняя попадает в поджелудочные пути. Такого рода общая связь, осуществляемая через общий канал фатеровой ампулы, теоретически возможна тогда, когда: 1) устье фатерова соска на самом конце закрыто, 2) когда давление в одном из протоков (поджелудочном или желчном) будет выше, чем в другом, 3) когда длина протока будет больше, чем половина ширины ампулы. Закупоривают устье фатерова соска в двенадцатиперстную кишку застрявший камень, опухоль, может иметь место воспалительное сужение или спазм (рис. 135). Эта теория пользуется успехом у многих ученых, которые считают, что забрасывание поджелудочного сока в желчные пути и желчи в поджелудочные пути являются причинами некроза поджелудочной железы и воспаления желчного пузыря и даже некроза печени (1, 8, 20).

Анатомическое деление сфинктера Одди на отдельные мышцы, как и вытекающая отсюда возможность забрасывания желчи в поджелудочную железу и сока последней в желчные пути, у нас в Польше, в силу сложившихся традиций, является общепризнанными. Однако эти факты следует соответственно рассматривать и учитывать, что выводы, касающиеся функции

сфинктера в значительной мере опираются на анатомические исследования маленького (2—3 см) отрезка общего протока и двенадцатиперстной кишки. На основании этих исследований можно сделать вывод, что сфинктер фатеровой ампулы соединяется с мышцами двенадцатиперстной кишки. Эти выводы можно объяснять двояко. Можно считать как Boyden и многие его предшественники (4, 5, 8, 15, 28, 30), что отдельные части сфинктера Одди могут сжиматься независимо от функции пищеварительного тракта, или наоборот, считать, что весь сфинктер является частью мышц двенадцатиперстной кишки.

В соответствии с изложенными рассуждениями весь механизм, регулирующий приток желчи в пищеварительный тракт или большая его часть зависит от продольных и циркулярных мышц двенадцатиперстной кишки. Такого рода рассуждения опираются на рентгенокинематографические исследования двенадцатиперстной кишки (Bernard), (2).

Сфинктер Одди называется „*musculus complexus duodeni*“. Он является частью мышц двенадцатиперстной кишки, функционирует вместе с движениями кишок и зависит полностью от последних. Исходя из этого ритмический отток желчи в двенадцатиперстную кишку зависит от функции и движений этого участка пищеварительного тракта, а не от самостоятельной, независимой, эвакуационной деятельности сфинктера Одди и фатерова соска. Эта проблема продолжает дискутироваться и является предметом многих споров (3, 9, 24).

ФУНКЦИЯ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

У здорового человека желчный пузырь выполняет следующие функции (12, 13):

- 1) является резервуаром, куда собирается желчь,
- 2) регулирует и поддерживает на постоянном уровне давление желчи в желчных протоках,
- 3) сокращаясь одновременно с раскрытием сфинктера Одди, проталкивает желчь в общий проток,
- 4) сгущает желчь, которая переходит в пищеварительный тракт уже в соответствующей концентрации и достаточном количестве для нормального переваривания пищи,
- 5) если печеночная желчь (до 1000 мл в сутки) иногда задерживается, пузырь играет роль резервуара, где между приемами пищи может концентрироваться 200—250 мл желчи, которая в любую минуту может быть выделенной в двенадцатиперстную кишку.

Заполнение и опорожнение пузыря. Происходящие, иногда очень быстро, сложные функции заполнения и опорожнения пузыря, можно искусственно представить в нижеследующих схемах:

I. Печень постоянно выделяет слабо концентрированную желчь. Если желудок и двенадцатиперстная кишка пусты, желчь накапливается в общем протоке, который при помощи сфинктера Одди закрывается. Если давление желчи в общем протоке превышает 200 мм H₂O, желчь через пузырьный проток попадает в пузырь.

II. В момент, когда начинает действовать специальный раздражитель, желчный пузырь сокращается, а сфинктер Одди открывается. Эта функция желчного пузыря напоминает сокращения матки и открытие влагалищной части шейки. В момент опорожнения пузырь приподнимается и уплотняется. Пузырь сокращается одновременно во всех своих участках, и желчь про-

талкивается в общий проток. Давление желчи в общем протоке в период опорожнения пузыря снижается до 100 мм H₂O. Сокращение пузыря происходит благодаря тоническому спазму, который продолжается 5—30 минут; во время спазма давление желчи в пузыре поднимается до 300 мм H₂O. Одновременно 2—5 раз на минуту происходит еще добавочный спазм пузыря, в котором давление желчи поднимается еще выше, на дополнительные 30 мм H₂O. Таким образом, максимальное давление, выбрасывающее из пузыря желчь в момент ее перехода в общий проток, будет, выше, чем давление, которое проталкивает желчь из печени. Во время холецистографии и холецистокинематографии можно проследить сокращения желчного пузыря. Перистальтические движения пузыря наблюдаются только у животных (10). Существует неправильный взгляд о том, что отток желчи в двенадцатиперстную кишку зависит от перемены давления в брюшной полости и от дыхательных движений. Раздражителем, вызывающим движение желчи в двенадцатиперстную кишку является гормон холецистокиназа. Этот гормон является частью секретина. Он образуется в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки в результате воздействия желудочного сока, пищи, лекарств. Особенно сильно действует желточный жир яиц, сметана, кислоты и желчегонные и очистительные средства (MgSO₄ и Na₂SO₄). Обратное действие вызывают углеводы; они уменьшают активность холецистокиназы. Атропин уменьшает спазм пузыря и не влияет на действие холецистокиназы (табл. I). Морфин усиливает ритмический спазм пузыря и сокращает сфинктер, пилоркарпин может вызвать резкое движение желчи из пузыря в общий проток, но не ускоряет опорожнения пузыря, так как на подобие морфина одновременно сжимает сфинктер. Экстракт из гипофиза вызывает спазм пузыря и опорожнение его спустя 10—15 минут (14). После операции на желудке (резекция, анастомоз, пилоропластика) желчный пузырь в течение первых трех дней после операции атонически раздувается, затем после приема яичного желтка сжимается также, как и до операции (22, 27).

Сгущение желчи. В течение суток желчь собирается в желчном пузыре. Здесь она сгущается (даже 10-кратно). Благодаря этому из 500—1000 мл желчи, которую продуцирует печень в течение суток, создается 50—70 мл концентрированной готовой к использованию желчи. Это количество хорошо вмещается в небольшом желчном пузыре. Сгущение желчи происходит благодаря тому, что слизистая оболочка пузыря поглощает воду и хлориды. Благодаря этим свойствам, наиболее важные для переваривания пищи соли желчных кислот в концентрированном виде всегда готовы к использованию, а давление внутри желчного пузыря может оставаться на постоянном небольшом уровне. E. Graham и W. Cole использовали для холецистографии описанную выше способность концентрации желчи. Суть ее заключается в том, что дающие тень, связанные с йодом красители (тетрайодофталеин и его производные), принятые per os или введенные внутривенно, попадают через печень в желчный пузырь и здесь с желчью они сгущаются. Таким образом на снимке, сделанном спустя 12 часов после приема этих препаратов, отчетливо видны контуры желчного пузыря и находящихся в нем отложений. Если в этих условиях на снимках желчный пузырь не будет виден, то это можно объяснить:

- 1) непроходимостью пузырного протока (95% исследованных больных),
- 2) непроходимостью общего протока или печеночных протоков,
- 3) повреждениями печеночных клеток, которые потеряли способность выделения красителя вместе с желчью,
- 4) преждевременным опорожнением пузыря (очень редкое явление, необходимо повторить холецистографию). Если при холангиографии видны

контуры желчного пузыря, больной получает яичный желток, который вызывает сокращение пузыря. Таким образом можно проверить функциональную способность желчного пузыря, а также быстроту, с какой он опорожняется.

Секрция стенки желчного пузыря. Пузырь в среднем выделяет в течение дня около 29 мл густой слизи, которая охраняет стенку от токсического

Таблица I

Влияние различных раздражителей* на функцию сфинктера и пузыря

Раздражитель	Реакция сфинктера Одди	Реакция пузыря	Давление в желчных путях
Жир (в особенности желток яйца, сметана, прованское масло)***	расслабление	спазм	падает
<i>Amylum nitrosum</i> и нитроглицерин (0,5 мг)	расслабление	расслабление	падает
Морфий 0,015	резкая, длительный спазм	без эффекта или слабое усиление тонического и ритмического спазма	увеличивается
Пилокарпин 6 мг	спазм (особенно у животных)	спазм	
Папаверин 0,03	сомнительное расслабление	расслабление	падает
Адреналин	сомнительная спазм	сомнительная расслабление	
Никотин	непрочное расслабление (?)	спазм	
Гистамин	расслабление	легкий спазм	
MgSO ₄ ***	расслабление		
Спиналномозговая анестезия	расслабление		
Симпатэктомия	расслабление (?)		
Страх, злоба		спазм	
Холестистэктомия	сначала полный парез		
Легкое раздражение блуждающего нерва**	расслабление	спазм	
Сильное раздражение блуждающего нерва	спазм	спазм	
Раздражение симпатического нерва	спазм	расслабление	

* Оценка реакции сфинктера у людей сделана на основании отдельных исследований у больных с холедохостомией (19, 23), а данные о желчном пузыре базируются главным образом на холецистографиях. Все эти данные относятся к людям и только данные, относящиеся к раздражению блуждающего и парасимпатического нервов, базируются на экспериментальных работах Westphal (30).

** Westphal объясняет трудные для понимания различные реакции сфинктера на более слабые и более сильные раздражения блуждающего нерва тем, что иннервация сфинктера Одди неодинакова в различных его отделах. Так наз. двенадцатиперстная часть или „*antrum*“ (соответствует сфинктеру ампулы Voorden) сфинктера Одди сокращается при раздражении блуждающего нерва, а расслабляется под влиянием парасимпатического нерва. Иннервация наиболее периферически расположенной части (так наз. пилорическая, ие имеющая анатомического термина) совершенно иная — блуждающий нерв расслабляет эту часть, а симпатический вызывает ее спазмы. Таким образом раздражение блуждающего нерва может вызвать двоякого рода функциональные расстройства.

*** После приема так наз. горькой соли (MgSO₄) уменьшается на 42% объем желчного пузыря, а сопротивление сфинктера уменьшается на 3 см; после приема желтка объем пузыря уменьшается на 71%, а сопротивление пузыря уменьшается на 7 мм H₂O.

действия желчи. Эта слизь водянистой консистенции, с ясножелтой окраской является не „белой желчью“, а секретом стенки желчного пузыря, богатого карбонатами, смешанными с экссудативной жидкостью, которая заполняет пузырь после частичного или полного удаления желчи. Стенка желчного пузыря, в особенности при воспалительных состояниях ее и при непроходимости пузыря, может выделять в желчь, или в экссудативную жидкость кальций. Таким образом создаются кальциевые примеси в воспалительных камнях. Реже встречается обызвествление части или всей стенки желчного пузыря (*cholecystitis petrosa*) (25).

Спазм сфинктера Одди. Очень трудно проанализировать ту связь, которая имеется между сфинктером Одди и желчным пузырем, так как прижизненно почти невозможно измерить как давление в пузыре, так и напряжение сфинктера; результаты анатомических и фармакологических исследований являются очень разноречивыми и преимущественно основываются на экспериментах на животных.

В соответствии с исследованиями Meltzer (18) желчный пузырь и сфинктер Одди иннервируются антагонистами. Во время расслабления желчного пузыря сжимается сфинктер и, наоборот, при спазме последнего расслабляется пузырь (рис. 136). Первоначально теория Meltzer казалась рабочей гипотезой, но Westphal (30) в 1937 г. доказал на основании убедительных экспериментов, что антагонистическая иннервация существует на самом деле. Невооруженным глазом Westphal наблюдал у кроликов и морских свинок, как просвечивающийся через двенадцатиперстную кишку фатеров сосок попеременно в зависимости от функции пузыря сжимался, а затем расслаблялся. Однако в настоящее время теория Westphal считается недостаточно обоснованной; однако следует считать с фактом, что существует сложная синхронизированная функция сфинктера и пузыря. Об этом убедительно говорят холецисто-радиокинематографические снимки (16, 17).

Исходя из теории Westphal, Bergman (1) ввел понятие „дискинезия“, т.е. некоординированная функция системы: желчный пузырь — сфинктер. Bergman, базируясь главным образом на первых холецистограммах и на зондирование двенадцатиперстной кишки предполагал, что существует возможность, чтобы под влиянием эмоциональных, соматических влияний или рефлекторных нервных раздражителей сфинктер Одди сжимался настолько, чтобы никакие раздражители, идущие от желчного пузыря, не могли его раскрыть. Спазм такого типа может вызвать не только подъем давления в желчных путях, но и коликоподобные боли.

Врачи стали охотно пользоваться термином „дискинезия“, включая сюда хронические гепатиты, боли в животе, которые ошибочно рассматривались как исходящие из желчных путей, рецидивирующие боли после операции на желчных путях. В Европе, главным образом во Франции, предложены даже два отдельных понятия дискинезий: гипертоническая и гипотоническая.

При гипертонической дискинезии расстройства заключаются в нарушении функции сфинктера, который под влиянием рефлекса (иногда патологического) или раздражителя вместо того чтобы раскрыться при одновременном спазме пузыря, наоборот, закрывается, увеличивает давление в желчных путях, вызывает боли, застой желчи и даже желтуху. Сторонники этой теории в доказательство правильности своих рассуждений приводили тот факт, что на холецистографиях и на холангиографиях отмечается более длительная, чем в норме, задержка желчи в пузыре. Причинами для такого рода некоординированной функции сфинктера могут быть: а) нарушения равновесия вегетативной системы (1, 2, 23), б) невралгические расстройства типа „*migraine biliaire duodénale*“ (29), в) язва двенадцатиперстной кишки, г) язвенное воспа-

ление толстого кишечника, ж) панкреатит, з) ваготомия, к) повышенная кислотность, л) гормональные расстройства (24, 29), м) аллергия (29) и т.д.

При гипотонической дискинезии имеет место дисфункция желчного пузыря. Этот так наз. „ленивый“ пузырь, реагирующий ненормально на раздражители, которые должны его возбуждать. „Ленивая“ реакция пузыря происходит невзирая на то, что в нем находится желчь, а функция сфинктера нормальная. Причинами такого типа дискинезий могут быть конституциональные факторы (1, 29), гормональные расстройства, в особенности при недостаточности щито-

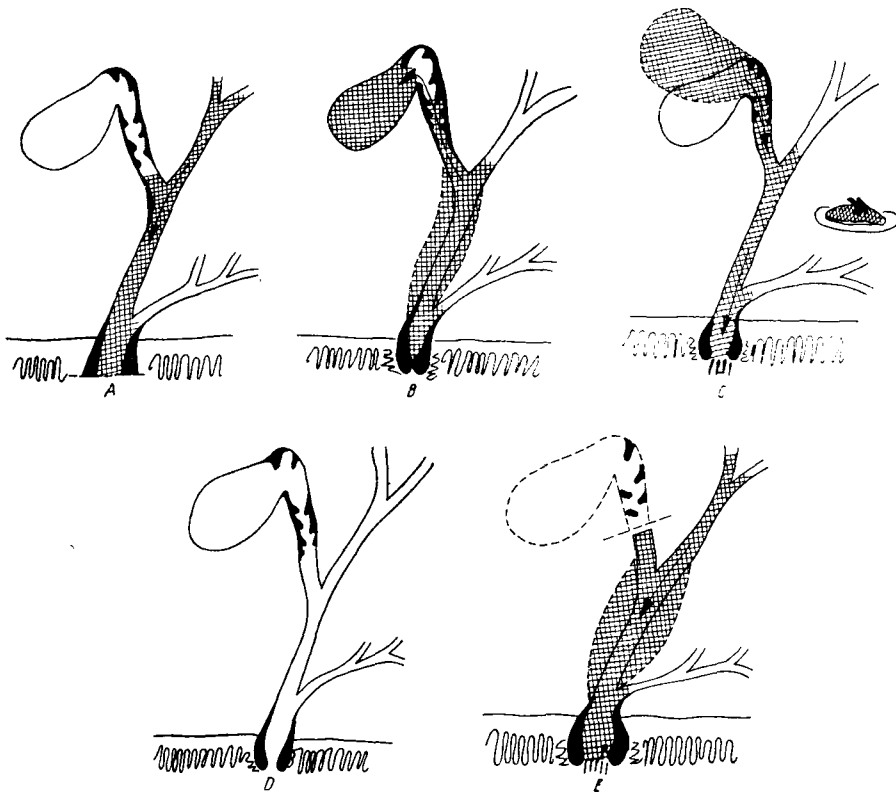


Рис. 136. Желчный пузырь. А — Нормальное состояние желчного пузыря у человека натощак. В — Пузырь заполняется желчью. Сфинктер Одди закрыт. Периодическое расширение общего протока и заполнение пузыря. С — Нормальное опорожнение пузыря. Под влиянием пищи, находящейся в желудке и двенадцатиперстной кишке, сфинктер Одди раскрывается. Пузырь становится упругим, сокращается и проталкивает желчь в общий проток струей. D — После разрыва сфинктера (сфинктеротомия), теоретически пузырь не наполняется желчью. E — Теоретическое объяснение наблюдаемого после холецистэктомии, расширения общего протока при открытом (как это предполагается) сфинктере

видной железы и во время беременности. Очень трудно дать объективную оценку дискинезий, ибо многие высказывания носят или дискуссионный характер или базируются на недостаточно убедительных экспериментах.

Автор (Nielubowicz) считает, что значительное большинство „дискинезий“, которые распознаются перед операцией после длительного тщательного наблюдения и исследования, диагностируются как болезнь, напоминающая печеночное или желчно-каменное заболевание. Незначительные по величине камни не выявляются во время холецистографии. Послеоперационные дис-

кинезии возникают, если не удалены все камни, если имеется послевоспалительное сужение желчных путей или воспаление последних, хронический панкреатит, изъязвление двенадцатиперстной кишки и, наконец, при наличии конкретных анатомических изменений.

С другой стороны, всякий, кто проводит контрольную холангиографию через введенный в общий проток дренаж, хорошо знает, как легко у человека в таких условиях вызвать приступ печеночной колики (19), в особенности тогда, когда контрастное вещество вводится очень быстро и в большом количестве. На экране видны характерные контуры сжатого конечного отрезка общего протока, который не пропускает контрастное вещество. Спустя некоторое время после приема сосудорасширяющих лекарств (*amylum nitrosum*, *nitroglycerinum*) спазм и боль исчезают.

Ivy (11) — один из авторов термина „дискинезия“ — пользовался этим понятием при описании картины, которая наблюдается при зондировании двенадцатиперстной кишки. Он наблюдал спазм сфинктера тогда, когда под влиянием обычного раздражителя — приема горькой соли — появлялась колика, а желчный пузырь (судя по неокрашенному содержанию двенадцатиперстной кишки) не опорожнялся. Описанный спазм вместе с болью может сопутствовать различным патологическим процессам в брюшной полости, однако он не может возникнуть на „нервной“ почве или быть причиной длительной болезни, или даже желтухи, как это интерпретируется отдельными авторами (23).

Клинический опыт и наблюдения подтверждают, что функции сфинктера Одди и желчного пузыря являются координированными и что после перерезки сфинктера (*sphincterotomy*) следует всегда удалить желчный пузырь. Если в этих условиях оставить желчный пузырь, то он благодаря отсутствию раздражителей, идущих от сфинктера, становится „неподвижным резервуаром“, который легко инфицируется. Рис. 136 иллюстрирует функцию желчных путей после удаления пузыря.

На основании экспериментальных данных доказано, что после удаления здорового желчного пузыря, давление в общем протоке падает до 0, наступает временный парез сфинктера и желчь непрерывно поступает в двенадцатиперстную кишку. Спустя некоторое время (от нескольких до нескольких десятков дней) функция сфинктера Одди восстанавливается; устье в двенадцатиперстной кишке закрывается и открывается только под влиянием нового рефлекса тогда, когда давление в общем протоке способно преодолеть сопротивление сфинктера. У экспериментальных животных отмечается характерное расширение общего протока, которое можно уже отметить спустя 60 дней после операции. В этих наблюдениях отсутствуют убедительные доказательства; однако проще всего принять, что после временного пареза сфинктер Одди начинает функционировать, и что желчь, которая заполняет проток в периоды, предшествующие открытию сфинктера, расширяет проток (19). Неизвестно, как вели бы себя желчные пути после удаления нормального пузыря, но каждый хирург знает, что:

1) во время лапаротомии у больных, которые раньше подвергались холецистэктомии, всегда наблюдается расширение общего протока, несмотря на то, что он является полностью проходимым и нормальным, 2) при удалении так наз. „выключенного“ пузыря (т.е. с непроходимым пузырным протоком), общий проток всегда бывает расширенным.

Непроходимость пузырного протока связана с условиями, которые создаются в организме после холецистэктомии. Многие холангиографии и холангиокинематографии, сделанные при помощи дренажа, вставленного в общий проток, выявили, что почти всегда после холецистэктомии сфинктер Одди

функционирует и что спустя 5—7 дней после операции контрастное вещество после наполнения общего протока начинает переходить в двенадцатиперстную кишку. Это указывает на то, что после холецистэктомии или в результате выключения пузыря восстанавливается функция сфинктера, который сжимает устье общего протока в двенадцатиперстную кишку. Все это вместе, по всей вероятности, и является причиной расширения общего протока, наблюдаемого, как правило, после холецистэктомии.

Симптомокомплекс после холецистэктомии. 80—90% больных, которые подвергались операции удаления желчного пузыря, излечиваются и возвращаются к нормальной жизни без каких-либо недомоганий. У остальных 10—20% в разное время после операции, чаще всего спустя 4—6 месяцев, появляются вновь боли и недомогания, напоминающие такие же, какие имели место перед операцией. Эти боли и недомогания являются „симптомокомплексом после холецистэктомии“, который может быть вызван (19):

- 1) перевязкой или перерезкой желчных путей во время операции (21%),
- 2) оставлением незамеченных камней (25%),
- 3) оставлением желчных и двенадцатиперстных протоков,
- 4) частичной или полной непроходимостью, вызванной послеоперационными спайками (23%),
- 5) хроническим фиброзным панкреатитом (6,6%),
- 6) воспалением желчных путей (15%).
- 7) так наз. длинной культей пузырного протока,
- 8) сужением или воспалением фатерова соска,
- 9) плохим перевариванием жиров, что связано с отсутствием специального активатора поджелудочной липазы, которую выделяет стенка пузыря.

К этому перечню следует добавить еще дискинетические расстройства, которые однако не могут быть причинами длительных недомоганий.

ХОЛЕЦИСТИТ

Холецистит почти всегда сопровождается желчно-каменной болезнью. Отсюда, естественно, возникает вопрос, является ли первый результатом второго или наоборот или, наконец, могут ли оба процесса протекать параллельно, независимо друг от друга. До сих пор эта проблема остается нерешенной. У громадного большинства больных, оперированных по поводу холецистита, обнаружены камни, однако у 2—8% оперированных, желчный пузырь оказался воспаленным и не содержал камней; это является доказательством того, что бывает холецистит без камней (26).

Уже давно утвердился взгляд, что холецистит может быть вызван: 1) застоем желчи, 2) бактериальной инфекцией, 3) сильно действующими веществами, такими как поджелудочной сок, холестерин, желчные кислоты.

Причинами застоя желчи в пузыре являются беременность, опухоли в брюшной полости, а также плохое опорожнение пузыря. В бактериальной этиологии холецистита убеждают такие факты, как воспаление желчи, наличие в 70—90% (26) случаев бактерий в стенке пузыря, даже тогда, когда желчь является стерильной. В 50—60% случаев желчь бывает инфицированной, чаще всего *Bac. coli*, *s. typhosa* и в особенности, гемолитическими стрептококками. Кажущееся противоречие, вытекающее из сосуществования стерильной желчи с инфицированной стенкой пузыря, объясняется наличием в желчи желчных кислот, которые действуют бактерицидно и часто стерилизуют желчь. Бактериальный холецистит без камней и без раздражающего действия химических веществ наблюдается редко и встречается только при

тифозных бактериемиях (*Bac. typhi*) или при других язвенных гематогенных инфекциях, вызванных *Cl. Welchii* и *Aerobacter aerogenes*.

К химическим веществам, которые могут вызвать воспаление желчного пузыря, относятся поджелудочный сок, холестерин и желчные кислоты. Поскольку стенка пузыря избирательно всасывает больше желчных кислот, чем холестерина, постольку при холецистите в желчи отмечается больше холестерина, чем желчных кислот. Это явление можно рассматривать как причину характерной картины *cholesterosis*, при которой слизистая пузыря оказывается насыщенной холестерином. С патологоанатомической точки зрения это изменение не имеет признаков воспаления, однако отдельные авторы рассматривают его как изменение, предшествующее желчно-каменной болезни. При экспериментальных исследованиях воспалительное состояние желчного пузыря поддерживается панкреатическим соком, который попадает туда из желчных путей.

Очень трудно установить этиологический фактор холецистита, ибо нельзя его экспериментально воспроизвести. Введение в желчный пузырь животных различных бактерий не дает никакого эффекта. Только при инъекции 5% раствора желчных кислот одновременно в пузырь и в воротную вену, а также при внутривенном введении раствора Dakin могут возникнуть изменения, схожие с теми, которые встречаются при холецистите. Вызванный таким экспериментальным путем гематогенный холецистит излечивается в течение 6 недель и желчный пузырь становится совершенно здоровым.

Холецистит может протекать остро и хронически. При остром холецистите гистологическая картина может быть двоякой. Суть изменений сводится или к утолщению стенки, которое происходит в результате большого отека серозной оболочки и подсерозного слоя без слизистых инфильтратов в слизистой, или отек бывает не столь большим, но зато в слизистой отмечаются такие же воспалительные инфильтраты, как при аппендиците или при других острых воспалениях пищеварительного тракта. Отдельные патологоанатомы рассматривают эти две картины с точки зрения различных причин, вызвавших воспалительный процесс в желчном пузыре. При воспалительном процессе, протекающем с большим отеком, причиной его может быть химический фактор, а при воспалении с инфильтратом — бактериальный фактор. При обоих видах воспаления серозная оболочка гиперемирована и покрыта фиброзным налетом. При хроническом воспалении обычно выявляется отчетливое утолщение слизистой с типичными инфильтратами, состоящими из плазматических клеток, лимфоцитов и многоядерных лейкоцитов. При затянувшемся воспалительном процессе в стенке пузыря развивается грануляционная ткань. На косых срезах видны изолированные синусы (Rokitanski), которые не связаны со слизистой и могут быть ошибочно диагностированы как раковые образования. Иногда имеется характерная пролиферация эпителия с образованием новых желез, так наз. *cholecystitis glandularis proliferans*, который гистологически напоминает рак. Однако это не рак, даже не предраковое состояние — изменения этого типа получены в экспериментах для получения рака пузыря путем введения в него инородных тел (16).

ЖЕЛЧНО-КАМЕННАЯ БОЛЕЗНЬ И КАМНИ ЖЕЛЧНЫХ ПУТЕЙ

В Польше, в больницах и клиниках, в течение года лечатся по поводу болезни печени, желчного пузыря и камней желчных путей около 34000 больных. Из этого количества около 17000 это больные с желчно-каменной бо-

лезнью и камнями желчных путей (31). Эта болезнь, в особенности у лиц старшего возраста, встречается очень часто несмотря на то, что число оперированных и излеченных больных увеличивается. Данные патологоанатомических институтов указывают, что камни встречаются в 6—29% всех вскрытий (7). На основании статистических данных, можно считать, что камни встречаются у больных:

- 1) диабетом (30% больных диабетом в возрасте старше 20 лет имеют камни),
- 2) панкреатитом (¼ больных страдают одновременно камнями желчных путей),
- 3) циррозом печени,
- 4) язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки,
- 5) злокачественной анемией и
- 6) гипофункцией щитовидной железы.

До сих пор неизвестны причины, вызывающие образование камней, однако организация их, видимо, происходит следующим образом:

Среди самых важных ингредиентов желчи (желчных кислот, билирубина и холестерина) билирубин слабо, а холестерин почти совсем не растворяются в воде. Эти ингредиенты остаются в желчи, в растворе, благодаря наличию желчных кислот и солей жирных кислот, которые уменьшают поверхностное натяжение раствора. В нормальных условиях количественное отношение холестерина к солям желчных кислот составляет 1 : 20—1 : 30. Когда эта пропорция увеличится больше, чем 1 : 50 (благодаря увеличению холестерина или уменьшению желчных кислот) холестерин начинает кристаллизоваться и становится остовом или составной частью различного рода камней. Хотя состав желчи не является отражением состава плазмы, однако клинические наблюдения указывают на то, что камни преимущественно появляются у людей с повышенным уровнем холестерина или билирубина в крови.

Повышенный уровень холестерина наблюдается при гипофункции щитовидной железы, нефрозе, беременности, ожирении, диабете. При трех последних заболеваниях камни встречаются очень часто. В равной мере увеличение билирубина в крови при гемолитических желтухах, как правило, связано с наличием пигментных камней.

До сих пор неизвестно, что является наиболее важной причиной и движущей силой всего вышеописанного механизма. Чаще всего можно предполагать наличие

- 1) инфекции,
- 2) застоя желчи,
- 3) высокого уровня холестерина в крови.

1. Инфекция и связанное с ней воспаление стенки пузыря вызывает усиленное поглощение желчных солей (больше, чем холестерина). рН поднимается и в полости пузыря накапливается десквамированный эпителий. Это способствует кристаллизации холестерина, который вместе с эпителием и с богатым белком экссудатом может создавать остовы камней. Следует отметить, что воспалительноизмененная слизистая выделяет соли натрия, которые переходят в желчь и образуют билирубинат натрия. Последний легко выпадает из этого соединения и способствует превращению кристаллов холестерина в смешанные камни (воспалительного типа). На основании исследований, проведенных *in vitro*, можно предполагать, что наличие *Bac. coli* или других микробов способствует процессу кристаллизации холестерина. Моупһан следующим образом высказался о роли микробов в процессе организации камней: „Всякий камень является памятником и могилой микробов, которые находятся в них, в живом или мертвом состоянии“. Суть процесса кристаллиза-

ции воспалительных камней заключается в соединении желчи (коллоида с отрицательным зарядом) с воспалительным экссудатом (коллоидом с положительным зарядом).

2. Застой желчи, способствующий возникновению камней, может быть вызван механической непроходимостью пузырного протока, недостаточным опорожнением желчного пузыря у людей, ведущих сидячий образ жизни.

3. Излишек холестерина в крови, который появляется в результате указанных метаболических расстройств, нарушает равновесие холестерина и солей желчных кислот, способствуя таким образом организации камней.

Камни желчного пузыря. За редким исключением, камни почти всегда образуются в желчном пузыре. Они могут иметь овальную или бочкообразную форму, иногда схожие с туловыми ягодами (одиночные камни). Бывают множественные камни с гладко отшлифованными поверхностями. Эти гладкие поверхности создаются в результате давления одного камня на другой и поэтому этого типа камни не бывают одиночными. Исходя из материала, из которого они построены, различают:

1. Пигментные гомогенные камни (10%); состоят из пигмента или только из холестерина. По сути дела это не камни, а бесформенные массы билирубина, биливердина и их солей. Они мягкие, встречаются в виде темно-зеленых или красных отложений, которые хотя не являются оформленными камнями, но могут иногда, наподобие пасты, закупорить устье фатерова соска. Пигментные камни в виде исключения бывают небольшими, узкими (до 0,5—0,8 см), имеют темную окраску и по форме напоминают туловые ягоды, поверхность этих камней никогда не бывает гладкой.

Камни, состоящие только из холестерина, имеют твердую консистенцию; они одиночные, круглой или овальной формы и обычно средней величины с характерной желтосерой окраской. На разрезе поверхность их блестящая и на ней видны концентрически расположенные иглы кристаллического холестерина.

2. Смешанные камни составляют 80% желчных камней; чаще всего они образуются в инфицированном желчном пузыре, почти всегда бывают множественными и отличаются многогранными гладкими поверхностями. Поскольку эти камни образуются в результате кристаллизации холестерина вокруг ядра из гноя, слизи, бактерий и десквамированного эпителия, постольку на разрезе такого камня видно бесформенное ядро, заполненное солями натрия, а вокруг него послойно лежит смесь билирубината, извести и холестерина. Обычно, камни имеют одинаковую величину, образуются одновременно; на основании групп различной величины камней можно узнать их очередные (2—3) генерации.

3. Комбинированные камни — конгломерат камней различного типа, связанных между собой. Ядро такого камня может состоять, например, из пигмента, а периферическая часть из холестерина, извести или билирубината натрия. Эти камни отличаются своим послойным строением, они множественны, поверхность их гладкая.

Последствия желчно-каменной болезни. Камень может закупорить пузырный проток и тогда возникают водянка или абсцесс желчного пузыря. Находящаяся в закупоренном пузыре желчь всасывается, а ее место занимает воспалительный экссудат, смешанный со слизью. Получается характерная водянка желчного пузыря (*hydrops vesicae felleae*). Если находящаяся в желчном пузыре жидкость инфицируется, образуется абсцесс желчного пузыря (*empyema vesicae felleae*). Небольшие камни могут через пузырный проток попасть в общий проток, вызывая непроходимость последнего и приступы колики. Если непроходимость неполная, то после того, как отек и спазм

конечного отрезка общего протока исчезает, исчезает и непроходимость, коллика прекращается и желчь свободно попадает в двенадцатиперстную кишку. Больной вновь чувствует себя хорошо. Однако, если произошла полная закупорка общего протока, то возникает внепеченочная механическая желтуха.

Большой камень не может самостоятельно протолкнуться в двенадцатиперстную кишку, ибо через фатеров сосок могут пройти только совсем небольшие камни. Остальные остаются в общем протоке и нуждаются в удалении их хирургическим путем. Очень редко общий проток полностью закупоривается одним камнем. Это может случиться только в том случае, если множественные камни закупорят просвет протока или когда небольшой камень застрянет в фатеровом соске. Около 40% камней, обнаруженных в общем протоке во время операции, не дают желтухи. Чаще всего камень или камни продвигаются в общем протоке наподобие клапана, вызывая периодическую непроходимость, обычно проходящую, и различной интенсивности желтуху. Большие камни проходят в общий канал, через каналы между ним и желчным пузырем. Если камень из желчного пузыря через печень попадает в пищеварительный тракт, то он дальше продвигается до самого узкого участка кишечника, где он задерживается, вызывая здесь механическую непроходимость.

Литература

1. Bergmann G.: Funktionelle Pathologie, J. Springer, Berlin 1936. — 2. Bernard F.: Ztbl. Chir 70, 581—594, 1943. — 3. Bergh G. S., Layne J. A.: Am. J. Physiol. 120, 690—694, 1940. — 4. Boyden E. A.: SGO 104—641, 1957. — 5. Boyden E. A.: Surgery 1 — 25 — 37, 1957. — 6. Burrows H.: The british Journal of Surgery T. XX 607—629, 1933. — 7. Butkiewicz T.: Pamiętnik XXXIV Zjazdu Tow. Chir. Polskich w Warszawie, 2, 1950. — 8. Butkiewicz T.: Polski Przegląd Chir. 12, 198, 1933. — 9. Eichkarn E. P., Boyden E. A.: Am J. Anat. 97—431, 1955. — 10. Higgins G. M.: Arch. Surg. 16—1021, 1928.
11. Ivy A. C., Sandblom P.: Biliary dyskinesia. Ar. Int. Med. 8—115, 1934. — 12. Ivy A. C.: Physiol. Review 14 — 1 — 1934. — 13. Ivy A. C., Oldberg E.: Am. J. Physiol. 86—599, 1928. — 14. Korell D. D., Nechels H.: SGO 74—27; 692, 961, 1942. — 15. Kreilkamp B. W., Boyden E. A.: Anat. Rec. 76, 485, 497, 1940. — 16. Kruszewski: Zjazd Radiologów 1962 w Gdańsku (фильм). — 17. Mallet Guy: Zjazd chirurgów w 1960 w Warszawie (фильм). — 18. Meltzer J.: JAMA. 153—469, 1917. — 19. Nielubowicz J.: PTL — X, № 17, 22, 1955. — 20. Nielubowicz J.: Badania nad powstawaniem ostrego, żółciowego zaniku (ostrej martwicy) wątroby. Wydawnictwo T-wa Naukowego Warszawskiego 1950.
21. Oddi R.: Arch. Ital. Biol. 8, 317, 322, 1887. — 22. Pope C. E.: Am J. Med. Science 178—48, 1929. — 23. Popper W., Schaffner F.: Liver structure and function McGraw Hill-Book, 1957. — 24. Ritter M.: Zschr. ges. exp. Med. 126—444, 1955. — 25. Rudowski W.: Polski Przegl. Chir. T. 12 — 5—602, 1951. — 26. Rudowski W.: Pamiętnik XXXV Zjazdu Chir. Pol., Lublin, 532, 1952. — 27. Sandblom P.: Acta Radiolog. 14—249, 1933. — 28. Schegler R. A., Boyden E. A.: Anat. Rec. 67, 441—468, 1937. — ibid 68—17—42, 1937, ibid 68—193—220, 1937. — 29. Twiss J. R., Oppenheim E.: Practical management of disorders of the liver, pancreas and biliary tract. Lea and Febiger, 1955. — 30. Westphal K.: Zeitschrift Klin. Med. 96, 22, 150, 1923.
31. Dziennik Statystyczny 25, 37, 1960.



14

Патофизиология поджелудочной железы

СЕКРЕТОРНАЯ ФУНКЦИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа (рис. 137) выделяет в двенадцатиперстную кишку в течение 24 часов около 1200—2000 мл сока. Это светлая опалесцирующая жидкость с рН 8,5—8,8, и удельный вес которой равен 1015. Сок поджелудочной железы в среднем содержит в 1000 мл — 5,0—6,0 общего белка и 35—97 мг хлорида, 30—74 мг двууглекислого натрия, 134—142 мг натрия, 4,7—7,4 мг калия и 2—3 мг кальция. По сравнению с внеклеточной жидкостью сок поджелудочной железы содержит значительно больше хлоридов, благодаря чему осмотическое давление сока почти такое же как и внеклеточной жидкости.

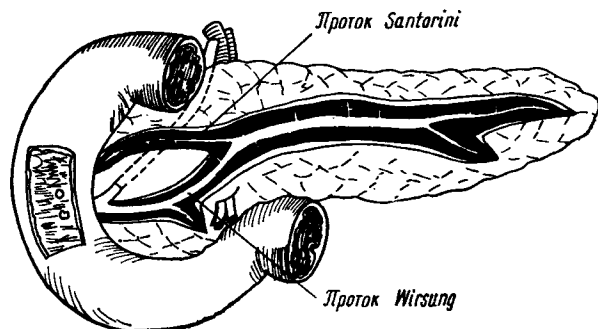


Рис. 137. Поджелудочные протоки и общий проток у человека (Cattella)

Поджелудочная железа выделяет в неактивной форме следующие (9) ферменты: расщепляющие белки (протеаза, трипсиноген, химотрипсиноген, карбоксипептидаза, коллагеназа), крахмал (амилаза и мальтаза) и жиры (липаза, эстераза и фосфолипидаза). Трипсиноген остается неактивным до тех пор, пока он остается в протоках поджелудочной железы и сразу же под влиянием энтерокиназы активизируется в двенадцатиперстной кишке. Фермент энтерокиназа выделяется слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки

и тонкого кишечника. Активизировать этот фермент могут также бактерии и выделяемая погибшими клетками цитокиназа. Таким образом создается из трипсиногена трипсин, который аутокаталитически активизирует дальнейшие порции трипсиногена. Трипсин гидролизует до пептонов, полипептидов и аминокислот те белки, которые подверглись уже частичному расщеплению соляной кислотой и пепсином.

Вне поджелудочных протоков трипсин катализует распад тканевого белка, вызывает образование некроза, например, острый некроз поджелудочной железы. Определять определение уровня трипсина в крови для оценки выделительной функции железы значения не имеет, так как в крови находятся ингибиторы трипсина.

Другим протеолитическим ферментом является химотрипсиноген, который активизируется в тонком кишечнике и превращается в химотрипсин. Последний не подвергается аутокаталитической активизации. Гидролитическое действие химотрипсина на белок гораздо слабее, чем трипсина. Кроме того, в поджелудочном соке имеется один (прокарбокислительная) или несколько ферментов, расщепляющих белок на простые полипептиды и, может быть, даже до аминокислот. Наибольшая активность ферментов поджелудочной железы отмечается при pH 7—9. За последнее время выделены еще 2 пептидазы, эластин и коллагеназа (3).

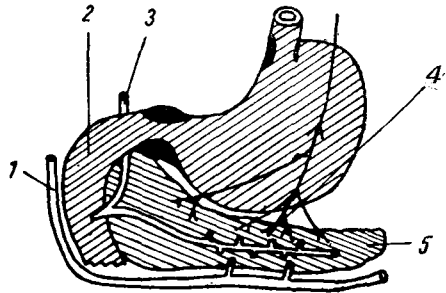
Амилаза (диастаза) расщепляет ту часть крахмала пищи (40—60%) до декстрина и мальтозы, на которую еще не успел подействовать пتيالлин. Мальтоза дальше расщепляет мальтозу и глюкозу. В нормальных условиях определенное небольшое количество амилазы находится постоянно в крови, куда она всасывается из поджелудочной железы.

В Польше определяют количество амилазы в крови методом Wohlgenuth, согласно которому в нормальных условиях в крови находится 32 единицы амилазы, а в моче — 64. При непроходимости протоков поджелудочной железы или когда находящийся вне поджелудочной железы сок попадает через лимфатические сосуды или через париетальный листок брюшины в круг кровообращения, количество амилазы в крови может дойти до 512—1024 единиц Wohlgenuth.

Поджелудочная железа не является единственным органом, вырабатывающим амилазу, последняя вырабатывается также в слюнных и потовых железах, печени, легочных альвеолах. Амилазу вырабатывают также кишечные бактерии, лейкоциты и гистиоциты. Поэтому нормальный уровень амилазы в крови будет суммой выделяемого и вырабатываемого во всем организме фермента, а удаление поджелудочной железы или печени у собаки (46) вызывает иногда только незначительное уменьшение количества амилазы в крови. Поджелудочный сок попадает в кровь через поджелудочную артерию, через лимфатические сосуды или всасывается через брюшину. Количество амилазы в крови увеличивается или в результате усиленной продукции поджелудочного сока, или тогда, когда после разрыва протоков он попадает в окружающие ткани. Иногда неизвестно, по каким причинам увеличивается амилаза в крови, в особенности при острых заболеваниях брюшной полости. Это наблюдается при расстройствах функции почек, при приеме опиума или его производных, при перфорации язвы двенадцатиперстной кишки, при непроходимости кишечника, после больших травм всего тела, в особенности черепа, при разрыве внематочной беременности, при остром воспалении и камнях слюнных желез, а также при острых и хронических нефритах. При остром воспалении поджелудочной железы уровень амилазы поднимается быстро, но и быстро падает — спустя 48 часов после острого приступа уровень амилазы может вернуться к норме.

Липаза гидролизует нейтральные жиры на жирные кислоты и глицерин. Поджелудочная железа является органом, где главным образом продуцируется этот фермент. Слизистая оболочка желудка и кишечника вырабатывают липазу в незначительном количестве. При хроническом панкреатите ощущается недостаток поджелудочной липазы и в связи с этим меняется состав и цвет кала, он становится очень обильным и содержит много непереваренного жира. В норме с калом выделяется 2—7% непереваренного жира (3—7 г в течение дня), а после прекращения притока в кишечник поджелудочного сока (*pancreatitis chronica, sa pancreatis*), количество его может увеличиться до 30—40 и даже до 50% принятых с пищей жиров. В этих случаях кал становится обильным, зловонным, содержащим много жира.

Рис. 138. Механизм секреции поджелудочного сока (схема): 1 — секретин всасывается в круг кровообращения, 2 — под влиянием желудочной соляной кислоты создается секретин в стенке двенадцатиперстной кишки, 3 — обильный проток, 4 — раздражение блуждающего нерва вызывает секрецию большого количества ферментов, 5 — секретин вызывает секрецию большого количества поджелудочного сока, который содержит немного ферментов (Guyton)



Проведенные тщательные гистохимические исследования выявили, что поджелудочные ферменты создаются в клетках поджелудочных альвеол, а вода и электролиты выделяются через клетки поджелудочных протоков.

До сих пор дискутируется вопрос об механизме наружной секреции поджелудочной железы. Эта дискуссия началась еще 60 лет тому назад между Bayliss и Starling (4), с одной стороны, и И. П. Павловым, с другой. Считается, как и в те годы, что секреция поджелудочного сока зависит или от гормональных факторов (Bayliss и Starling), или — как это считает И. П. Павлов — от влияния автономной нервной системы и периферических нервных рефлексов. Возможно, что все вышеперечисленные факторы находятся в какой-то взаимосвязи (рис. 138).

Спустя несколько минут после того, как пищевая кашица перейдет из желудка в двенадцатиперстную кишку, обильно начинает выделяться поджелудочный сок. Это зависит от секретина (Bayliss и Starling) (4), который образуется в слизистой оболочке двенадцатиперстной кишки как только она соприкоснется с пищевой кашицей. Секретин из стенки двенадцатиперстной кишки всасывается в воротную вену и отсюда через круг кровообращения попадает в поджелудочные альвеолы, которые в ответ на раздражение, вызванное секретинном, начинают усиленную секрецию поджелудочного сока. В настоящее время известно, что так называемый секретин не является гомогенным гормоном, а, по всей вероятности, состоит из следующих частей:

1. Собственного секретина, который вызывает секрецию из поджелудочной железы водянистого сока поджелудочной железы, содержащего большое количество карбонатов и мало ферментов. Секретин образуется при соприкосновении соляной кислоты и различных ингредиентов пищи, главным образом, жиров, со слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки и в значительно меньшей степени со слизистой оболочкой тонкого кишечника.

2. Панкреозимина, который возбуждает поджелудочную железу к секреции (в обычном объеме) сока с большим количеством ферментов. Эффект

влияния панкреозимина на секреторную функцию поджелудочной железы такой же, какой получается в клетках при раздражении блуждающего нерва. Но и после полной перерезки блуждающего нерва, панкреозимин действует раздражающим способом.

3. Гепатокринина, действующего на печень, вызывающего секрецию разбавленной желчи, содержащей небольшое количество электролитов.

4. Холецистокинина вызывающего спазм и опорожнение желчного пузыря.

5. Энтерокринина усиливающего секрецию кишечного сока.

И. П. Павлов считал, что секреция поджелудочного сока происходит благодаря раздражению блуждающего нерва путем рефлекса с двенадцатиперстной кишки в момент соприкосновения кислого желудочного сока или пищевой кашицы со слизистой оболочкой кишки. Роль парасимпатического нерва в секреции сока поджелудочной железы не является столь ясной, как роль, которую играет в этом процессе блуждающий нерв. В соответствии с нашими наблюдениями (46), секреция сока поджелудочной железы у человека не зависит от влияния психосоматических факторов и ни вид, ни запах пищи не влияют на секрецию сока (38).

Удаление поджелудочной железы. Несмотря на то, что ферменты сока поджелудочной железы играют огромную роль в переваривании пищи, человек может жить после радикальной операции удаления поджелудочной железы при условии постоянного введения ему инсулина. Функцию переваривания пищи берут на себя протеазы, диастазы и кишечные липазы, которые при соответствующей диете, гарантируют достаточное осваивание принимаемых продуктов питания.

На основании клинических послеоперационных наблюдений отмечено, что больные после радикального удаления поджелудочной железы (9) нуждаются в небольших дозах инсулина (10—15—40 единиц в сутки) и диете, состоящей из 400 г углеводов, 100 г белка и 10 г жиров. После удаления части поджелудочной железы количество вводимого инсулина может быть различным и зависит от размеров резекции и состояния оставшейся части паренхимы. После частичной резекции поджелудочной железы и после соединения ее протоков с пищеварительным трактом могут наступить расстройства пищеварения, размеры которых у каждого больного будут различными. У одних больных кал ничем не отличается от нормального, у других количество выделяемого с калом белкового азота и жиров будет столь большим, что это может создать впечатление о том, что пищеварение происходит без какого-либо участия в нем ферментов поджелудочного сока (см. ниже). Несмотря на это, в кале находится достаточное количество жирowych кислот, что является доказательством того, что желудочные липазы и протеазы вполне удовлетворительно выполняют свою роль и что расстройства пищеварения белков и жиров, наблюдаемые после резекции поджелудочной железы, заключаются, главным образом, в нарушениях процесса осваивания некоторых продуктов питания. В таких условиях дача больным панкреатина улучшает их питание и уменьшает общую потерю белков и жиров, однако в кале у этих больных соотношение жирных кислот к нейтральным жирам не меняется. После радикальной панкреотомии следует больным назначать большие дозы панкреатина — до 8 г в день (59). После отделения 90% поджелудочной железы от пищеварительного тракта вес животного стабилизируется, а метаболизм белков, углеводов и жиров происходит без особых расстройств. При экспериментальной полной перевязке протоков поджелудочной железы только спустя 30 дней после этой операции появляются первые симптомы недостаточности ферментов, в особенности липазы. После радикальной панкреото-

мии, характерные для этого состояния симптомы появляются только на 3—9 месяцах эксперимента (22).

Влияние продуктов питания на секреторную функцию поджелудочной железы. Одним из способов предупреждения или уменьшения опасного для самопереваривания поджелудочной железы (во время острого некроза) является уменьшение выделяемого сока поджелудочной железы. Легче всего этого можно достичь путем абсолютного голодания и отсасывания содержимого желудка. Таким образом можно добиться, что ни пища, ни соляная кислота не попадут в двенадцатиперстную кишку и не вызовут образования секретина. Подобным же образом действуют лекарства, снижающие выделение соляной кислоты и тормозящие функцию блуждающего нерва (атропин и его производные). Эти препараты следует назначать в небольших дозах и принимать их через каждые 6 часов. Алкоголь возбуждает секрецию поджелудочной железы и желудочного сока, насыщенного соляной кислотой. Попадая в двенадцатиперстную кишку, желудочный сок усиливает выделение секретина и сока поджелудочной железы. Введенный внутривенно алкоголь действует на слизистую оболочку желудка также как гистамин. После тотальной резекции желудка введенный *per os* алкоголь не влияет на секрецию поджелудочного сока.

Поджелудочный свищ. Постоянно функционирующий свищ у собак быстро (спустя 15—20 дней) приводит к ацидозу, истощению и в конечном итоге к смерти. У людей с поджелудочными свищами отмечаются другие явления, а именно: 1) полные свищи встречаются редко; 2) они самопроизвольно закрываются; 3) больные получают достаточное количество необходимых электролитов и добавочных жидкостей; 4) по мере того, как удлиняется время функционирования свища, белка в оттекающей жидкости становится все меньше и меньше. Но несмотря на все это, обильно секретирующие поджелудочные свищи могут вызывать опасный для жизни ацидоз и в результате потери белковых ферментов создавать в организме отрицательный азотный баланс.

Активный сок поджелудочной железы раздражает кожные покровы. Это обычно наблюдается при кожных поджелудочных свищах: в течение первых дней кожа остается неизменной, и только спустя 3—4 дня вместе со вторичной инфекцией свища и активизацией сока появляется характерная „изъеденность“ участка кожи вокруг раны. Эти неприятные явления можно предупредить при помощи тех же средств, какие применяются при лечении некроза поджелудочной железы (голод, атропин). Поджелудочные свищи обычно излечиваются спонтанно. Исключениями являются случаи, когда свищи совпадают с непроходимым поджелудочным свищом.

Выделение антибиотиков. На таблице I представлены максимальные количества антибиотиков, которые вытекают из поджелудочных свищей. Выделение антибиотиков контролируется при помощи специально окрашенных жидкостей. Максимальное выделение антибиотиков начинается спустя 2 часа после внутривенной их инъекции (46). Исследования проводятся при pH 8, за исключением хлорамфеникола, который инактивируется при pH 8 и присутствие которого следует отметить при pH 6. Для профилактики вторичной инфекции целесообразно вводить больным соответствующие антибиотики, которые спустя определенное время выделяются через поджелудочные протоки. Это особенно важно перед хирургическим вмешательством на поджелудочной железе.

Сульфонамиды выделяются в сок поджелудочной железы в такой концентрации, в какой они находятся в крови. Пенициллин выделяется, но может инактивироваться под воздействием пенициллиназы.

Таблица I

Максимальное количество антибиотиков, выделяющихся в поджелудочный сок (46)

	Доза в г	Сыворотка мг/мл	Поджелудочная жидкость мг/мл
Канамицин	1,0 внутримышечно	20	5,0
Хлорамфеникол	0,5 внутривенно	20	3,0
Хлорамфеникол	0,5 per os	16	1,0—2,0
Олеандомицин	0,5 внутривенно	6	2,4
Стрептомицин	0,5 внутримышечно	16	0,4—2,0
Эритромицин	0,5 внутривенно	16	1,6—2,0
Сигмамицин	0,5 внутривенно	12	не выделяют
Тетрациклин	0,5 внутривенно	12	„

ОСТРЫЙ НЕКРОЗ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (NECROSIS PANCREATIS)

Альвеолы поджелудочной железы выделяют фермент, переваривающий белки и жиры и который в некоторых еще до сих пор не совсем понятных условиях может начать переваривать саму поджелудочную железу. Это исключительное в патологии явление самопереваривания и саморазрушения органа достаточно изучено в клинике и называется острым гематогенным воспалением поджелудочной железы (*pancreatitis acuta hemorrhagica — appoplexia pancreatis*). Этот термин является не совсем правильным, поскольку первичной причиной является некроз, а не панкреатит. Патологоанатомические изменения могут в различной степени нарастать и иметь различный характер, а геморрагические очаги и эмпиемы поджелудочной железы могут, но не обязательно, появляться при остром некрозе, который может даже появиться тогда, когда макроскопически поджелудочная железа производит впечатление неизмененного органа. Суть острого некроза поджелудочной железы сводится к разрушению его паренхимы собственными пищеварительными ферментами, которые активизируются такими факторами, как например, желчью, бактериями, желудочным соком или другими неизвестными субстанциями. Активизированные ферменты попадают в протоки и паренхиму поджелудочной железы и вызывают не только некроз последней, но если они просачиваются в окружающие ткани, то вызывают и там свое разрушительное действие.

Ферментативное переваривание жиров и белков в тканях вызывает местные изменения, а переход ферментов в систему кровообращения вызывает в организме определенную симптоматологическую реакцию. До сих пор дискутируется вопрос о причинах, способствующих или вызывающих просачивание поджелудочного сока в окружающие органы и ткани. Еще до недавнего времени смертность при остром некрозе составляла около 60% (8). При этом заболевании отмечаются следующие патологоанатомические изменения: 1) отек; 2) некроз жировой ткани; 3) образование геморрагических очагов; 4) некроз паренхимы; 5) флегмона, гангрена, гнойник. Степень этих изменений может быть различной, и они могут возникать в различных частях поджелудочной железы. Существует при этом довольно тесная связь между патологоанатомическими изменениями и клиническими симптомами.

В начальных периодах острого некроза или при таких его формах, которые протекают с отеком, поджелудочная железа обычно увеличена, тверда, сумка ее в результате скопления под нею опалесцирующей зеленоватой жидкости

приподнята и напряжена. Иногда отек распространяется на околосопочную ткань, поэтому обычно острые края поджелудочной железы становятся более сглаженными. В других случаях, когда изменения прогрессируют, но еще не образовались геморрагические очаги, а процесс продолжается уже 2 суток (считая от момента появления острого клинического приступа), поджелудочная железа производит впечатление воспалительно измененного органа с инъецированными сосудами и красноватой окраской. При этой форме гистологически отмечается внутривисцеральный отек с накоплением большого количества воспалительных клеток, однако без разрушения альвеол. Если на этом этапе процесс задерживается, тогда вместе с исчезновением клинических симптомов жидкость всасывается и все изменения в висцерале исчезают. При далеко зашедших формах острого некроза появляются геморрагические очаги, а также некроз железистой части поджелудочной железы и, наконец, уже в более поздние периоды, осложнения гнойного характера — флегмона, гнойник и даже гангрена. Геморрагические очаги образуются в результате разрушения трипсином стенок сосудов поджелудочной железы. Размеры очагов зависят от величины разрушенного сосуда; обычно они небольшие, разбросаны по всей висцерале; реже встречаются более крупные очаги размерами в 3—4 см. Встречаются также смертельные кровотечения, которые происходят на 3—4 неделе острого некроза. Очаги некроза становятся причиной разрушения и дефекта висцералы, в которой создаются различной величины полости, заполненные бесформенной некротической массой. Эти очаги обычно разделены между собой полосками менее разрушенной ткани, образуя иногда гнойники, а иногда, соединяясь, образуют полости. Полости могут инфицироваться, в них образуются гнойники, или же они становятся исходным пунктом флегмоны или гангрены более крупных участков поджелудочной железы (обычно на 3—6 неделе остро протекающей болезни). При далеко зашедших случаях острого некроза при микроскопическом исследовании обнаруживается отчетливое разрушение альвеол, островков и соединительной ткани. Некротические очаги окружены воспалительными инфильтратами, в которых в избытке находятся многоядерные лейкоциты и белые кровяные тельца, протоки расширены, а в их клетках замечаются черты метаплазии. В соке поджелудочной железы находится липаза, которая с жировой тканью вызывает образование очень характерных для острого некроза белых „стеариновых“ пятен некроза жировой ткани, которые по химическому строению являются известковыми мылами жирных кислот. Количество известки, которое расходуется для этой цели, может быть столь большим, что это может даже отразиться на общем состоянии больного. Поскольку брюшина, покрывающая некротические очаги жировой ткани обычно неизменена, следует признать, что сок поджелудочной железы течет не по поверхности жировой ткани, а, наоборот, проникает в нее через лимфатические или кровеносные сосуды (96). Этого типа некротические очаги находятся чаще всего на отдельных участках поджелудочной железы, встречаются однако и в сальнике, брыжейке, подбрюшинной ткани и даже в перикардии, средостении, очень редко можно их обнаружить в подкожной клетчатке. Гистологически некротические очаги жировой ткани имеют характерную картину матовых жировых клеток, окруженных кольцом лейкоцитов. Наличие некротических очагов жировой ткани в брюшной полости всегда является доказательством некроза поджелудочной железы (если даже макроскопически она производит впечатление здоровой); микроскопическое исследование наверняка выявит некроз поджелудочной железы. Характерной является опалесцирующая иногда с кровавистым оттенком сначала стерильная жидкость, которая при остром некрозе поджелудочной железы собирается в брюшной

полости. При геморрагических изменениях поджелудочной железы, жидкость, конечно, имеет кровавистый оттенок. Этой жидкости может быть много, до 2000—2500 мл.

Причины смерти при остром некрозе поджелудочной железы. При остром некрозе поджелудочной железы больной может погибнуть в результате: 1) раннего шока; 2) рефлекторной непроходимости кишечника и перитонита; 3) диабета и других метаболических расстройств. Во время шока при остром некрозе поджелудочной железы может произойти: 1) уменьшение объема циркулирующей крови; 2) гипокальцемия (46); 3) снижение уровня калия; 4) алкалоз и 5) значительное обезвоживание организма (6, 38). При шоке больной теряет много жидкости. Считается, что потеря жидкости при остром некрозе поджелудочной железы может равняться 1200—1500 мл в сутки, что составляет около 20—30% объема циркулирующей крови (20). Снижение уровня кальция в крови происходит в результате израсходования его в мылах; в исключительных случаях, обычно на 6-й день, снижение уровня извести может дойти до 7 мг%. Несмотря на это, спазмофилия наблюдается только в редких случаях, когда отчетливо нарушается кислотно-щелочное равновесие. Обычно алкалоз способствует нарушению этого равновесия, в результате чего резко проявляются тенденции к спазмофилии.

Алкалоз появляется в результате рвот и гипервентиляции больного. Потеря извести усиливает алкалоз, который, со своей стороны, усугубляет отрицательное влияние гипогликемии на работу мышц и нервов. Уровень калия снижается в результате чрезмерного выведения его с мочой и рвотами, более длительного воздержания от еды, а также как следствие гиперфункций надпочечников (38). Рефлекторный парез кишечника является следствием перитонита.

При остром некрозе поджелудочной железы у 5—10% больных наблюдается подъем сахара в крови и гликозурия (38). Симптомы диабета могут появиться в раннем периоде некроза. Иногда у больного уже на 3-й день болезни отчетливо проявляется снижение толерантности сахара. Видимо, циркуляция в крови ферментов поджелудочной железы не является причиной смерти. Об этом красноречиво говорят опыты на собаках, которым вводилось внутривенно в течение 10 минут 100—200 мл собственного стерильного поджелудочного сока. В равной мере внутривенное и внутрибрюшинное введение животным жидкости из брюшной полости не вызывает у них длительные и стойкие расстройства. Следует только предполагать, что циркуляция протеаз в крови, как это часто наблюдается в клинике, благоприятствует возникновению венозных тромбозов.

Этиология острого некроза поджелудочной железы еще недостаточно известна, так как и до сих пор нельзя доказать наличия одного или нескольких факторов, которые могли бы быть причиной острого некроза (рис. 139). В литературе, посвященной этой проблеме, этиология острого некроза поджелудочной железы объясняется следующими фактами и обстоятельствами: 1) так наз. каналцовой теорией; 2) бактериальной инфекцией; 3) непроходимостью протоков поджелудочной железы; 4) действием токсинов, вредно влияющих на паренхиму поджелудочной железы; 5) травмами; 6) первичными сосудодвигательными расстройствами.

1. Каналцевая теория, наиболее популярная у нас в Польше, исторически наиболее старая, создали ее Bernard и Opie. Bernard в 1858 году экспериментальным путем (ввел желчь в поджелудочные протоки) вызывая у собаки некроз поджелудочной железы. Opie (42, 41) в 1901 году описал случай острого некроза поджелудочной железы у больного, у которого на вскрытии оказалось, что устье общего протока в двенадцатиперстную кишку было за-

купорено камнем. Гипотеза Орие о том, что при периферической непроходимости фатерова соска желчь попадает в протоки поджелудочной железы и там активизирует содержащийся в них сок железы — получила название канальцевой теории. До настоящего времени продолжают споры и дискуссии вокруг этой гипотезы. Разрешить эти проблемы очень трудно, так как приводимые данные имеют характер косвенных и единичных наблюдений на людях или основаны на экспериментах на животных, у которых анатомические и функциональные особенности поджелудочной железы значительно отличаются не только от человеческой железы, но и резко отличаются между собой.

В пользу канальцевой теории говорят следующие наблюдения при вскрытиях, во время операции и в клинике, у человека.

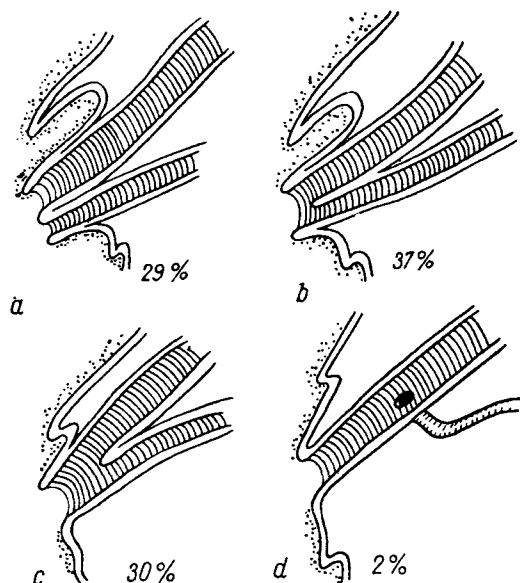


Рис. 139. Различные типы устья в двенадцатиперстную кишку протоков поджелудочной железы и общего протока (Cattella)

1. Анатомическое строение фатерова соска теоретически допускает возможность перехода желчи в поджелудочные пути, если устье соска окажется закрытым. Такого типа анатомические условия, согласно различным статистикам, существуют у людей в 35—98% (8, 9, 10, 17, 31, 35).

2. Возможность получения экспериментального острого некроза поджелудочной железы путем введения желчи в поджелудочные пути (8, 27, 31, 40) или инкубирования желчи вместе с поджелудочным соком (21, 36).

3. Во время холангографии через общий проток получается в 10—46% картина поджелудочных путей (9, 14, 15, 18, 29, 31).

4. Наличие желчи в кистах и поджелудочных протоках, а также сока поджелудочной железы в пузырной желчи (45, 51, 54).

5. Все хирурги подчеркивают, что постоянно отмечается связь между желчнокаменной и болезнями поджелудочной железы. Взаимосвязь этих заболеваний, согласно различным статистикам, колеблется в пределах 40—80% (8, 9, 11, 31).

6. Операции на желчных путях, восстанавливающие проходимость общего протока соска и разгружающие желчные пути (холедохостомия, сфинктеротомия, холедоходуоденостомия), а также расширяющие сфинктер, дают иногда длительное улучшение в состоянии здоровья больного и клиническое выздоровление.

Против канальцевой теории говорят следующие наблюдения:

1. У громадного большинства оперированных или проверенных на вскрытии случаев острого некроза поджелудочной железы не найдено какое-либо механическое препятствие в области соска. Камень, закупоривающий устье соска, который оказался причиной острого некроза поджелудочной железы (случай, описанный Oddie), встречается всего лишь в 2,10% (11) случаев и даже реже.

2. Принимая даже, что спазм сфинктера фатерова соска продолжается довольно долго и что он достаточно сильный, чтобы препятствовать выбросу желчи в поджелудочную железу, следует, однако, при этом учесть поправку *Boyden*. Этот автор подчеркивает, что вышеотмеченные условия имеются только в 3,5% случаев, т.е. тогда, когда ампула соска будет более длинной, чем половина длины его.

3. Случаи острого некроза поджелудочной железы, которые подтвердились на вскрытии и во время операции у больных, у которых были найдены отдельные устья поджелудочного и желчного протоков (26, 3) или некроз поджелудочной железы, ограниченный пределами дренажа через проток *Santorini*.

4. Непосредственные и косвенные данные указывают на то, что давление в желчных путях у человека является более низким, чем в поджелудочных протоках (табл. II).

Таблица II

Давление в поджелудочных и желчных путях (11)

Характер и локализация	Давление в мм H ₂ O
1. Секреторное давление поджелудочной железы	300—500
2. Секреторное давление печени	200—300
3. Давление в сжатом пузыре	170
4. Сопротивление в сфинктере Oddie	250
5. Давление в общем протоке при открытом сфинктере у человека со здоровым желчным пузырем	50
6. Давление в общем протоке после удаления желчного пузыря	190

В соответствии с излагаемой теорией желчь, при выходе которой давление равно 200—300 мм H₂O, должна была бы преодолеть более высокое давление (300—500 мм H₂O) в путях поджелудочной железы. Эксперименты доказывают, что для того, чтобы желчь могла попасть в протоки поджелудочной железы, необходимо поднять давление в общем протоке до 500 мм H₂O (7, 39, 53, 54).

5. Произведенные на животных опыты опровергают доводы канальцевой теории. Собаки не пригодны для этих опытов, так как устья обоих протоков в двенадцатиперстную кишку отдалены друг от друга на 2—2,5 см. У опытных животных сделан искусственный анастомоз этих протоков таким образом, чтобы он напоминал анатомические соотношения у человека, и все же нельзя было и в этих случаях доказать, что желчь забрасывается в протоки поджелудочной железы. Если вообще этот тип связи возможен, то он, пожалуй,

имеет обратное направление (39). Экспериментальное воспроизводство острого некроза поджелудочной железы у животных путем введения желчи в протоки ее удаётся только в том случае, если инъекция производится под высоким давлением (гораздо большим, чем обычно!) (2, 39). Перевязка общих протоков у коз, у которых анатомические соотношения напоминают человеческие, выявила, что хотя немного желчи и может попасть в протоки поджелудочной железы, однако некроз при этом не наступает (2).

Острый некроз можно экспериментально вызвать у собаки, выключив предварительно тот участок тонкого кишечника и двенадцатиперстной кишки, в которых находятся устья протоков поджелудочной железы. Некроз образуется тогда, когда содержимое двенадцатиперстной кишки попадет в протоки поджелудочной железы. У собаки можно предупредить некроз, перевязав предварительно оба протока. Схожая, но менее резкая картина возникает тогда, когда выключается другая петля кишечника, в которую уже не впадает проток железы (24, 48, 56).

II. Непроходимость протоков поджелудочной железы. Некоторые авторы считают, что непроходимость протоков является причиной острого некроза. В экспериментальных условиях при частичной или полной непроходимости поджелудочной железы усиливается выделение сока ее: Это происходит под влиянием пищевых раздражителей (44), секретина или лекарственных веществ (33, 47). Сторонники этих взглядов считают, что нарастающее постоянно давление в протоках поджелудочной железы вызывает разрыв последних и попадание сока в паренхиму (9, 13, 34, 49). Против этого предположения говорит известный всем хирургам факт, что производимое во время операции по поводу рака головки поджелудочной железы очень тщательное и полное закрытие протоков почти никогда не вызывает острого некроза.

III. В исключительных случаях может создаваться острый некроз поджелудочной железы, связанный с бактериальной инфекцией (отмечались исключительно редкие случаи острого некроза поджелудочной железы при брюшном тифе, скарлатине, эпидемическом паротите, а также при вирусных заболеваниях). Конечно, в патогенезе острого некроза поджелудочной железы играет некоторую роль инфекция желчных путей. Отмечается довольно часто совместное заболевание желчного пузыря и поджелудочной железы. У больных с острыми или хроническими болезнями поджелудочной железы можно установить в 70% изменения в желчных путях, а в 50% — желчнокаменную болезнь. Статистические данные показывают также, что желчнокаменная болезнь встречается в 6 раз чаще у больных с болезнями поджелудочной железы, чем в контрольной группе (5). До сих пор непонятно, по каким путям переносится инфекция с желчного пузыря в поджелудочную железу. До настоящего времени не доказано также наличие соединений между лимфатическими путями этих двух органов (32).

IV. Влияние токсических тел на паренхиму железы касается прежде всего алкоголя, который уже с давних времен считается одной из основных причин болезней поджелудочной железы. Из анамнеза больных с острым некрозом поджелудочной железы можно убедиться в том, что 52% среди них страдали алкоголизмом и у 47% больных диагностировался хронический панкреатит (11). Некоторые авторы считают, что имеется патологоанатомическая и клиническая разница, на основании которой можно дифференцировать и диагностировать острый или хронический алкоголизм при панкреатите. Видимо, результаты влияния алкоголя на поджелудочную железу происходят в результате: 1) непосредственного вредного влияния на паренхиму поджелудочной железы, куда алкоголь может попасть гематогенным путем; 2) непро-

ходимости на участке фатерова соска, вызванной в результате катаррального состояния слизистой оболочки; 3) рвот, в результате злоупотребления алкоголем, которые могут вызвать переход содержимого двенадцатиперстной кишки в протоки поджелудочной железы; 4) постоянной продукции большого количества секретина, который раздражает и усиливает секрецию сока поджелудочной железы; 5) спазма сфинктера Одди в результате непосредственного воздействия алкоголя на этот участок или усиленной секреции желудочного сока.

V. Острый панкреатит наблюдается при гиперлипемии после травм и операций (удаление селезенки, частичная резекция поджелудочной железы, резекция желудка), во время которых ферменты поджелудочного сока попадают из протоков в окружающие ткани. Послеоперационный панкреатит создается в результате повреждения протока Wirsung (см. рис. 137).

VI. Некоторые авторы считают, что некроз поджелудочной железы может возникнуть на фоне артериальной анемии, а также в результате всякого рода невроvegetативных, сосудодвигательных и аллергических расстройств. До сих пор эти предположения остались необоснованными.

Среди многих, иногда противоречивых теорий, трудно себе представить, какой взгляд среди них является правильным. Но одна теория, кажется не подлежит дискуссии: острый некроз встречается чаще всего вместе с болезнями желчных путей у алкоголиков, тучных людей, а острый приступ колики всегда наблюдается после злоупотребления алкоголем и пищей. Это говорит о роли гиперсекреции сока поджелудочной железы под влиянием секретина, усиленная секреция которого всегда наблюдается после обильной пищи (в особенности жира) и злоупотребления алкоголем. Если в этот период имеется сужение или непроходимость протоков поджелудочной железы (в большей или меньшей степени), тогда создаются условия для попадания сока в окружающие ткани. Оба эти фактора (сужение и непроходимость) в каждом отдельном случае будут различны. Отсюда у одного больного острый некроз поджелудочной железы создается при небольшой гиперсекреции, но при значительном сужении протоков, а у другого — при резко увеличенной гиперсекреции и свободном или почти свободном оттоке сока поджелудочной железы.

ХРОНИЧЕСКИЙ ПАНКРЕАТИТ

Хронический панкреатит отличается разнообразием течения — от мягкого ограниченного до очень распространенного фиброза и пролиферации соединительной ткани, наподобие того, что наблюдается при циррозе печени. Поджелудочная железа отличается плотностью и в очень редких случаях имеет неровную опухолеподобную поверхность. При ощупывании поджелудочной железы во время операции получается ощущение, напоминающее цирротическую печень. Под микроскопом отмечается фибринизация железы, расширение протоков и альвеолярную атрофию. В жировой ткани и в протоках железы возникают известковые отложения. Судя по статистическим данным (43), по крайней мере $\frac{2}{3}$ больных, у которых диагностирован хронический панкреатит, раньше перенесли острый некроз поджелудочной железы. Хронический панкреатит рецидивирует или долго тянется, дает периоды ремиссии, и поэтому он и называется хроническим рецидивирующим воспалением поджелудочной железы (*pancreatitis chronica recidivans*).

КАМНИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При хроническом панкреатите часто встречаются камни поджелудочной железы. Они бывают различной величины — от 1 мм и даже до 3 см. Эти камни могут быть органического или неорганического происхождения. Первые встречаются редко, состоят из тканевой массы, смешанной с лейцином и тирозином и окружены солями извести. Они содержат 12,4% жира, 13,4% жирowych кислот, 40,9% углерода и пигментов, 7,7 холестерина, 3,5% альбумина, 2,7% фосфоранов, карбонатов и хлористого кальция.

Камни неорганического происхождения содержат 93,4% карбонатов кальция, 2,45% фосфорной кислоты, 0,68% органических веществ и 1,96% воды. Они хорошо контурируются на обзорных рентгенограммах (9).

КИСТЫ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Кисты поджелудочной железы имеют характер кистом, застойных кист и так наз. ложных кист.

1. Кистомы — это опухоли, состоящие из множества камер, которые покрыты высоким эпителием и бородавчатыми выростами.

2. Зстойные кисты не образуются после экспериментальной перевязки поджелудочных протоков, но они часто встречаются при хроническом панкреатите.

3. Ложные кисты — это клинические большие, постоянно увеличивающиеся опухоли в эпигастрии и, по сути дела, не являются кистами. Они образуются не в поджелудочной железе, а рядом с нею, в полости, возникшей после некроза, в которой кровь, поджелудочный сок и некротические массы сначала концентрируются на небольшом участке. Пространство между задней стенкой брюшной полости и задней стенкой брюшины легко раздвигается, и „киста“ легко увеличивается кверху и кпереди. Особенно отчетливое увеличение кисты получается тогда, когда из поврежденного протока поджелудочной железы начнет выделяться сок. В дифференциальной диагностике этого типа кист важным является наличие в жидкости трипсина, либо липаза как и амилаза могут находиться во всякой внебрюшинной кисте, содержащей свободную кровь.

ОПУХОЛИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поджелудочная железа здорового человека содержит 200000—1800000 островков Langerhans. Эти островки являются синцитиальными клетками, окрашивающимися хуже, чем окружающая паренхима. В клетках островков находятся особо окрашивающиеся зерна, при помощи которых можно дифференцировать в этих островках клетки А или альфа, В или бета и клетки D или дельта. Клеток А имеется очень много, до 20%, они содержат зернистость, которая окрашивается в красный цвет краской Mallory-azan; в 75% — это клетки В, которые окрашиваются в апельсиново-коричневый цвет и, наконец, клетки D (5%) в синий цвет. Считается, что клетки А выделяют глюкогон, а клетки В — инсулин.

Опухоли, выходящие из островков Langerhans содержат, главным образом, измененные клетки В.

Острова поджелудочной железы (1, 37) — это новообразования, которые функционально и морфологически связаны с островками Langerhans, но не являются их продолжением. Предполагается, что эти опухоли создаются из выводящих протоков или из задержанных в своем развитии клеточных групп, из которых развиваются также островки Langerhans. Эти островки в 80% являются доброкачественными опухолями, в 10% приобретающими злокачественные признаки и в 10% — определенно злокачественными. Гистологически они напоминают своим строением большие группы мало измененных островков Langerhans, содержащих большое количество клеток В. Считается, что ткани островка могут вырабатывать из 1 г паренхимы 85—100 единиц инсулина, что по сравнению с 1—3 единицами, вырабатываемыми здоровыми клетками, объясняет появление характерных для этой опухоли симптомов гиперинсулинизма. Доброкачественные островки обычно располагаются в хвосте, реже — в головке и теле железы; в 6—8% они множественны, иногда могут развиваться в эктопической ткани поджелудочной железы. Во время операции эти островки отлично видны, они небольшие, диаметр их равен 1,5—2,5 см, хорошо отграниченные, имеют розоватый оттенок и легко поддаются вылущению. Клиническим проявлением гиперинсулинизма является триада Whipple, состоящая из: 1) гипергликемической потери сознания, очень часто связанной с голодом или большой усталостью; 2) после внутривенного введения инсулина, наступает немедленное улучшение и восстановление сознания; 3) уровень сахара натощак составляет около 50 мг%. Эти больные преимущественно лечатся в нервно-психиатрических больницах и проходят под диагнозом эпилепсии. Предоперационный диагноз требует очень тщательной дифференциации с другими причинами, вызывающими гипогликемические приступы. По удалении такого островка больной выздоравливает.

Синдром Zollinger-Ellison (46, 55) характеризуется: 1) высокой кислотностью и 2) усиленным выделением желудочного сока; 3) изъязвлением желудка или двенадцатиперстной кишки и 4) наличием бугорков поджелудочной железы (не выделяющей инсулин) и происходящих из клеток Langerhans (по всей вероятности, клеток D). При этом синдроме желудок выделяет почти в 5 раз больше желудочного сока, чем в норме. Zollinger и Ellison предполагают, что бугорки поджелудочной железы продуцируют специальный язвообразующий фактор, который усиливает выделение кислого желудочного сока независимо от нервного состояния и антральной фазы. Первоначальное предположение, что причиной этих расстройств является избышек гликогена, который создается в клетках А, не подтвердилось, и в настоящее время нет данных, которые подтвердили бы наличие взаимосвязи этого синдрома с разрастанием клеток А и В или D (2).

При синдроме Zollinger-Ellison создаются изъязвления кишечника, несмотря на довольно большие резекции. Бугорок обычно диагностируется только после второй, третьей или четвертой очередной резекции желудка, сделанной в связи с рецидивирующими язвами тонкого кишечника.

ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ПРОБЫ

Функциональные пробы поджелудочной железы, как и печени, могут документировать картину расстройства функциональной деятельности. Эти пробы играют в диагностике очень важную роль; до сих пор предоперационное распознавание болезней поджелудочной железы базируется прежде всего на лабораторном исследовании.

Гипергликемия и гликозурия. Гипергликемия не всегда сопутствует острому панкреатиту, чаще встречается при хроническом воспалении поджелудочной железы. Исследование кала заключается в определении азота, общего количества жира, непереваренного жира и количества жирных кислот. Больной продолжает получать диету, богатую жирами. В отдельных лабораториях применяется еще проба „непереваренных мясных волокон“. Эта проба не достоверная и дает непостоянные результаты.

Таблица III

Результаты проб поджелудочной железы

	амилаза в крови	липаза в крови	секретинная проба (в со- ске двенадцатиперстной кишки)	в кале (в %) при съеденном	
				жире	азоте
Здоровый человек	32 единицы в крови (64 в нор- ме)	ниже 2 единиц	объем сока 3,2 мл/кг бикарбонаты 108 мEq амилаза 14 ед.	2—7%	10—15%
Острый панкреатит	отчетливо увеличена (64—520)	отчетливо увеличена	уменьшение на +20% объема сока, содержа- ния бикарбонатов и ами- лазы	40%	30%
Хронический панкреатит	немного увеличена (непосто- янно)	немного увеличена (непосто- янно)	уменьшение объема со- ка на +70%, бикарбо- натов на +40%, ами- лазы на 60%	40%	30%
Рак поджелу- дочной железы	то же	то же	отчетливое уменьшение объема сока, бикарбона- тов и амилазы	40%	30%

Содержание в кале большого количества азота, жира и небольшого количества жирных кислот указывает на то, что произошло расстройство пищева-рения, связанного с нарушением функции поджелудочной железы. Большое количество азота и жира (в том числе, незначительное количество нерасщепленного жира), а также жирных кислот указывает на расстройство процесса кишечного всасывания. Выводы, которые делаются на основании этих иссле-дований, не всегда будут достоверными, так как нарушение кишечного всасы-вания и очень быстрое прохождение пищи через пищеварительный тракт могут имитировать полное отсутствие пищеварительных соков поджелу-дочной железы. По этому поводу вид испражнений (*steatorrhoea*) и расстрой-ства в процессе осваивания белков требуют умения со стороны врачей диф-ференцировать эти явления с симптомами плохого всасывания при таких забо-леваниях, как пеллагра, гиперфункция щитовидной железы, неспецифическое воспаление кишечника, язвенное воспаление кишечника, другие заболевания кишечника, бессонница. У 13—15% больных хроническим панкреатитом появляются изменения в кале. Они хорошо видны уже при далеко зашедшем процессе в поджелудочной железе, когда ее большой функциональный резерв окажется израсходованным.

Исследование уровня ферментов поджелудочного сока в крови за-ключается, главным образом, в определении уровня амилазы. При непрохо-димости (воспалительной и связанной с новообразованием), связанной с по-дъемом давления в протоках поджелудочной железы, амилаза переходит в клетки, а отсюда обратно в капилляры (19, 28). В других случаях, как на-пример, при остром панкреатите амилаза в результате усиленной проницае-

мости капилляров переходит в кровь. При остром панкреатите уровень амилазы достигает максимальных показателей спустя 72 часа от начала болезни. При более мягких формах уровень амилазы поднимается значительно медленно, и поэтому в первоначальном периоде болезни исследования необходимо повторять с промежутками в несколько часов. Если уровень амилазы постепенно уменьшается, то это обычно означает улучшение, внезапное уменьшение уровня амилазы является показателем распространенного разрушения паренхимы поджелудочной железы. Считается (11), что относительно низкий уровень амилазы является показателем отека поджелудочной железы, а высокий — геморрагического некроза. При высоком уровне амилазы в крови она переходит в мочу. Концентрация амилазы в крови и в моче параллельна. Увеличение уровня амилазы в моче имеет практическое значение только в том случае, когда почки здоровые, но и при этом условия результата исследования будет менее точным, поскольку он зависит от удельного веса мочи.

Уровень амилазы, как и уровень липазы в крови, может быть отражением функциональной способности поджелудочной железы. Однако эти исследования чаще всего не проводятся при острых состояниях, так как они очень трудоемкие и для производства их требуется затратить много времени. При хронических болезнях поджелудочной железы уровень амилазы и липазы неустойчив. Это имеет место, главным образом, при новообразованиях. В этих случаях уровень амилазы повышенный, а липазы пониженный.

Очень обнадеживающими были так наз. „провокационные“ пробы с определением уровня диастазы или липазы в крови. Эти пробы заключались в том, что после введения в кровь определенных веществ последние вызывали: 1) усиленную секрецию сока поджелудочной железы (секретина); 2) усиленную секрецию ферментов поджелудочной железы (дорил, мхолить, урехолин); 3) периодическую непроходимость протоков поджелудочной железы (морфин, урехолин). Эти пробы, теоретически обоснованные, клинически оказались непригодными (19).

Исследование содержимого двенадцатиперстной кишки заключается в определении бикарбонатов и амилазы после предварительной инъекции секретина. Больным натощак (до начала исследования в течение 12 часов больные не получают пищи) после предварительного отсасывания остатков желудочного сока и сока поджелудочной железы внутривенно вводят одну единицу секретина на 1 кг веса больного. Затем 4 раза в течение 80 минут собирают содержимое двенадцатиперстной кишки, которое накапливается в результате инъекции секретина, и определяют изменения концентрации бикарбонатов и содержимого амилазы на введенную дозу секретина. В нормальных условиях в течение 80 минут двенадцатиперстная кишка выделяет около $3,2 \pm 0,6$ мл/кг веса тела сока. При остром панкреатите эти показатели уменьшаются примерно на 20%. У больных с хроническим панкреатитом в 95 % случаев содержание бикарбонатов уменьшается примерно на 40%, содержание амилазы уменьшается на 60%, а объем сока уменьшается примерно на 70%. При раке поджелудочной железы эти показатели еще ниже. Результаты этих исследований можно изобразить в виде кривых.

Литература

1. Aleksandrow D., Nielubowicz J., Renikowska J., Kossowski A., Rydygier J.: *Polskie Archiwum Med.* Wewn. 4, 1955. — 2. Anderson M. C., Meten H. W., Methed H. L.: *Annals of Surgery* 151—379, 1960. — 3. Banga I., Bale J.: *Nature* 178—310, 1956. — 4. Bayliss N. M., Starling E. H.: *J. Physiol.*, 28—425, 1962. — 5. Bell E. T.: *Arch. Path.*, 41—17, 1946. — 6. Boyd W.: *Pathology for the surgeon*, W. B. Saunders, 270, 1959. — 7. Boyer M., Mazure P., Kohan S.:

Gastroenterology, 16—83, 1950. — 8. *Butkiewicz T.*: Polski Przegl. Chir., 22, 246—275, 1950. — 9. *Catell R. C., Warren K. W.*: Surgery of the pancreas, W. B. Saunders, London — Ph., 1954. — 10. *Chodkowska M.*: Czasopismo lekarskie T. 7, 11, 1930.

11. *Colp R., Dreiling D. A.*: The pancreas в книге L. M. Zimmerman, R. Levine — Physiology Principles of Surgery B. W. Saunders, 665, 1957. — 12. *Coper O., Hopkirk J. F., Wight A.*: AMA Arch. Surg. 71—669, 1950, 71, 839, 1955; 72, 166, 1955. — 13. *Deyrott W. Mc.*: Wykłady o patogenezie trzustki. Harvard University postgraduate lectures, Boston, ноябрь 1958. — 14. *Donbillet H., Poppel M. H., Mulholland J. H.*: JAMA, 163, March., 23, 1957. — 15. *Donbillet H., Poppel M. H., Mulholland J. H.*: Radiology, 64, 325, 339, 1955. — 16. *Donbillet H., Mulholland J. H.*: Ann. Surg., 128, 609, 1948. — 17. *Donbillet H., Mulholland J. H.*: SGO, 86, 295, 316, 1948. — 18. *Donbillet H., Mulholland J. H.*: Operative Contrast visualisation of pancreatic disease, SCNA, 36, 385, 1956. — 19. *Dreiling D. A., Hollander F.*: Gastroenterology, 11—114, 1948; 15—620, 1950. — 20. *Elliot D. W.*: AMA, Arch. Surg., 75, 573; 1957.

21. *Elliot D. W., Williams R. D., Zollinger R. M.*: Annals of Surgery, 146, 4, 669, 1957. — 22. *Frazer J. W., Anlyan W. G., Isley J. K.*: Surgical Forum, 9, 525, 1958. — 23. *Fritz Ritts*: Med., Records, 35, 225, 1889. — 24. *Gasiński J.*: Chirurgia Kliniczna, I, III, Тетр. 2, 1933/34. — 25. *Halsted W. S.*: Bull. J. Hopk. Hosp., 12, 179, 1901. — 26. *Hartwig W.*: Собственные наблюдения. — 27. *Hicken W. F., Mc Alhiter A. J.*: Am. J. Surg., 83, 781, 1952. — 28. *Howard J. M., Smith A. K., Peters J. J.*: Surgery, 26, 161, 1949. — 29. *Ivy A. C., Gibbs G. E.*: Surgery, 31, 614, 1952. — 30. *Iwiński W., Nielubowicz J.*: Доклад Гастроэнтерологического Общества в Варшаве XI. 1957.

31. *Jankowski T.*: Choroby trzustki, PZWL, 1962. — 32. *Kodama S.*: SGO, 43—140, 1926. — 33. *Lindsay S., Enteman C., Chaikoff I. L.*: Arch. Path., 45, 635, 1948. — 34. *Lium R., Maddeck S.*: Surgery, 25, 593, 609, 1948. — 35. *Mann F. C., Gierdare A. S.*: AMA Arch. Surg., 6, 1, 1923. — 36. *Mercenac L., de Ferren A., Guyet P., Leger L.*: Le rôle de l'hypertension intra-ductale dans les pancreatites aiguës — Journ. de chir. T, 34, 4, 22, 1957. — 37. *Miller J.*: Referat на XLI Zjazd Chir. Pol., 28. IX. 1962. — 38. *Moore F.*: Metabolic care of the surgical patient, Saunders, 1959. — 39. *Nielubowicz J.*: Badania nad powstawaniem ostrego, żółtego zaniku (ostrej martwicy) wątroby. Wydawnictwo Towarzystwa Naukowego Warszawskiego, W-wa, 1950. — 40. *Nowicki S.*: Powstawanie ostrej martwicy trzustki. Chirurgia Kliniczna I, II, Kraków, 1929.

41. *Opie E. L.*: The anatomy of the pancreas. Bull. J. Hopk. Hosp., 14, 229, 1903. — 42. *Opie E. L.*: Bull. J. Hopk. Hospital, 12, 182, 1901. — 43. *Pietraszkiewicz E.*: Из I Хирург. Клиники Мед. Академии в Варшаве. — 44. *Popper H. L., Nestebis H.*: SGO, 74, 123, 1942. — 45. *Popper, Scheffner*: Liver structure function. Mc. Graw Hill Book, 1957. — 46. *Preston F. W., Keskrál J. C.*: Surgical Clinics of North America 42, 41, 203, 1962. — 47. *Probststein J. G., Sachar W. A.*: Surgery, 36, 1457, 1950. — 48. *Race D., Mc Cutcheon*: Ann. Surg., 155, 523, 1962. — 49. *Rich A. R., Duff G. L.*: Bull. John. Hopkins Hosp., 58, 212, 259, 1936 — 50. *Rowiński W.*: Кафедра Эксперим. Хирургии Польш. Ак. Наук.

51. *Rudowski W.*: Pamiętnik XXXV Zjazdu Chir. Polskich Lublin, 532, 1952. — 52. *Thomas J. E.*: The external secretion of the Pancreas Charles C. Thomas, Springfield, 1950. — 53. *Więckowska W.*: Rola nadciśnienia przewodowego w powstawaniu ostrej martwicy trzustki, PTL, — 54. *Wulsin J. H., Silver V. E.*: Surgery, 34—1, 1953. — 55. *Zollinger R. M., Ellison E.*: Am. Surg., 142, 709, 1955.

15

Патофизиология врожденных и приобретенных пороков сердца

Хирургия сердца совершенно отчетливо выделяется как самостоятельная дисциплина. Выделение этой специальности является результатом того, что она неразрывно связана с особыми знаниями и техникой, которые почти не нужны в общей хирургии. В области диагностики болезней сердца кардиохирург должен иметь достаточное количество знаний для того, чтобы мог дискутировать с кардиологом и рентгенологом по вопросам, относящимся к кардиохирургическим проблемам. Кардиохирург должен хорошо ориентироваться во всех патофизиологических изменениях организма при пороках сердца, с тем чтобы он мог пользоваться всеми современными, диагностическими методами и оценить риск операции и послеоперационный прогноз. Хирург должен заниматься лечением острой и хронической недостаточностями кровообращения у тех больных, которые или подготовливаются к операции, или ее уже перенесли. В результате развития сложных хирургических методик при операционных вмешательствах, проведенных при гипотермии и искусственном кровообращении, хирург должен хорошо ориентироваться в биохимии, гематологии и, наконец, хорошо владеть сложными аппаратами, которыми пользуются при этого рода операциях, не говоря уже о такой сложной электро-медицинской аппаратуре, как дефибрилятор или так называемый *pace-maker* (регулятор ритма).

Очевидно, что как в любом разделе современной медицины, так и в хирургии сердца один человек не может быть гением, который все знает лучше всех и все сам может сделать. Коллективная работа врачей различных специальностей, техников, лаборантов, вспомогательного персонала облегчает кардиохирургам производство сложных вмешательств.

В настоящее время большое количество сердечных заболеваний подлежит хирургическому лечению. А еще совсем недавно, в 80-х годах прошлого столетия, *Billroth*, один из выдающихся хирургов того времени, категорически возражал против каких-либо хирургических вмешательств на травмированном сердце. О пункции перикарда (в целях удаления экссудата или крови) *Billroth* сказал: „Пункция перикарда является операцией, которую некоторые хирурги назвали бы изменой хирургическому искусству“. Несмотря на большое число опубликованных экспериментальных работ, посвященных сшиванию ран сердца у животных, *Billroth* в 1893 г писал: „Хирург, который взялся

бы за такого рода операцию, должен потерять уважение своих коллег". Несколько лет спустя, в 1896 году, Rehn с успехом зашил рану правого желудочка, а еще 10 лет спустя, в 1907 году, уже были опубликованы 124 случая сшивания сердца, из которых 40% закончились благополучно.

В 1913 году Touffier произвел операцию по поводу сужения клапана аорты путем пальцевого расширения стеноза. Больной пережил операцию и известно, что жил еще 10 лет после нее. В этом же году Douen оперировал больную со стенозом легочной артерии. Операцию он произвел путем введения через правый желудочек тенома и разрезал им место стеноза. Больная перенесла операцию, но вскоре после нее умерла. В 1913 году Sauerbruch произвел декортикацию сердца при сжимающем перикардите. В 1923 году Cutler произвел разрез стеноза левого венозного устья при помощи тенома, введенного через левый желудочек в сердце. В 1925 году Souttar расширил стеноз митрального клапана при помощи пальца, введенного в сердце со стороны предсердия.

Систематическое хирургическое лечение врожденных пороков начал в 1939 году Gross, перевязывая с успехом ботталов проток, а в 1944 году Grafoord, иссекая суженный перешеек аорты (*coarctatio aortae*) и сшивая аорту конец в конец. В 1945 году Blalock произвел анастомоз подключичной и легочной артерий при тетраде Фалло. Впервые Bauley и Brock (1948) ввели систематическое хирургическое лечение приобретенных пороков и в первую очередь стеноза митрального клапана. Лечение приобретенного сужения аорты начали проводить в 1950 году. Немного лет прошло со времени первых удачных операций на открытом сердце в условиях гипотермии (1952 год, Lewis и Tauffic) и при помощи искусственного кровообращения (1953 год, Gibbon). В настоящее время проведены уже в таких условиях тысячи операций.

Хирургическое лечение склероза венечных сосудов сердца, несмотря на большое количество экспериментальных и клинических работ, до сих пор не дает эффективного результата. Приведенный выше краткий исторический обзор указывает, что современное развитие кардиохирургии является результатом экспериментов и стремлений многих поколений хирургов. Об этом красноречиво сказал Gibbon: „на самом деле мы ничего сами не можем сделать. Если кто-либо в области кардиохирургии достиг прогресса, то лишь благодаря тому, что он в своей работе опирается на достижения своих предшественников и расширяет их“. Специфика кардиохирургии заставляет врача интересоваться прежде всего механическими проблемами в патологии. Эти же проблемы возникают при всех болезнях сердца.

При врожденных пороках основными причинами расстройств кровообращения являются: а) препятствия на пути тока крови в виде стеноза клапанов, недоразвития отдельных частей сердца и значительное сопротивление в легочных сосудах; б) неправильные соединения между правой и левой половинами сердца, вызывающие просачивание крови слева направо или справа налево, в зависимости от того, где выше давление — в периферическом или легочном кровообращениях.

При приобретенных пороках, возникающих всегда на фоне ревматической инфекции, расстройства кровообращения вызываются прежде всего анатомическими изменениями клапанов сердца, в частности: а) сужениями артериальных или венозных устьев, возникших на фоне уплотнения клапанов и сращения краев клапанных створок; б) недостаточностью предсердно-желудочковых или артериальных клапанов в результате расширения соответствующих клапанных ободков или дефекта самой ткани их.

ОБЩАЯ ЧАСТЬ

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ

С тех пор, когда большая часть врожденных и приобретенных пороков сердца лечатся хирургическим путем, приобрела особое значение проблема диагностики пороков и оценка гемодинамических расстройств кровообращения, которые встречаются при этих пороках. Развились очень остроумные и сложные методы исследований, позволяющие количественно определить количество протекающей крови между отдельными частями сердца, тщательно измерить давление во всех частях сердца и фотографировать или производить киносъемки сердечной деятельности тогда, когда сердце заполнено контрастным веществом. При помощи этих исследований можно распознавать даже незначительные пороки сердца и соответственно их документировать.

Данные гемодинамических исследований и анатомическая картина пороков сердца, констатируемая во время операции и при агональных состояниях, сравнивались с результатами физикальных, а также обычных исследований (рентгенологические и электрокардиографические). Оказалось, что основные методы исследований в большинстве случаев разрешают поставить правильный диагноз заболевания и даже только при их помощи можно определить как анатомию порока, так и дать приблизительную оценку количества протекающей крови и ориентировочно определить давление в отдельных полостях сердца и в легочной артерии. Наиболее целесообразным является рассмотрение основных физикальных симптомов, а затем рентгенологических и электрокардиографических с последующим сопоставлением этих данных с патофизиологическими симптомами.

ФИЗИКАЛЬНЫЕ СИМПТОМЫ

При наружном осмотре больного следует убедиться в наличии или отсутствии синюшности. Синюшная окраска кожи возникает тогда, когда кровь в капиллярах содержит, по крайней мере, 5 г редуцированного гемоглобина на каждые 100 мл крови. Если принять, что нормальная кровь содержит 15 г Нb в 100 мл, то при нормальном насыщении артериальной крови кислородом (95%) это будет означать, что 14,25 г из 15 г гемоглобина в артериальной крови находится в виде оксигемоглобина, а 0,75 г в виде редуцированного гемоглобина. Для венозной крови принято считать, что насыщение ее кислородом равно 70%. Ввиду изложенного, в венозной крови на каждые 100 мл крови имеется 10 г оксигемоглобина и 4,5 г редуцированного гемоглобина.

Если принять, что в капиллярах имеется одинаковое количество артериальной и венозной крови, то в нормальных условиях в покое кровь в капиллярных сосудах содержит $\frac{0,75+4,5}{2} = 2,6$ г редуцированного гемоглобина на 100 мл крови. В таких условиях кожа и слизистые оболочки имеют розовую окраску.

При значительной анемии (количество гемоглобина составляет меньше 33%) синюшности может не быть. Даже полная редукция гемоглобина в венозной крови в этих условиях не даст необходимых 5 г% редуцированного гемоглобина в крови капилляров. Наоборот, у лиц с высоким уровнем гемоглобина и увеличенным количеством эритроцитов может появиться синюшность даже при относительно высоком насыщении артериальной крови кислородом.

Например, синюшность можно уже клинически обнаружить при тетраде Фалло, если насыщение артериальной крови кислородом составляет меньше, чем 85%. Следует различить так называемую центральную синюшность, зависящую от недостаточного насыщения артериальной крови кислородом и периферическую синюшность, зависящую от увеличенного употребления кислорода тканями в результате недостаточного минутного сброса крови.

Клинически разница между обеими формами синюшности заключается в том, что при периферической синюшности конъюнктивы и слизистые оболочки не имеют синюшной окраски, а при центральной — она всегда имеет место. При этой последней форме синюшности отмечается увеличенное количество эритроцитов и гемоглобина, увеличенный гематокрит; ногти напоминают часовые стекла. При периферической синюшности резкая окраска кожи появляется, главным образом, на коже пальцев, ушей, носа, щек и наружной стороне губ, т.е. в тех местах, где кожа бывает холодной.

Центральная синюшность появляется при врожденных пороках сердца, когда кровь течет справа налево, а также у больных с неправильной диффузией газов в легочных альвеолах, как, например, при тяжелых формах эмфиземы легких.

При осмотре можно также установить чрезмерное расширение шейных вен, которое всегда является показателем увеличенного венозного давления и часто, хотя не всегда, может являться показателем недостаточности кровообращения. При врожденных пороках увеличенное давление в верхней полой вене может наблюдаться, например, при сращении трехстворчатого клапана. При приобретенных болезнях сердца увеличение давления в верхней полой вене является одним из симптомов сжимающего перикардита.

Локализация и характер пульсации верхушки сердца, а также состояние участка, к которому обычно прилегает правый желудочек, могут выявляться при наружном осмотре больного, однако, обычно в практике эти явления обнаруживаются при более глубоком исследовании его. Разлитая и выпячивающая пульсация верхушки сердца, которые нельзя прикрыть кончиком III пальца всегда указывают на расширение левого желудочка. При расширении правого желудочка отмечается выпячивание левого нижнего окологрудинного участка. Пульсацию расширенного правого желудочка можно обнаружить под левой реберной дугой вблизи срединной линии. При некотором опыте можно путем обычной пальпации определенных мест тела, получить ценные данные относительно участия правого и левого желудочков в общей картине расширенного сердца. Это особенно важно при оценке показаний для хирургического лечения сложного митрального порока.

При пальпации участка сердца и больших сосудов следует выявить симптом так наз. кошачьего мурлыканья. При наличии этого симптома рука врача иногда ощущает слабое, а временами жесткое дрожание. Хотя теоретически этот симптом может сопутствовать всем шумам сердца и больших сосудов, он чаще всего встречается в тех случаях, когда кровь из места с большим давлением переходит в участки, где давление является заметно более низким. Дефекты в межжелудочковой перегородке, боталлов проток, стеноз клапанов легочной артерии и аорты, разрыв аневризмы синуса Вальсальвы, неправильное устье венечной артерии в правом предсердии — вот основные врожденные пороки, при которых отчетливо появляется симптом кошачьего мурлыканья. Этот симптом очень редко встречается при дефекте межпредсердной перегородки. Если, однако, этот симптом встречается при последнем дефекте, то обычно дефект располагается низко (*ostium primum*). При этом пороке, кроме межпредсердного отверстия, имеется еще расщепление срединной створки митрального клапана и в связи с этим недостаточность последнего.

Незначительное кошачье мурлыканье при *ostium primum* зависит не от наличия отверстия в перегородке, а от обратной волны крови при митральном пороке.

По существу, перкуссия сердца не имеет большого значения. Она не дает никаких дополнительных сведений по сравнению с рентгеновскими снимками, которые производятся при врожденных и приобретенных пороках.

Аускультация сердца и распознавание всех тонкостей шумов является большим искусством, для овладения которого необходимо иметь достаточные знания и достаточную подготовку. Для кардиохирурга достаточно уметь отличить первый и второй тоны, систолический шум от диастолического. Хирург должен также уметь определять наличие или отсутствие акцента на втором тоне и раздвоение второго тона.

Для определения очередности тонов следует пользоваться пальпацией пульса на шейной артерии.

Первый тон почти полностью зависит от закрытия двустворчатого и трехстворчатого клапанов. Усиление первого тона зависит от расположения клапанов в момент начинающейся систолы желудочков. Чем шире открыты в этот момент клапаны, тем звучнее кажется тон. Ширина раскрытия клапанов зависит от систолы предсердия, которая предшествует систоле желудочка. Звучный первый тон при стенозе митрального клапана зависит от того, что высокое давление в левом предсердии поддерживает двустворчатый клапан в состоянии максимального раскрытия до самого последнего момента, т.е. до начала систолы желудочка.

Второй тон зависит от степени закрытия полулунных клапанов аорты и легочной артерии. Аортальные клапаны обычно закрываются немного раньше, чем клапаны легочной артерии; отсюда происходит раздвоение второго тона, который лучше всего слышен в II и III межреберье с левой стороны. Незначительное раздвоение II тона, которое зависит от задержки закрытия клапанов легочной артерии, встречается также при затянувшемся опорожнении правого желудочка, как при чрезмерном заполнении желудочка при блокаде правой веточки пучка Гисса и при стенозе клапанов легочной артерии. Раздвоение тона может длиться до 0,1 секунды. При стенозе аорты и при блокаде левой веточки пучка Гисса может задержаться закрытие аортального клапана. В этих случаях аортальная часть II тона будет более поздней, чем легочная. Это обратное раздвоение может быть диагностировано благодаря тому, что при вдохе оно (раздвоение!) уменьшается, а при выдохе усиливается.

Наличие раздвоенного II тона доказывает, что клапаны аорты и легочной артерии действуют активно. Этот факт исключает возможность диагностирования общего сосудистого ствола, сращения устья легочной артерии и очень узкого стеноза легочной артерии.

При усиленном раздвоении II тона следует дифференцировать между незначительным стенозом легочной артерии, когда P_2 будет мало слышимым, и блокадой правой веточки или дефектом в межпредсердной перегородке, при которых P_2 будет нормальным или даже более громким, чем в норме. При большом стенозе легочной артерии P_2 будет еле слышимым. Акцент на II тоне может зависеть от гипертензии в легочном или периферическом кругах кровообращения. Вся клиническая картина и локализация наибольшего напряжения II тона помогает врачу распознавать не только характер гипертензии, но и ее дифференциацию. Иногда все же трудно при помощи одной аускультации решить этот вопрос. Акцент на II тоне может иметь место и тогда, когда аорта или легочная артерия лежат очень близко к передней стенке грудной клетки и не покрыты легкими. Наоборот, при эмфиземе легких II тон может быть не слышен.

Систолические шумы возникают при стенозах полулунных клапанов аорты или легочной артерии и при недостаточности двустворчатого или трехстворчатого клапанов. Кроме того, систолические шумы возникают при просачивании крови. Диастолические шумы наблюдаются при стенозах двустворчатого и трехстворчатого клапанов и при недостаточности полулунных клапанов. При некоторых нарушениях тока крови слева направо, при которых даже во время диастолы сердца давление будет выше в соответствующем участке периферического кровообращения, чем в легочном, систолический шум сопровождается диастолическим шумом, создавая единый так называемый машинный шум. Этот последний появляется при следующих пороках сердца: 1) хронический боталлов проток; 2) дефект в перегородке между аортой и легочной артерией; 3) аневризма синуса Вальсальвы, которая прорвалась в правое сердце; 4) неправильное устье венечной артерии в правом сердце.

Следует подчеркнуть, что систолический шум, который прослушивается с левой стороны грудины при дефекте в межпредсердной перегородке, не возникает в результате прохождения крови через отверстие в этой перегородке. Отмеченный шум создается в результате усиленного тока крови. Иначе говоря, речь здесь идет об относительном стенозе легочной артерии, который создается в результате несоответствия диаметра артериального устья и значительно увеличенного тока крови.

РЕНТГЕНОВСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Опытный рентгенолог может с большой точностью диагностировать различные пороки сердца на основании обзорных рентгенограмм в передне-задней и боковой проекциях.

При врожденных пороках без синюшности важным для оценки является состояние кровоснабжения легких. Если будет установлено наличие активной гиперемии, т.е. увеличение дуги легочной артерии, обоих гилсосов, основных стволов легочных артерий и их ответвлений, а также рисунок сосудистых теней на периферии легочных полей, все это вместе взятое будет служить доказательством просачивания крови слева направо. Чаще всего такого рода ток встречается при следующих пороках: 1) при хроническом боталловом протоке; 2) при дефекте в межжелудочковой перегородке и 3) при дефекте в межпредсердной перегородке. При дефектах в перегородках кровь переливается на правую сторону; аорта оказывается менее заполненной, чем обычно; при этих условиях тень дуги аорты будет менее рельефной, чем в нормальных условиях. При хроническом боталловом протоке кровь переливается слева направо через дугу аорты и поэтому тень этой дуги на снимках будет иметь нормальный вид. Она может быть даже лучше заполненной, так как излишек крови в малом кругу кровообращения возвращается в левое сердце и аорту, а ток крови через эти участки будет большим, чем в нормальных условиях. При всех трех пороках с просачиванием крови слева направо излишек крови возвращается из легких в левое предсердие, которое увеличивается при хроническом боталловом протоке и при межжелудочковом дефекте. При межпредсердном дефекте типа *ostium secundum* кровь свободно просачивается из левого в правое предсердие, и поэтому нет основания для того, чтобы предсердие чрезмерно увеличилось (рис. 140). При межпредсердном дефекте типа *ostium primum* могут увеличиться оба предсердия: правое вследствие просачивания, левое вследствие недостаточности митраль-

ного клапана; при *ostium primum* всегда наблюдается расщепление створок. Увеличение левого предсердия отчетливо видно на боковых снимках, рельефнее оно проявляется при контрастировании пищевода. На этих снимках отмечается выбухание кзади верхней части сердца, отгалкивающее пищевод к позвоночнику. Увеличение правого предсердия, характерное для просачивания крови слева направо на уровне предсердий или неправильного устья легочных вен в систему верхней полой вены, можно лучше всего оценить на боковых снимках. Верхняя часть сердца в этих случаях прилегает своей значительной поверхностью к груди. В начальном периоде порока с просачиванием слева направо желудочки умеренно увеличиваются. В далеко зашедших случаях



Рис. 140. Активная гиперемия легких. Увеличение дуги легочной артерии, обоих гилкусов, основных ветвей легочной артерии и их ответвлений. Рисунок богат сосудистыми тенями на периферии. Просачивание слева направо. Дефект в межпредсердии

с дефектом в межпредсердной перегородке (типа *ostium secundum*) увеличивается правый желудочек, а при *ostium primum* расширяются оба желудочка; при межжелудочковом дефекте и при боталловом протоке гипертрофируется сначала левый желудочек, а затем правый. Могут также гипертрофироваться сразу оба желудочка (рис. 141). Оценку желудочков легче всего произвести на боковых снимках. Увеличение правого желудочка диагностируется на основании прилегания спереди к груди нижней части контура сердца. Увеличение левого желудочка характеризуется выпячиванием кзади нижней части контура сердца с перемещением пищевода кзади и более низко, чем это отмечается при увеличении левого предсердия. Выпячивание дуги легоч-

ной артерии без одновременных симптомов просачивания крови слева направо, т.е. с нормальными светлыми легочными полями, чаще всего может документировать расширение этой артерии вблизи клапанного стеноза. Причина расширения сосудов к периферии от места стеноза до сих пор остается невыясненной. По всей вероятности, стенка сосуда расширяется в результате постоянных пульсирующих ударов крови, которая попадает из желудочка под сильным давлением в атонический сосуд, где давление обычно бывает низким. Постстенотическое расширение (*poststenotic dilatation*) встречается при стенозе полулунных клапанов аорты и легочной артерии, а также при коарктации аорты. В последнем случае это касается нисходящей аорты немного

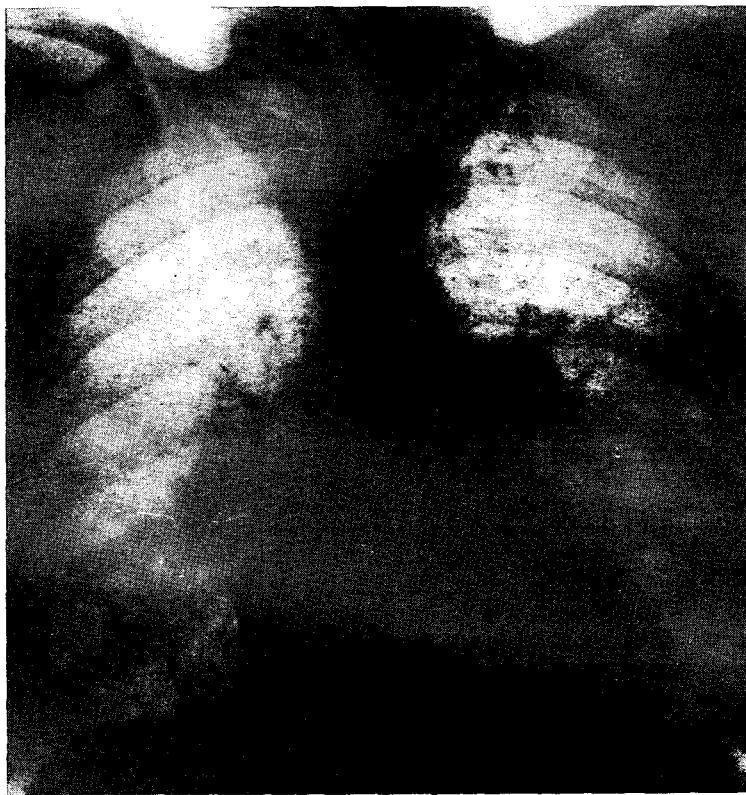


Рис. 141. Выраженная легочная гипертензия. Большие ответвления легочной артерии внезапно заканчиваются, похоже на ампутацию. Стеноз митрального клапана

ниже места стеноза. При стенозе аортальных клапанов обычно имеет место постстенотическое расширение восходящей части аорты, которая на рентгенограмме проявляется в виде мягкого контура правого силуэта сердца. Такое же выпячивание, которое характеризует расширение восходящей части аорты, можно наблюдать также при коарктации аорты. Расширение восходящей части аорты при ее коарктации зависит от чрезмерного заполнения артерий верхней части тела и от имеющейся в этих артериях гипертензии.

Постстенотическое расширение, о чем была речь выше, касается нисходящей части аорты. Указанные формы расширения аорты встречаются при этой болезни, но происхождение их совершенно различно и не зависит друг

от друга. При этом пороке часто можно на рентгенограммах отметить небольшие участки нарушения целостности тканей на нижних контурах ребер. Эти дефекты появляются в результате давления на ребра расширенных и скрученных межреберных артерий, которые подобно другим артериям верхней части тела составляют неотъемлемую часть коллатерального кровообращения. При врожденных пороках сердца с синюшностью, когда на рентгенограммах легочный рисунок является не резким, картина соответствует стенозу легочной артерии. Небольшое или нормальное сердце с отчетливой талией, возникшей в результате отсутствия выпуклости дуги легочной артерии, говорит за наличие тетрады Фалло. Большое сердце с выделяющейся дугой легочной артерии и большими ответвлениями ее, которые внезапно как бы отрываются, указывает на значительную гипертензию в легочном кругу кровообращения. При приобретенных пороках такие рентгеновские картины встречаются при стенозе левого венозного устья с выраженной гипертензией в легочной артерии. При врожденных пороках сердца с синюшностью такая картина обычно соответствует обратному току крови, при которых имеющееся раньше просачивание слева направо вызвало: 1) значительное увеличение легочного сопротивления; 2) выровнило давление в легочном и периферическом кругах кровообращения и, наконец, 3) легочное давление стало большим, чем периферическое.

Большинство пороков с синюшностью с расширенными сосудистыми тенями принадлежат к группе перемещенных больших сосудов без стеноза легочной артерии. Следует добавить, что при этом пороке сердце обычно имеет яйцевидную форму. В передне-задней проекции сосудистые контуры узки, что зависит от положения обеих артерий, одна за другой. В косых и боковых проекциях сосудистый тяж отчетливо расширяется. Узкий сосудистый тяж выступает во всех проекциях при общем сосудистом стволе (*truncus arteriosus*).

ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Хирург должен уметь читать и интерпретировать элементарные электрокардиографические данные. Наиболее полезным является знакомство с признаками гипертрофии правого и левого желудочков.

Признаки перегрузки правого желудочка у детей отмечаются в виде отклонений электрической оси сердца направо, высокие зубцы R , а в предсердных отведениях правого желудочка наличие V_3R и V_1 и, наконец, глубокие зубцы S в предсердных отведениях левого желудочка. У взрослых людей наличие даже небольших направленных кверху зубцов R в правых предсердных отведениях, в особенности при наличии глубоких зубцов S при левых отведениях — говорят за гипертрофию правого желудочка.

Перегрузка левого желудочка характеризуется отклонением электрической оси сердца влево, горизонтальным или полугоризонтальным положением, а также высокими зубцами R в отведениях V_5 и V_6 и глубокими зубцами S в отведениях V_1 и V_2 . Неправильный комплекс QRS в отведении V_1 , оформленный как rSR_1 или RSR_1 , называется частичной блокадой правой ветки пучка Гисса. Она наблюдается часто при дефектах в межпредсердной перегородке. Расстройства ритма, которые чаще всего встречаются в кардиохирургии, возникают или в результате полной аритмии, или мерцания предсердий, а также блокады сердца, т.е. при полной предсердно-желудочковой дисфункции. В обоих типах аритмии отклонение P и комплексы QRS не за-

висят друг от друга, и между ними не существует взаимосвязи. При полной аритмии, т.е. при мерцании предсердий, отклонения *P* встречаются очень часто, а комплексы *QRS* с неопределенными промежутками, обычно чаще чем 100 на 1 минуту у нелеченных больных. Полная аритмия очень часто наблюдается при стенозе левого венозного устья. При блокаде сердца частота отклонений *P* наблюдается значительно реже, чем при мерцании предсердий, комплексы же *QRS* остаются ритмичными и редко достигают 60—70/мин. Блокада сердца — это тяжелое осложнение после операции на межжелудочковой перегородке и на нижней части межпредсердной перегородки. Это осложнение происходит в результате повреждения во время операции проводящего пучка Гисса.

ФОНОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

При помощи этого исследования звуковые явления в сердце преобразуются в графические. Метод помогает уточнить различные шумы (в особенности для малоопытного уха), которые подчас трудно интерпретировать. Тоны и шумы сердца воспринимаются через специальный микрофон. Затем давление звуковых волн перерабатываются в электрические импульсы, сила которых пропорциональна силе звука. Соответственно увеличенные электрические возбудители передаются в соответствующие струнные или зеркальные гальванометры.

Графическая регистрация интенсивности отдельных тонов и шумов сердца значительно отличается от той интенсивности, которую воспринимаем ухом во время аускультации. Звуки низкой частоты имеют значительно более высокую амплитуду (которую отлично видно на графиках), чем звуки высокой частоты. Запись звуков различной частоты на одной кривой производить нельзя, ибо при рельефной записи тонов высокой частоты графическая картина звуков низкой частоты вышла бы за пределы луча гальванометра. Поэтому применяются многократные записи, используя фильтры в усилителях. Обычно проводятся 3 записи. В первой кривой с так наз. низкой частотой приглушенные записи звуков с малой частотой вибрации будут минимальными, и поэтому амплитуда должна быть очень низкой. Низкие тона рисуются очень рельефно, как например, третий тон сердца или так называемый мягкий диастолический шум при митральном клапане. Высокие тона в результате малой амплитуды будут на кривой очень низкими или они вовсе не будут видны. При записи так наз. средней частоты, приглушение низких тонов будет большим, и поэтому можно применить больший усилитель. В результате высокие тона вырисовываются гораздо лучше. Они регистрируются очень отчетливо; низкие тона с малой частотой вибрации видны на кривой в виде незначительных отклонений. Этот последний способ регистрации является наиболее адекватным тому, что воспринимается ухом.

Фонокардиография должна проводиться вместе с электрокардиографией, так как только при этих условиях имеется возможность во время графического изображения звуковых записей легко распознавать отдельные периоды эволюции сердца. Следует помнить, что комплекс *QRS*, который является началом графически изображаемой электрической функции сердца во время систолы желудочка, опережает немного во времени графическую регистрацию такого звукового явления, каким является 1 тон и который соответствует систоле сердца. Фонокардиографию производят в местах аускультации сердца, например, на верхушке сердца, над аортой или легочной артерией.

ЗОНДИРОВАНИЕ СЕРДЦА

Впервые зондирование сердца ввел в 1929 году Forssman. Он ввел себе в сердце катетер через вену на предплечии. Но только работы Cournaud и его сотрудников (1941 год и позже) узаконили зондирование сердца как способ, при помощи которого легче диагностировать заболевание этого органа. При помощи зондирования можно получить следующие данные:

а. Непосредственные данные, получаемые при зондировании и отмечающие расположение катетера. Необходимо добиваться, чтобы конец катетера прошел через все части сердца, которые могут быть исследованы, т.е. через правое предсердие и желудочек, а также через легочную



Рис. 142. Зондирование сердца. Катетер, введенный снизу через *v. saphena*, направляется в межпредсердную перегородку

артерию. Если возможно, следует пройти через овальное отверстие или дефект в межпредсердной или межжелудочковой перегородке. Следует попытаться ввести конец катетера в боталлов проток и в легочные вены (на случай существования патологических соединений) (рис. 142, 143).

б. Просачивание. При каждом положении катетера берется проба крови, чтобы исследовать насыщенность ее кислородом. Содержание кислорода в пробах, взятых из правой половины сердца (верхняя полая вена, правое предсердие, правый желудочек, легочная артерия), не должны отличаться между собой больше, чем на 5% (в смысле насыщения кислородом). Среднее насыщение кислородом всех этих проб составляет 75%. Содержание кисло-

рода в пробах крови можно определять и в процентах максимального насыщения или в объемном содержании кислорода в 100 мл.

Кислородной емкостью называется содержание кислорода в 100 мл крови. Поскольку 1 г гемоглобина может присоединить 1,43 мл кислорода при нормальной температуре и давлении, постольку 100 мл крови, полностью насыщенной кислородом, могут содержать $15 \times 1,43 = 20,1$ мл кислорода. Это обозначается символом 20,1 об%.

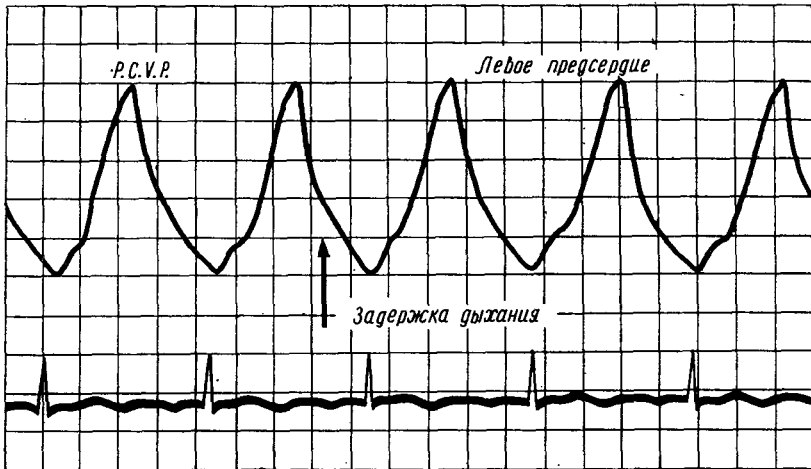


Рис. 143. Одновременное зондирование правого и левого сердца. Кривая давления в капиллярных сосудах (P. C. V. P.) переходит в кривую левого предсердия. Обе кривые одинаковые (Wood)

Содержание кислорода в артериальной и венозной крови зависит от процента насыщения крови кислородом (в этих сосудах). В среднем кровь в артериях большого круга кровообращения насыщена на 95%, в венах на 70—75%. В результате содержание кислорода в артериальной крови:

$$\frac{20,1 \times 95}{100} = 19 \text{ об\%}$$

Содержание кислорода в венозной крови рассчитываем согласно формуле:

$$\frac{20,1 \times 75}{100} = 15 \text{ об\%}$$

Сравнивая между собой результаты, полученные из отдельных частей сердца, а также нормальные показатели, можно получить картину, иллюстрирующую ненормальное просачивание крови из левого сердца в правое и обратно. Если имеется просачивание слева направо, то кислородное насыщение правой стороны сердца, начиная с места просачивания, будет более высоким, чем в норме. Например, при дефекте в межпредсердной перегородке насыщение кислородом крови в правом предсердии будет более высоким, чем в полых венах. В правом желудочке и легочной артерии этот более высокий уровень насыщения кислородом будет и в дальнейшем поддерживаться на этом уровне. Если неправильное соединение левого кровообращения с правым будет происходить на уровне желудочков (дефект в межжелудочковой перегородке), то тогда кровь правого желудочка становится более насыщенной кислородом

по сравнению с правым предсердием. Это увеличенное кислородное насыщение поддерживается также и в легочной артерии. Как уже подчеркивалось, разница в пределах 5% насыщения или меньше чем 1 об% может наблюдаться и при нормальных анатомических условиях. Ввиду изложенного, если разница кислородного насыщения будет выше приведенных цифр, то служит показателем наличия какого-то патологического процесса. Чаще всего считается, что для диагностики просачивания достаточна разница в 10% насыщения или 2 об% содержания кислорода. Однако при наличии других данных, например, клинических, которые указывают на просачивание, распознавание последнего можно установить при более низких кислородных показателях.

Просачивание крови справа налево обнаруживаем путем сравнения артериальной крови (в смысле насыщения ее кислородом) в периферических сосудах с нормальной артериальной кровью (95% насыщения кислородом). Иначе говоря, нормальное количество кислорода в артериальной крови составляет 19,1 об%.

Количественный расчет просачивания производится на основании закона Fick. Этот автор в 1870 году составил математическую формулу, на основании которой можно довольно точно рассчитать минутный сброс сердца. Этот сброс прямо пропорционален минутному поглощению большим кислородом и обратно пропорционален количеству кислорода, поглощенному через ткани.

$$\text{Минутный сброс сердца (в л в минуту)} = \frac{\text{поглощение кислорода (мл/мин)}}{\text{содержание кислорода в артерии (мл/л)} - \text{содержание кислорода в вене (мл/л)}}$$

Потребление кислорода рассчитывается при помощи нормального спирографа (такого же, как и для расчета основного обмена). Больной должен находиться в состоянии полного покоя. Расчет употребляемого кислорода производится перед самым зондированием сердца. В этот период содержание кислорода у человека будет одинаковым во всех артериях большого круга кровообращения и составляет 95% максимального насыщения.

Содержание кислорода в венозной крови будет различным и зависит от употребления и израсходования его в артериальной крови при прохождении через капилляры различных органов. Для примера пробы венозной крови, взятые из обеих нижних конечностей, из которых одна будет неподвижной, а другая находится в движении, будут различными в смысле насыщения их кислородом. Кровь, попадающая в сердце из нижней полой вены, обычно содержит больше кислорода, чем кровь из верхней полой вены. Это зависит от большого кислородного насыщения крови почечных вен. Кровь сосудов венозного кровообращения при прохождении через мышцу сердца теряет очень много кислорода. В сердечном синусе кровь обычно содержит мало кислорода. Поэтому только после того, как стало доступным зондирование сердца, можно было воспользоваться законом Fick.

Пробы крови из легочной артерии, которая является смесью венозной крови со всех участков тела, можно получить только при зондировании сердца. Разница кислородного насыщения между артериальной и венозной кровью составляет 3,5 об%. Разница кислородного насыщения проб, взятых из различных мест правого сердца (верхняя полая вена, нижняя полая вена, предсердий, легочная артерия), обычно не превышает 5%.

В соответствии с этим законом для расчетов легочного кровообращения следовало бы руководствоваться показателями насыщения кислородом крови из легочных вен. На практике, однако, можно также учитывать содержание кислорода в артериальной крови. При просачивании крови справа налево содержание кислорода в артериальной периферической крови будет

более низким, чем в крови легочных вен. В таких случаях руководствуются условными показателями, считая, что кровь в легочных венах насыщена кислородом в 95%. На практике показатель насыщения 95% для крови легочных вен принимается для всех расчетов легочного кровотока. 5% неокисленной крови происходит из примеси венозной крови бронхиальных вен, впадающих в легочные вены.

Чтобы высчитать количество просачиваемой крови, устанавливают на основании закона Fick ток крови, проходящий через легочное и периферическое кровообращения, а затем сравнивают полученные результаты.

$$\text{Ток крови через легкие (л/мин)} = \frac{\text{поглощение кислорода (мл/мин)}}{\frac{\text{содержание кислорода в легочной вене (мл/л)} - \text{содержание кислорода в легочной артерии (мл/л)}}$$

$$\text{Ток крови через большой круг кровообращения (л/мин)} = \frac{\text{поглощение кислорода (H) мл/мин.}}{\frac{\text{содержание кислорода в периферической артерии (мл/л)} - \text{содержание кислорода в правом сердце (мл/л)}}$$

При просачиваниях слева направо для расчета тока крови через большой круг кровообращения учитывается содержание кислорода в той части правого сердца, в которой нет еще увеличенного кислородного насыщения. Например, при наличии межжелудочкового отверстия для расчетов пользуются пробами из правого предсердия. Если имеется дефект в межпредсердной перегородке, для расчетов пользуются средней из содержания кислорода обеих полых вен. Например, зондирование сердца производится у больного, у которого имеется межжелудочковое отверстие. Предположим, что у этого больного имеется нормальное количество гемоглобина (15 г на 100 мл). Каждый г гемоглобина присоединяет при окислении 1,34 мл кислорода. В результате в 100 мл содержит около 20 мл окисленной крови, а в 1000 мл около 200 мл кислорода. Во время зондирования можно убедиться в том, что в правом предсердии кровь окислена на 70%, а в правом желудочке (и в легочной артерии) на 80%. Потребление кислорода составляло около 240 мл/мин. Если применить вышеприведенные формулы, выведенные на основании закона Fick, получатся следующие результаты:

$$\text{Легочный ток крови л/мин} = \frac{240 \text{ (израсходованный кислород мл/мин)}}{\frac{190 \text{ (95\%)} \text{ (легочная вена (мл/л))} - 160 \text{ (80\%)} \text{ (легочная артерия (мл/л))}}{}} = 8 \text{ л/мин.}$$

$$\text{Периферический ток крови л/мин} = \frac{240 \text{ (израсходованный кислород мл/мин)}}{\frac{190 \text{ (95\%)} \text{ (периферическая артерия (мл/л))} - 140 \text{ (70\%)} \text{ (правое предсердие (мл/л))}}{}} = 4,8 \text{ л/мин}$$

Разница составляет 8—4,8 = 3,2 л/мин. Стало быть, просачивание слева направо составляет 3,2 л на минуту. При просачивании справа налево во взятых пробах из правого сердца отмечается одинаковое кислородное насыщение. Кислородное насыщение крови, взятой из периферической артерии, будет меньшим, чем нормальное.

Например:

$$\text{Легочный ток крови л/мин} = \frac{210 \text{ (израсходованный кислород мл/мин)}}{\frac{190 \text{ (легочная вена (мл/л))} - 120 \text{ (легочная артерия (мл/л))}}{}} = 3 \text{ л/мин}$$

$$\text{Периферический ток крови л/мин} = \frac{210 \text{ (израсходованный кислород мл/мин)}}{\frac{160 \text{ (периферическая артерия (мл/л))} - 120 \text{ (легочная артерия (мл/л))}}{}} = 5,25 \text{ л/мин.}$$

Разница составляет 2,2 л. Стало быть, в этом примере ток крови справа налево составляет 2,2 л на минуту. Имеются гораздо более сложные формулы, при помощи которых можно рассчитать просачивание крови слева направо и наоборот. Эти просачивания имеют место при выравнивании давлений в левой и правой половинах сердца (Dexter и другие, 1947).

в. Внутрисердечное давление (рис. 144). Принципиальное значение имеет измерение давления при различных положениях катетера во время зондирования сердца. Измерение давления и его запись лучше всего производить при помощи специальных электроманометров. Необходимо установить так называемый нулевой уровень. Обычно он находится на половине расстояния между передней и задней поверхностями грудной клетки у лежащего на спине больного. Нетрудно измерение давления в правом сердце,

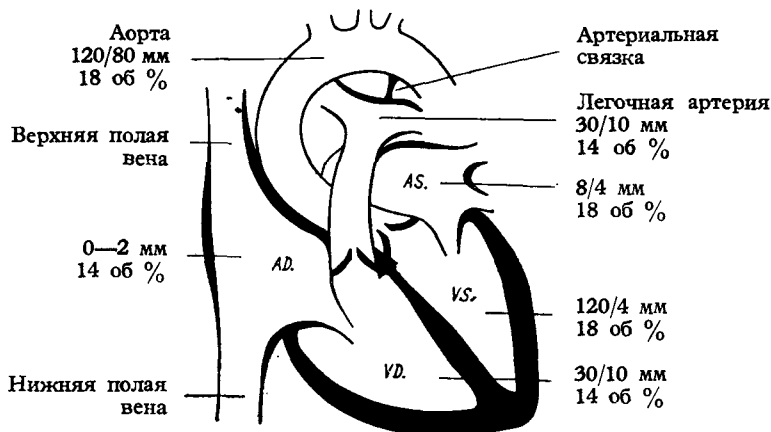


Рис. 144. Внутрисердечное давление и насыщение кислородом крови в различных участках сердца. Нормальное сердце. AD — правое предсердие, AS — левое предсердие. VD — правый желудочек, VS — левый желудочек

если хорошо ввести катетер. После введения катетера в легочную артерию продвигают его насколько возможно вперед. Конец катетера как бы зацепляется за что-то и вытянуть его обратно уже требует применения некоторой силы. Измеряется в катетере давление; оно считается адекватным давлению в легочных венозных капиллярах. Это давление равно давлению в левом предсердии, что доказано при одновременной записи давления в легочных капиллярах и давления, полученного при непосредственной пункции левого предсердия.

Давление в левом предсердии можно измерить непосредственно путем пункции, вводя длинную иглу через левый бронх во время бронхоскопии (Fasquet, Lemoïn и др.) или путем пункции левого предсердия через грудную клетку с правой стороны сзади рядом с позвоночником (Björk). Измерить давление в левом желудочке можно путем непосредственной пункции его через грудную клетку (Brock) или путем введения тонкого полиэтиленового катетера через иглу во время пункции левого предсердия по методу Björk. Катетер вводится в левое предсердие, и отсюда конец его, уносимый током крови, попадает в левый желудочек, а иногда даже в аорту. За последнее время применяется катетеризация левого сердца путем прохода через межпредсердную перегородку. Катетеризация проводится специальным катетером с мандреном.

Нормальное давление в правом сердце: в правом предсердии в среднем 2—4 мм Hg, в правом желудочке около 20/0 мм Hg, в левой артерии в среднем 20/8 мм Hg. В левом предсердии давление, измеряемое посредственным методом (в небольших артериальных легочных сосудах), будет на 4 мм Hg выше, чем в правом предсердии. В левом желудочке давление составляет 80—120/0—5 мм Hg, в периферических артериях 80—120/60—90 мм Hg. При клапанных пороках появляются характерные изменения давления в отдельных частях сердца. Подробности будут рассмотрены при разборе отдельных видов пороков. В целом, при стенозе клапанов, поднимается (перед препятствием) систолическое и диастолическое давление. Увеличивается так наз. градиент (или разница) между давлениями с обеих сторон препятствия. При стенозах полулунных клапанов аорты или легочной артерии систолическое давление в желудочках будет выше, чем давление в соответствующих артериях, и поэтому при стенозах врача интересует систолический градиент.

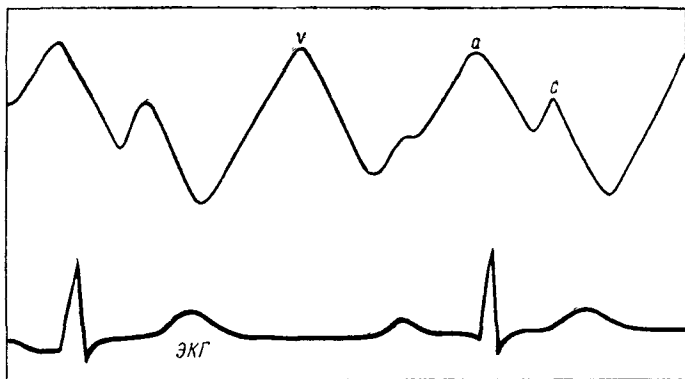


Рис. 145. Нормальная кривая венозного давления. Объяснение в тексте (Wood)

Чем больше градиент, тем резче стеноз. При стенозах предсердно-желудочковых клапанов градиент стеноза интересует меньше, так как несмотря на систолическое сужение, давление снаружи от препятствия (т.е. в желудочке) будет выше, чем перед препятствием, т.е. в предсердии. Во время же диастолы давление в желудочке падает почти до 0, тогда как в предсердии в результате трудностей, связанных с опорожнением его содержимого в желудочек, диастолическое давление будет выше, чем нормальное. Поэтому при этих пороках диастолический градиент может явиться критерием для оценки степени стеноза.

Для правильного распознавания характера клапанных пороков необходимо пользоваться кривыми давлений, сделанными во время зондирования сердца и в особенности так наз. постоянными кривыми, которые выявляются при регистрации данных, получаемых при движении катетера через клапан, например, из легочной артерии в правый желудочек. Подробности будут рассмотрены при описании отдельных пороков сердца.

Кривые давлений из предсердий своей формой напоминают венозные кривые, зарегистрированные, например, на шейных венах (рис. 145). В нормальных условиях эти кривые состоят из двух возвышенностей и двух углублений и одного или двух дополнительных зубцов. Возвышенность *A* зависит от систолы предсердия и связанного с этим давлением в предсердии, углубление *X* зависит, главным образом, от диастолы предсердия и связанного с этим

падением давления в нем. Оба элемента предсердной кривой исчезают при мерцании предсердий, когда отсутствуют эффективные систолы или диастолы предсердий. Возвышенность *C* появляется тотчас же после волны *A* и указывает на то, что предсердно-желудочковый клапан захлопнулся. Эту возвышенность хорошо видно на кривых левого предсердия при митральных стенозах.

Пик *V* зависит от затруднений тока крови через предсердие во время систолы желудочка. Кровь поступает с периферии и не находит устья. Если функция сердца протекает ритмично, возвышенность *V* появляется в более позднем периоде систолы; сначала продолжается падение давления в предсердии, вызванное диастолой и отмеченное на кривой углублением *X*. Во время мерцаний предсердий возвышенность *V* появляется одновременно со спазмом желудочков. Следующее углубление *Y* возникает при диастоле желудочка, когда раскрывается клапан и кровь свободно поступает в желудочек. При приобретенных пороках предсердно-желудочковых клапанов появляются характерные изменения предсердных кривых. Анализ отдельных отрезков этих кривых при комбинированном пороке (стеноз и недостаточность) облегчает дифференциацию доминирующего порока. Волна *V* будет высокой при недостаточности предсердно-желудочковой, так как систола желудочка перебрасывает в предсердие определенное количество крови, и давление в предсердии увеличивается. Углубление *Y* создается быстро, если отток крови от предсердия к желудочку не встречает на своем пути препятствия. При стенозе предсердно-желудочковых клапанов нисходящее плечо углубления *Y* будет менее крутым, чем в норме, так как кровь уходит из предсердия в желудочек медленнее, и постепенно снижается давление.

АНГИОКАРДИОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Рентгеновское исследование сердца и больших сосудов, проведенное при помощи контрастного вещества, может быть сделано или в виде внутривенной или селекционной ангиокардиографии.

Внутривенная ангиокардиография — это легкий, простой, не требующий зондирования, безопасный метод. Исследование можно провести только при условии, если больной не сенсibilизирован к контрастному веществу.

Отрицательной стороной этого исследования является то, что на рентгенограммах очень трудно получить рельефную картину некоторых участков сердца. Например, заполненное контрастным веществом правое предсердие и его ушко заслоняют в боковой проекции путь оттока из правого желудочка; в особенности трудно или даже невозможно увидеть межпредсердные и межжелудочковые дефекты. Контрастное вещество растворяется, и трудно иногда правильно интерпретировать снимки.

При селекционной ангиокардиографии контрастное вещество вводится при помощи сердечного катетера в ту часть сердца, где предполагаются патологические изменения и которую необходимо увидеть на рентгенограмме. Чаще всего контрастное вещество вводится на путях оттока из правого желудочка, чтобы таким образом увидеть так наз. воронку (*infundibulum*) и клапаны легочной артерии. Можно также ввести катетер в левое предсердие через отверстие в межпредсердной перегородке. Катетер проходит затем в правое предсердие, выявляя таким путем картину и размеры отверстия.

Селекционная ангиокардиография, несмотря на все преимущества, является



A



B

Рис. 146. Селекционная ангиокардиография. Катетер в правом желудочке. Одновременное заполнение аорты и легочной артерии говорит за то, что в межжелудочковой перегородке имеется дефект. Клапанный стеноз легочной артерии. Аорта передвинута над межжелудочковой перегородкой. Тетрада Фалло. *A* — передне-задний снимок, *B* — боковой снимок

более опасным методом исследования, чем внутривенная ангиокардиография. Не всегда больные переносят инъекцию контрастного вещества в желудочек под давлением в несколько атмосфер. Особенно опасным является введение через иглу контрастного вещества в левый желудочек по методу Brock.

Аортография является специальным видом ангиокардиографии. При аортографии сердечный катетер вводится через периферическую артерию и проталкивается в аорту, затем вводится туда контрастное вещество. При помощи этого метода можно на снимке увидеть коарктацию сердца, боталлов



Рис. 147. Аортография. Катетер находится на уровне дуги аорты. Видно заполнение аорты и венечных сосудов. Легочная артерия заполняется через артериальный проток

проток, или аорто-легочное отверстие, а также недостаточность полулунных клапанов аорты. Этим же путем можно ввести катетер через аорту в левый желудочек. Введение контрастного вещества может выявить недостаточность двустворчатого клапана и наличие препятствия на пути оттока крови из левого желудочка. При ангиокардиографии снимки легче всего проводить в двух проекциях — передне-задней и боковой. Скорость производства снимков в начальной фазе не должна быть меньшей, чем 6 снимков на секунду. В дальнейшем можно их сделать меньше, например 4 или 2 в секунду. Контрастное вещество должно вводиться очень быстро, чтобы не допустить его растворения. Все чаще применяется съемка рентгеновской картины на которой видно прохождение контрастного вещества через сердце. Все эти условия могут быть выполнены при применении соответствующих устройств и аппаратов (рис. 146 и 147).

СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Врожденные пороки сердца возникают во время эмбрионального развития. Боталлов проток и овальное отверстие в межпредсердной перегородке у зародыша являются нормальными анатомическими образованиями, по которым происходит ток крови. После рождения эти пути закрываются. При врожденных пороках основные расстройства кровообращения зависят от препятствий на пути тока крови и от неправильных сообщений. Эти два фактора наблюдаются иногда вместе, иногда отдельно друг от друга. Препятствия могут существовать в самом сердце, в клапанах сердца или вне сердца, например, в легочных артериолах или в аорте.

Неправильные сообщения наблюдаются между предсердиями, желудочками или большими сосудами. К таким сообщениям относятся также аномалии устьев легочных вен при впадении в вены большого круга кровообращения или в правое сердце. Две основные анатомические аномалии (препятствие на пути тока крови, неправильные сообщения) являются причиной изменений давления крови внутри и вне сердца, окисления крови, кислотно-щелочного равновесия и гемопоэза. Среди аномалий следует выделить расстройства давления и тока крови, а также изменения, вызванные недостаточным окислением артериальной крови.

Легочная гипертензия. Известно, что давление крови в артериальных сосудах зависит от количества протекающей крови и от сопротивления, на которое оно наталкивается в сосудах. Увеличение давления в сосудистом ложе может зависеть от усиления тока крови или от увеличения сопротивления.

Следует, стало быть, ожидать, что при патологических сообщениях между правым и левым сердцем чем больше по размерам эти сообщения и просачивания, тем большим становится давление в легочном кровообращении. Увеличенное давление вызывает реакцию со стороны артериол, вначале в виде спазма, а затем в виде гипертрофических изменений эндо- и мезотелия.

Эти гипертрофические изменения увеличивают сосудистое сопротивление и давление. В итоге выравнивается давление в легочном и большом кругах кровообращения. В результате этого выравнивания уменьшается просачивание слева направо и, наконец, появляется двустороннее уравновешенное просачивание. Сопротивление, которое возникает в сосудах и которое стабилизируется в результате анатомических изменений, не дает возможности усиления тока крови через легочные артериолы даже тогда, когда усиливается деятельность сердца, например, при физической нагрузке. Увеличивается только ток неокисленной крови справа налево, у больного появляется синюшность, и он становится нетрудоспособным. Наконец, появляется постоянное просачивание справа налево.

Стало быть, основной цикл развития легочной гипертензии при неправильных соединениях между правым и левым сердцем может быть characterized следующим образом.

Первый период: увеличенный ток крови не вызывает увеличения легочного давления, так как этому препятствуют адаптационные способности артериол и расширение последних. Давление незначительно увеличивается или бывает даже нормальным, затем ток крови резко усиливается, сопротивление в сосудах уменьшается.

Второй период: появляются анатомические изменения в эндо- и мезотелии артериол. Уменьшается адаптационная способность артериол. Давление

увеличивается, усиливается сосудистое сопротивление, уменьшается просачивание крови слева направо.

Третий период: все больше увеличиваются анатомические изменения в артериолах. Они в свою очередь вызывают резкое увеличение давления в сосудах, давление в легочном кровообращении становится таким же, как и в периферических сосудах, прекращается просачивание слева направо или появляется просачивание справа налево. Такое просачивание часто называют синдромом Eisenmenger. Первоначально этот термин относился к случаям с межжелудочковым отверстием, большой легочной гипертензией и обратным просачиванием. Однако Wood предложил, чтобы этот термин охватывал все случаи обратного просачивания, независимо от локализации неправильного соединения.

При наличии межжелудочковых отверстий легочная гипертензия встречается чаще, чем при других неправильных соединениях с просачиванием слева направо. Даже относительное увеличение легочного кровотока достаточно для того, чтобы резко поднять давление и увеличить сосудистое сопротивление. Считается, что приток струи крови под большим давлением из левого желудочка в легочную артерию является причиной легочной гипертензии при этом пороке.

При отдельных пороках с просачиванием слева направо и чаще всего при дефектах в межжелудочковой перегородке, но иногда и при открытом бо-талловом протоке развивается рано легочная гипертензия. Предполагается, что не только просачивание, но и увеличенный легочный ток крови являются причинами этой гипертензии. Возможно, что в некоторых случаях речь идет о сохранении артериолами эмбрионального строения, в этот период мезотелий сосудов является очень уплотненным. Это случаи врожденной гипертензии, осложняющие пороки с самого начала.

Расчет сосудистого сопротивления производится по формуле Poiseuille.

$$R \text{ (сосудистое сопротивление)} = \frac{\text{разница давлений с обеих сторон сопротивления}}{\text{ток крови}}$$

Применительно к сопротивлению в легочных сосудах эта формула будет выглядеть следующим образом:

$$R \text{ (сосудистое сопротивление легочного кровообращения)} = \frac{\text{давление в легочной артерии (ммHg)} - \text{давление в левом предсердии (ммHg)}}{\text{легочный ток крови (л в минуту)}}$$

Результат обозначается в единицах сопротивления.

Wood считает, что это вполне достаточный способ для определения сопротивления. Gorlin и Gorlin предложили представлять сосудистое сопротивление в единицах мер. В таком случае следует заменить показатели давления ртути на дин/см², а ток крови следует показывать в см³/сек, вместо литров на минуту. В таком случае формула будет иметь следующий вид:

$$R = U \times \frac{0,1 \times 13,59 \times 981,17 \text{ дин/см}^2}{1000 \text{ см}^3/60 \text{ сек}}$$

В этой формуле U означает единицу сопротивления, которая была найдена в предыдущих расчетах, 13,59 — удельный вес ртути, 981,17 в секунду в квадрате — ускорение земного притяжения. Результат 1333,4 дин/см².

Стало быть, вышеприведенное уравнение можно написать так:

$$R = U \times \frac{1333,4 \text{ дин} \times 60 \text{ сек}}{1000 \text{ см}^3} = U \times 80,004 \text{ дин} \cdot \text{сек/см}^3$$

Чтобы подсчитать сосудистое сопротивление в динах, секундах на см⁵, достаточно умножить единицу сопротивления на 80. По Wood нормальное легочное сопротивление равно от 0,5 до 2,5 единиц.

Недостаточное насыщение кислородом артериальной крови. При пороках сердца, когда имеется просачивание крови справа налево, отмечается недостаточное насыщение кислородом артериальной крови. При этом снижается в артериальной крови молекулярное давление кислорода и связанное с этим недостаточное насыщение кислородом тканей организма. Просачивание крови справа налево снижает насыщение кислородом артериальной крови по двум причинам: во-первых, происходит примесь венозной крови к артериальной, и, во-вторых, соответственно уменьшается количество окисляемой крови в легких. В некоторых случаях наблюдается расстройство кислотно-щелочного равновесия.

Аноксия вызывает защитный рефлекс со стороны организма в виде увеличения количества эритроцитов и гемоглобина. Увеличивается соотношение клеточных элементов в плазме, или, другими словами, увеличивается гематокрит. Реакция оседания эритроцитов становится сильно замедленной, обычно 1—2 в течение первого часа.

Другим компенсаторным моментом является известный факт, что диссоциация оксигемоглобина, т.е. отделение кислорода от молекулы гемоглобина происходит легче тогда, когда молекулярное давление CO₂ будет большим и реакция среды будет кислой.

Увеличение минутного тока крови в периферическом кровообращении имеет также определенное компенсаторное значение. По-видимому, этот фактор не имеет существенного значения.

При врожденных пороках сердца, протекающих с синюхой, очень часто отмечается уменьшенное количество кровяных пластинок ниже 100000 в мм³ и пониженный уровень фибриногена. Эти изменения могут быть причиной расстройств свертываемости крови и послеоперационных кровотечений. При этих пороках благодаря значительному стенозу легочной артерии в легкие падает меньше крови и увеличивается коллатеральное кровообращение в особенности в области бронхиальных, межреберных и внутренних грудных артерий. По Grollman коллатеральное кровообращение у собаки спустя год после перевязки одной легочной артерии составляет 1 л в минуту.

Существует целый ряд классификаций врожденных пороков сердца, основанных на различных принципах. Чаще всего применяется деление пороков на пороки с синюхой и пороки без нее. Интересной является классификация пороков Wood на две большие группы: с просачиванием и без него.

К первой группе относятся общие пороки (например, декстрокардия, врожденная блокада сердца и другие редкие пороки), а также лево- и правосторонние пороки. Наиболее часто встречаемые левосторонние пороки — сужение ножки аорты и врожденный стеноз аорты. К наиболее частым правосторонним порокам относятся изолированное сужение легочной артерии и редко встречающийся синдром Ebstein, а также врожденное расширение легочной артерии.

Другую группу пороков с просачиванием Wood делит на две подгруппы: а) без синюхи, т.е. с просачиванием слева направо и увеличенным током крови через легкие; б) с синюхой, т.е. с просачиванием справа налево.

В подгруппе а Wood различает пороки с увеличением левого желудочка (проходимый боталлов проток), с увеличением правого желудочка (дефект в межпредсердной перегородке), а также с увеличением обоих желудочков (дефект в межжелудочковой перегородке).

К подгруппе б Wood относит пороки:

- 1) с уменьшенным легочным током крови и с нормальным или низким давлением в легочной артерии;
- 2) с сужением легочной артерии (тетрада Фалло), реже со сращением легочной артерии, трехстворчатого клапана и другие редкие пороки;
- 3) с уменьшенным легочным током крови, но с высоким давлением в легочной артерии;
- 4) с обратным просачиванием в боталлов проток и при дефектах в межпредсердной перегородке;
- 5) с увеличенным легочным током крови;
- 6) перемещения больших сосудов, общим артериальным стволом и неправильным впадением легочных вен в верхнюю полую вену и в правое предсердие.

В таблице I представлены врожденные пороки сердца по классификации Wood и приведены их процентные соотношения.

По-видимому, детей моложе 1 года было мало. В связи с этим приведенные показатели не являются точными, так как много детей с врожденными пороками умирает в первые годы жизни.

Таблица I

Количество врожденных пороков по Wood (взрослые и дети старше 1 года)

Без просачиваний					
Общие	%	Левосторонние	%	Правосторонние	%
Декстрокардия	0,5	Полное сращение аорты	редко	Болезнь Ebstein*	1,0
		Недоразвитие аорты	0,5	Врожденное расширение легочной артерии	1,0
		Недостаточность аорты	0,5		
Блокада сердца	1,5				
Семейное увеличение сердца	редко	Кольцо, созданное двойной дугой аорты	редко	Изолированное сужение легочной артерии	
Болезнь Friedreich	редко	Стеноз клапанов аорты	3,0	подклапанное	2,0
Гарголизм (липохондродистрофия)	редко	Стеноз воронки аорты	9,0	клапанное	10,0
Болезнь van Gierke	редко	<i>Cor triatriatum</i>	редко		
		<i>Fibroelastosis</i>			
		Левая венечная артерия отходит от легочной артерии	редко		
		Сужение левого венозного устья	редко		
		Правосторонняя дуга аорты (изолированная)	редко		
Всего	2,0		13,0		14,0

* Отдельные случаи протекают с синюхой

С просачиванием

Без синюхи. Просачивание слева направо (гиперемия легких)	%	С синюхой. Просачивание справа налево	%
Увеличение левого желудочка		Уменьшенный ток крови через легкие	
Проходимый боталлов проток	13,0	Давление в легочной артерии нормальное или низкое	
Дефект перегородки между аортой и легочной артерией	0,3	Увеличение левого желудочка	
Увеличение правого желудочка	18,0	Сращение трехстворчатого клапана	1,5
Межпредсердный дефект		Неправильное впадение одной из полых вен в левое предсердие	редко
Межпредсердный дефект со стенозом легочной артерии	2,0	Общий желудочек со стенозом легочной артерии	редко
Частичное неправильное устье легочных вен		Увеличение правого желудочка	
Увеличение обоих желудочков	8,0	Тетрада Фалло	11,0
Межжелудочковый дефект			
Межжелудочковый дефект со стенозом легочной артерии	1,3	Сращение легочной артерии	1,7
		Стеноз легочной артерии с обратным просачиванием на уровне предсердия	3,0
		Высокое давление в легочной артерии	
		Легочная гипертензия с обратным током крови	
		а) Проходимый боталлов проток	2,0
		б) Межжелудочковый дефект (синдром Eisenmenger)	3,0
		в) Межпредсердный дефект <i>Cor trilobulare biatriatum</i>	1,5
			редко
		Увеличенный ток крови через легкие	
		Перемещение больших сосудов	1,0
		Общий артериальный ствол	редко
		Полное неправильное впадение легочных вен в верхнюю полую вену или в правое предсердие	редко
		<i>Cor biventriculare trilobulare</i>	редко
Разные пороки	3,7		
Всего:	46,3		24,7

Для сравнения приводим данные Keith и соавторов (табл. II), основанные на собственном материале 1866 случаев из детской больницы в Торонто; наблюдения проведены в течение 5 лет.

Сравнение данных вышеприведенных таблиц делает ясным разницу. Пороки, которые часто кончаются смертью до 1 года жизни, в таблице Keith показаны в начале. Так например, дефект межжелудочковой перегородки составляет 22% общего числа пороков. В статистике Wood эти пороки составляют всего лишь 9,3%. Сравнивая в этих двух таблицах количество случаев с перемещением больших сосудов, можно также убедиться в наличии значительной разницы — 8 и 1% — в отношении ко всем порокам. Известно, что около половины детей с межжелудочковыми дефектами гибнут в первые годы жизни и что при перемещениях больших сосудов прогноз еще хуже и дети умирают еще раньше. Пороки в раннем периоде жизни с хорошим прогнозом, как например, дефекты в межпредсердной перегородке, изолиро-

Таблица II

Количество врожденных пороков сердца (Keith и соавторы) у новорожденных и детей до 14 года жизни

Наименование порока	% ко всем врожденным порокам сердца
Дефект в межжелудочковой перегородке	22
Проходимый боталлов проток	17
Тетрада Фалло	11
Перемещение больших сосудов	8
Дефект в межпредсердной перегородке	7
Изолированный стеноз легочной артерии	7
Сужение воронки аорты	6
Клапанный и подклапанный стенозы аорты	4
Дефект в межжелудочковой перегородке с большой легочной гипертензией	3
Сращение трехстворчатого клапана	3
<i>Atrioventricularis communis</i>	2
Сращение аорты	2
Общая полость	2
Полностью неправильное впадение легочных вен	2
<i>Fibroelastosis endocardii</i>	1
Сращение легочной артерии без изменений в межжелудочковой перегородке	1
Общий артериальный ствол	менее 1
Синдром Ebstein	” 1
Двойная дуга аорты	” 1

ванный стеноз клапанов легочной артерии, сужение воронки аорты в статистиках находятся в обратных соотношениях.

Данные, которые приводят педиатрические клиники, дают меньший процент пороков, чем те, которые приводит кардиолог, так как последний, хотя и занимается детьми, но значительно в меньшей степени, чем со взрослыми больными.

Отдельные виды пороков, которые чаще встречаются, будут рассмотрены отдельно.

Приводим схему нормального кровообращения, которой мы будем пользоваться при рассмотрении отдельных пороков (рис. 148).

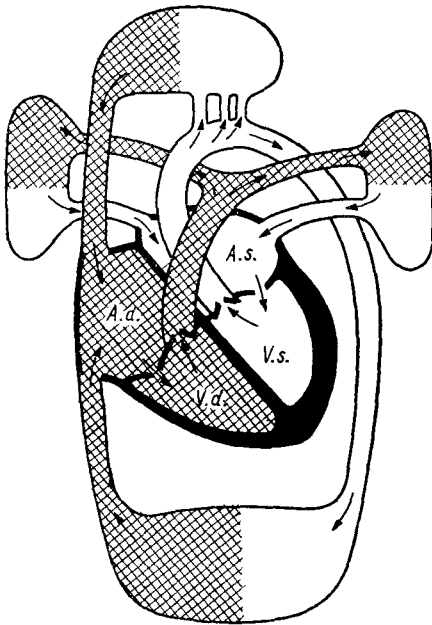


Рис. 148. Схема нормального кровообращения, которой мы будем пользоваться при иллюстрации отдельных пороков сердца. Венозная кровь обозначена сеткой, а артериальная находится в „чистых“ местах (Tauszig). Обозначения внутри рисунка те же, что и на рис. 144

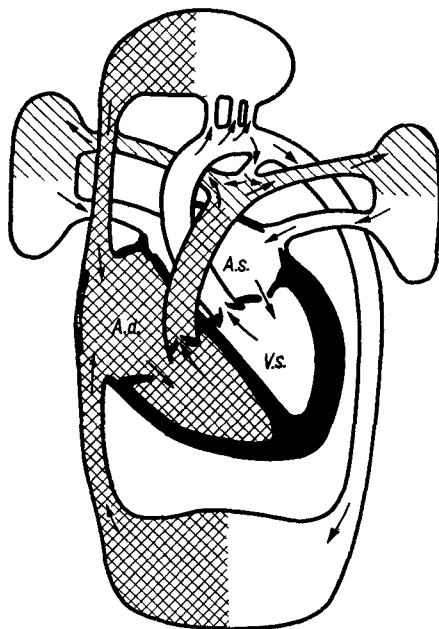
ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА БЕЗ СИНЮХИ

ПРОСАЧИВАНИЕ КРОВИ СЛЕВА НАПРАВО

Сохранившийся боталлов проток

Боталлов проток (рис. 149) соединяет аорту с легочной артерией. В утробной жизни диаметр его равен более или менее диаметру аорты, диаметр сохранившегося боталлова протока во внеутробной жизни равен 6—12 мм. В утробной жизни боталлов проток является нормальным путем для крови, причем ток последней направляется из легочной артерии в аорту. Благодаря тому, что сосудистое сопротивление в легочных артериолах плода является более высоким, давление крови в легочной артерии более высоко, чем в периферических сосудах.

Рис. 149. Проходимый боталлов проток. Схема кровообращения. Часть крови проходит из аорты в легочную артерию. В большем количестве, чем обычно, кровь возвращается из легких в левое предсердие и желудочек. В некоторых случаях устанавливается увеличение давления в легочном кровообращении. Левое предсердие обычно увеличено. Мышца левого желудочка гипертрофирована. В некоторых случаях гипертрофируется также и мышца правого желудочка, но обычно это происходит позже, чем гипертрофия левого желудочка. Дуга аорты хорошо заполнена кровью. Обозначения те же, что и на рис. 148 (Taussig)



С давних пор ученые занимались вопросом, когда закрывается боталлов проток. При экспериментах на животных было показано, что после рождения акт дыхания является стимулом для закрытия боталлова протока. Механизм этого закрытия, по всей вероятности, заключается в том, что после резкого падения сопротивления в сосудах легких проток сжимается и закрывается. Наблюдались случаи полного закрытия боталлового протока в течение нескольких минут. В других опытах установлено, что в течение 12 часов, а иногда до двух суток, сохранилось просачивание крови слева направо.

При вскрытиях грудных детей с нормальными сердцами выявлено, что боталлов проток оставался проходимым в $\frac{2}{3}$ случаев у детей до двух недель, в 12% — в возрасте до 8 недель и только в 1% — в возрасте до 1 года. Следует подчеркнуть, что установление анатомической проходимости во время аутопсии не является доказательством того, что сохранилось просачивание крови, поскольку исследования новорожденных при помощи аортографии и ангиокардиографии, проведенные спустя 2 часа и до 5 суток после рождения, не выявили просачивания. Другие исследователи утверждают, что просачивание крови справа налево сохраняется еще в течение нескольких часов или даже дней после рождения.

До сих пор неизвестно, когда прекращается просачивание. Во всяком случае считается, что в норме боталлов проток через 7 суток после рождения может еще пропускать небольшой зонд.

Сохранившийся боталлов проток является одним из часто встречаемых врожденных пороков, от 13 до 17% всех врожденных пороков сердца (данные различных статистик).

Гемодинамические расстройства. Через боталлов проток кровь проходит из аорты в легочную артерию. Просачивание крови слева направо обусловлено тем, что в периферическом кровообращении давление будет большим, чем в легочном. Поскольку это давление является высшим во время систолы и диастолы, постольку просачивание крови происходит во время обеих фаз деятельности сердца. Клиническим симптомом просачивания является постоянный машинный шум. Часто прослушивается кошачье мурлыканье. Увеличение количества крови в легочных сосудах вызывает расширение легочного сосудистого ложа, увеличение левого предсердия и левого желудочка. В период диастолы часть крови из периферической артериальной системы проходит в легочную артерию, и поэтому диастолическое давление снижается ниже обычного уровня. Отмечается при этом *pulsus celer*, как при недостаточности аортальных клапанов.

При неосложненных случаях проходимости боталлового протока при увеличенном количестве крови в легочной артерии давление в малом кругу кровообращения остается нормальным или слегка повышенным. Значительное повышение давления в легочном кровообращении может зависеть от длительно продолжающегося и довольно большого просачивания крови слева направо. Это наблюдается у взрослых людей с сохранившимся боталловым протоком и с большим диаметром последнего. В гемодинамическом отношении сначала у них имело место большое просачивание и низкое давление крови в легочной артерии, затем постепенно повышалось давление, а просачивание все более и более уменьшалось. У таких больных имеется систолическо-диастолический шум с машинным оттенком. У больных с давлением крови в легочной артерии, равным около 50—70% давления в аорте, прекращается просачивание во время диастолы. В результате у этих больных диастолический шум не прослушивается, прослушивается систолический шум, который имеет жесткий характер, является более тихим и мягким, имеется акцент над вторым тоном легочной артерии. Иногда при полном выравнивании давлений в легочной артерии и аорте шум этот вовсе не прослушивается. При обратном просачивании появляется синюшность, более резкая в верхней части тела и менее выраженная в нижней. Это, конечно, зависит от примеси неокисленной артериальной крови в нисходящей аорте, поскольку именно здесь происходит просачивание. Однако, возможно, что у некоторых больных легочная гипертензия при сохранившемся боталловом протоке зависит от повышенного сопротивления крови в артериолах; оно вызвано врожденными анатомическими изменениями их строения (уплотнение мезо- и эндотелия). Такое строение артериол, нормальное в утробной жизни, в отдельных случаях сохраняется у взрослого. Отсюда можно сделать вывод, что в некоторых случаях сохранившегося боталлового протока легочная гипертензия существует со дня рождения. Увеличение легочного тока крови усиливает ее приток к левому сердцу, и обычно левое предсердие и левый желудочек оказываются гипертрофированными, дуга аорты отчетливо видна на рентгенограммах.

Диагностика. Общие симптомы. В неосложненных случаях больные обычно не предъявляют жалоб. Иногда они легко устают. Никогда не отмечается синюшность.

Физикальное исследование. Окраска кожи нормальная. Может появляться *pulsus celer* и большое расхождение между диастолическим и систолическим давлением. Появляется кошачье мурлыканье над легочной артерией (второе межреберье у левого края грудины). Над этой артерией про-

слушивается постоянный машинный шум. При значительно выраженной гипертензии в легочной артерии прослушивается систолический шум с акцентом на втором тоне.

Рентгеновское исследование. Активная гиперемия (артериальная) легких, большие артериальные ниши. Дуга легочной артерии заполнена. Увеличение левого предсердия и левого желудочка; большая дуга аорты.

Электрокардиографическое исследование: изменений нет или незначительная гипертрофия левого желудочка. При легочной гипертензии гипертрофия обоих желудочков, в особенности правого.

Зондирование сердца: увеличение кислородного насыщения крови легочной артерии. Давление в легочной артерии нормальное или повышенное. Возможность перехода зонда из легочной артерии в аорту. При аортографии можно обнаружить боталлов проток.

Прогноз и лечение. Часть детей с сохранившимся боталловым протоком умирает в первом году жизни. В общем считается, что этот порок в среднем сокращает на половину жизнь ребенка. Суть хирургической операции сводится к перевязке или разрезу и сшиванию протока. Операционная летальность небольшая, в различных статистиках от 0 до 3,5%. При этой операции не нужно обнажать сердце, при неосложненных случаях она технически выполнима.

Дефект в межжелудочковой перегородке

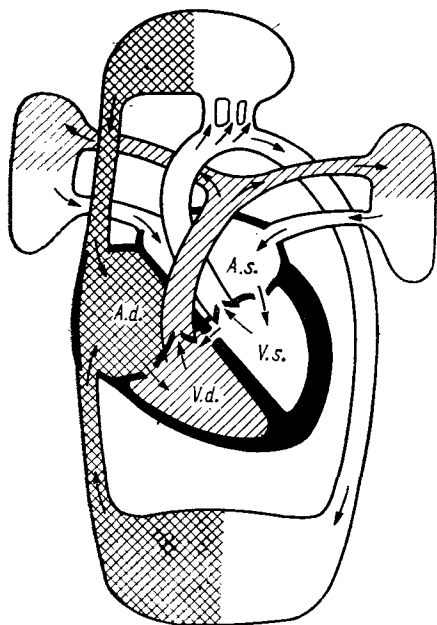
Отверстие в межжелудочковой перегородке (рис. 150) в виде изолированного порока встречается в 15—20% всех врожденных пороков. Большинство дефектов располагается высоко в мембранной части перегородки, редко в мышечной части ее. Диаметр дефектов колеблется от 1 мм до 2 см, а иногда они бывают более крупными.

Гемодинамические расстройства. Связь между левым желудочком, в котором систолическое давление высокое, и правым, в котором давление низкое, вызывает просачивание крови слева направо. Диастолическое давление в обоих желудочках низкое и во время диастолы просачивание или совсем прекращается или становится минимальным. В результате при аускультации, в особенности между 3 и 4 межреберьем у левого края грудины, отчетливо выслушивается систолический шум. Как обычно, при переходе крови с участка, где имеется высокое давление, в участок с низким давлением, шум приобретает жесткий характер. Очень часто в том месте, где шум является наиболее громким, прослушивается кошачье мурлыканье. Просачивание большого количества крови в легочное кровообращение вызывает расширение сосудов и усиленный приток крови в левое предсердие и в левый желудочек.

При этом пороке основное значение имеют три фактора: величина отверстия в межжелудочковой перегородке, степень сопротивления легочных сосудов и анатомическое расположение аорты.

Величина отверстия. Чем больше просачивание крови слева направо. Если отверстие достаточно велико, давление в обоих желудочках сердца выравнивается, и они функционируют как один. Основное значение имеет сопротивление легочных сосудов. Известно, то при этом пороке высокое давление в легочной артерии встречается гораздо чаще и раньше, чем при сохранившемся боталловом протоке или при дефекте в межпредсердной перегородке. Увеличению давления в легочной артерии способствует не только большой дефект в межжелудочковой перегородке, но и высокое расположение отверстия, откуда ток крови под большим давлением из

левого желудочка направляется почти непосредственно к началу легочной артерии. Это происходит во время систолы сердца, когда клапаны легочной артерии остаются открытыми. Возможно, что струя крови, которая при каждой систоле попадает под большим давлением в легочное кровообращение, вызывает реакцию со стороны легочных сосудов в виде сжатия последних и последующей гипертрофии эндо- и мезотелия. Диаметр сохранившегося боталлового протока обычно меньше диаметра аорты, и в связи с этим просачивание крови не может быть слишком большим, так как через широкую аорту протекает больше крови, чем через узкий проток. У маленьких детей диаметр аорты и диаметр отверстия при наличии дефекта в межжелудочко-



во время систолы сердца, когда клапаны легочной артерии остаются открытыми. Возможно, что струя крови, которая при каждой систоле попадает под большим давлением в легочное кровообращение, вызывает реакцию со стороны легочных сосудов в виде сжатия последних и последующей гипертрофии эндо- и мезотелия. Диаметр сохранившегося боталлового протока обычно меньше диаметра аорты, и в связи с этим просачивание крови не может быть слишком большим, так как через широкую аорту протекает больше крови, чем через узкий проток. У маленьких детей диаметр аорты и диаметр отверстия при наличии дефекта в межжелудочко-

Рис. 150. Дефект в межжелудочковой перегородке. Схема кровообращения. Часть крови переходит из левого желудочка в правый. В легких находится больше крови, чем обычно и левое сердце заполняется большим количеством крови, чем в нормальных условиях. Чаше отмечается легочная гипертензия. Обычно левое предсердие увеличено. Отмечается гипертрофия мышц обоих желудочков. Дуга аорты менее заполнена кровью, чем при сохранившемся боталловом протоке, так как часть крови из левого желудочка переходит в правый перед заполнением аорты. Обозначения те же, что и на рис. 148 (Tauszig)

вой перегородке равны или диаметр отверстия будет больше на 1 см. Часто эти отверстия оказываются значительно более крупными. Ток крови в этих случаях может быть очень большим. Наблюдаемое у плодов увеличенное легочное сопротивление резко снижается после рождения. У многих новорожденных с большими отверстиями в межжелудочковой перегородке падение легочного сопротивления после рождения ведут к такому большому просачиванию крови, что дети погибают в первые месяцы жизни в результате недостаточности кровообращения на почве слишком большого протекания крови через легкие. Усиление легочного сопротивления уменьшает ток крови через легкие, и благодаря этому дети переживают периоды младенчества и детства. Улучшение гемодинамики клинически проявляется в улучшении общего состояния в том числе и кровообращения, в уменьшении инфекции дыхательных путей, в увеличении веса ребенка. Но это улучшение является временным. Легочное сопротивление постоянно усиливается, и вместе с этим увеличивается нагрузка правого желудочка. В конце концов, легочное сопротивление становится больше сопротивления в периферических сосудах, и тогда сначала происходит выравнивание давлений в обоих кругах кровообращения и двустороннего просачивания, а затем наступает просачивание справа налево, и у больного появляется синюшность. Это случаи синдрома Eisenmenger.

Анатомическое расположение аорты. Этот фактор играет относительно небольшую роль. Просачивание справа налево зависит от давлений

и сопротивления в сосудах в большом и малом кругах кровообращения и только в незначительной степени от анатомического положения аорты.

С точки зрения гемодинамики, больных с дефектом в межжелудочковой перегородке можно разделить на несколько групп:

1. Небольшие дефекты с малым просачиванием крови слева направо (до 3 л в минуту) и с нормальным давлением в легочной артерии,

2. а) более крупные дефекты с большим просачиванием слева направо (от 4 до 15 л в минуту) при нормальном легочном давлении;

б) большие дефекты со значительным просачиванием слева направо при увеличенном давлении и низком сопротивлении в легочных артериях.

3. Большие дефекты с легочной гипертензией и увеличенным легочным сопротивлением при уменьшенном просачивании крови слева направо.

4. Большие дефекты с легочной гипертензией, большим легочным сопротивлением и обратным просачиванием крови.

Диагностика неосложненных случаев. Общие симптомы выражены незначительно, зависят от величины отверстия. Новорожденные не прибавляют в весе, часты инфекции нижних дыхательных путей. У более старших детей улучшение после довольно „бурно“ проведенного первого года жизни. Никогда не отмечается синюшности.

Физикальные исследования. Цвет кожи нормальный. У левого края грудины в 3—4 межреберье прослушивается кошачье мурлыканье. В этом же самом месте прослушивается громкий жесткий систолический шум. При большой гипертензии в правом сердце шум может быть менее жестким или совсем исчезнуть. Акцент на втором тоне над легочной артерией прямо пропорционален гипертензии легочной артерии.

Рентгеновское исследование. Активная артериальная гиперемия легких, большие гилосы, выпуклость дуги легочной артерии. Левое предсердие, левый желудочек и малая дуга аорты увеличены. В случаях с небольшим просачиванием рентгеновская картина может быть нормальной.

Электрокардиографическое исследование. От самых легких до самых тяжелых случаев нормальная картина при небольшом просачивании, преобладание левого желудочка при увеличенном просачивании слева направо с нормальным легочным сопротивлением, увеличение обоих желудочков при умеренном легочном сопротивлении, преобладание правого желудочка при большом легочном сопротивлении.

Зондирование сердца. Увеличение кислородного насыщения в правом желудочке, наиболее отчетливое при оттоке высоко над легочной артерией. Давление в легочной артерии и правом желудочке редко нормальное, чаще всего увеличенное, во многих случаях очень высокое. Проталкивать катетер с правого в левый желудочек технически очень трудно и опасно, так как при этом появляются расстройства ритма в виде желудочковых спазмов.

Ангиокардиография. Иногда, когда катетер находится рядом с отверстием, отмечается непосредственный переход контрастного вещества из правого в левый желудочек. Обычно это не удается, поскольку просачивание происходит слева направо. После перехода контрастного вещества через легкие в левое сердце можно увидеть связь левого и правого желудочков, однако эта картина будет мало рельефной, поскольку в этих условиях происходит значительное разбавление контрастного средства.

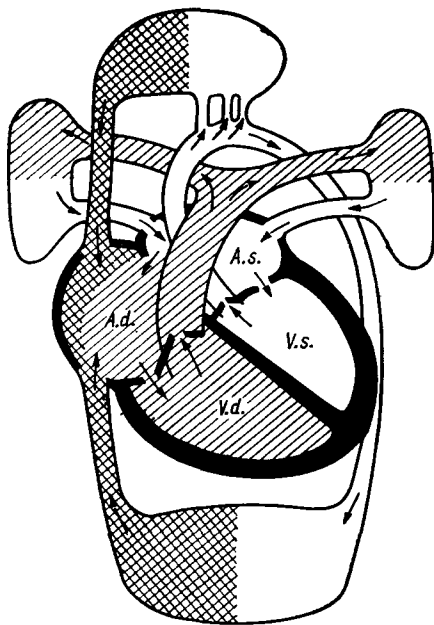
Прогноз и лечение. Примерно половина больных, страдающих этим пороком, погибает в первые годы жизни. Немногие из них доживают до 20—30 лет. Хирургическое лечение проводится с применением экстракорпорального кровообращения. После раскрытия правого желудочка сшивается отверстие

или накладывается на него пластмассовый клапан. Хирургическая летальность в зависимости от опыта учреждения, в котором производится операция, колеблется от 10 до 25%.

Дефект в межпредсердной перегородке

Этот порок (рис. 151) отличается двумя анатомическими особенностями эмбрионального происхождения:

- а) *ostium secundum* — дефект в средней или верхней части перегородки;
- б) *ostium primum* — дефект в нижней части межпредсердной перегородки, который подходит к межжелудочковой перегородке.



При втором виде этого дефекта встречается без исключения дополнительное расщепление срединной створки двустворчатого клапана, что вызывает недостаточность его.

Ostium secundum составляет около 7% всех пороков сердца, если взять в расчет также и новорожденных (Keith и другие). Если включаются в статистику старшие дети и взрослые, то *ostium secundum* составляет около 17% всех врожденных пороков сердца (Wood).

Рис. 151. Дефект в межпредсердной перегородке. Схема кровообращения. Часть крови переходит из левого в правое предсердие. Просачивание крови обычно очень большое. Происходит значительное расширение правого предсердия, гипертрофия правого желудочка и заполнение кровью легочного круга. В определенном количестве случаев появляется легочная гипертензия. Обозначения те же что и на рис. 148

Гемодинамические расстройства. Увеличенное давление в левом предсердии создает ток крови слева направо. Поскольку отверстия в перегородке обычно бывают довольно большими (диаметром 3—4 см, а иногда и больше), ток крови иногда резко увеличивается. При *ostium primum* при недостаточности двустворчатого клапана давление в левом предсердии может быть еще большим, в результате чего просачивание крови и гемодинамические изменения являются большими, чем при *ostium secundum*.

Значительное увеличение давления в легочной артерии относительно редко встречается в детском возрасте. У некоторых больных давление нормальное, ниже 20 мм Hg, довольно много случаев, когда давление колеблется между 20 и 50 мм Hg, очень редко встречаются большие, у которых давление бывает выше 50 мм Hg. У взрослых больных гораздо чаще встречаются случаи с давлением выше 50 мм Hg и с увеличенным легочным сопротивлением. При *ostium primum* ввиду увеличенного просачивания гипертензия легочного кровообращения встречается относительно часто. При дефектах межпредсердной перегородки благодаря просачиванию слева направо появляется, как обычно в этих случаях, активная гиперемия легких с расширением артериальных сосудов. В результате увеличенного тока крови увеличивается

правое предсердие и гипертрофируется правый желудочек. Левое предсердие, откуда кровь проходит в правое предсердие, имеет нормальные размеры, также как левый желудочек и аорта, куда поступает меньшее количество крови. В результате недостаточности двустворчатого клапана при *ostium primum* размеры левого предсердия и левого желудочка могут увеличиться.

В связи с просачиванием крови из участков с более низким давлением при аускультации прослушивается мягкий еле уловимый шум. Он зависит от увеличенного тока крови через межпредсердное отверстие, через легочную артерию, а также от круговорота крови на клапанах артерии. Увеличенный ток крови в правый желудочек вызывает запаздывание закрытия клапанов а в связи с этим закрытие клапанов легочной артерии по сравнению с аортальными клапанами происходит позже, чем в норме. Это вызывает раздвоение второго тона, который лучше всего прослушивается над легочной артерией.

Часто прослушивается нежный диастолический шум, который зависит от сужения двустворчатого клапана. Этот дополнительный порок, довольно часто сосуществующий с дефектом в межпредсердной перегородке (этот синдром сосуществующих пороков называется синдромом Lutembacher), встречается довольно редко.

Диастолический шум зависит от быстрого тока большого количества крови из правого предсердия через трехстворчатый клапан в правый желудочек. При *ostium secundum* часто встречается неправильное устье легочных вен, идущих к правому предсердию и к полым венам. Если это имеет место у одной вены, усиливаются симптомы просачивания крови слева направо. Если все легочные вены находятся на венозной стороне сердца, наступает просачивание крови справа налево через межпредсердное отверстие, и у больного появляется синюшность. При неосложненном дефекте межпредсердного отверстия очень редко встречается обратный ток крови.

Диагностика при неосложненных случаях. Общие симптомы незначительно выражены, больной легко утомляется.

Физикальное исследование. Цвет кожи нормальный. Очень часто дети исхудалые с длинными конечностями. Нередко отмечается приподымание нижнего окологрудного участка слева, которое зависит от гипертрофии правого желудочка. При пальпации кошае мурлыканье не ощущается, хотя последнее описывается в 10—20% случаев *ostium secundum* и чаще всего при *ostium primum*. Довольно мягкий систолический шум лучше всего прослушивается в 3 межреберье с левой стороны грудины. Отмечается незначительный акцент над вторым тоном легочной артерии. Отчетливо раздвоение второго тона, которое не меняется при глубоком вдохе. При *ostium primum* над верхушкой сердца прослушивается систолический шум другого характера, чем на груди, зависящий от недостаточности двустворчатого клапана.

Рентгеновское исследование. Увеличение правого предсердия и правого желудочка. Небольшая дуга аорты. При *ostium primum* те же симптомы, дополнительное увеличение левого предсердия и левого желудочка. При обеих формах гиперемия легких, увеличение гилосов и выпуклость дуги легочной артерии.

Электрокардиографическое исследование. При *ostium secundum* гипертрофия правого желудочка, правосторонняя ось сердца, частичная блокада пучка Гисса. При *ostium primum* левосторонняя ось сердца, частичная блокада правой ветви пучка Гисса, гипертрофия правого желудочка или обоих желудочков.

Зондирование сердца. Увеличение содержания кислорода в крови на уровне предсердий, обычно нормальное или умеренное увеличение давления в легочной артерии. Катетер легко проходит в левое предсердие. Иногда по

тому, как проходит катетер, можно судить, имеется ли дело с *ostium secundum*, или с *ostium primum*.

Ангиокардиография. Лучше всего производить ее с левого предсердия, и тогда легче можно увидеть дефект в перегородке.

Прогноз и лечение. Больные с *ostium secundum* в среднем (согласно различным статистикам) живут от 35 до 50 лет. В детском возрасте погибает относительно небольшое количество больных. В зрелом возрасте функциональная способность больных постепенно уменьшается, и большинство из них умирает в результате медленно нарастающей недостаточности кровообращения. Ввиду незначительной операционной летальности (около 5%), хирургическое лечение является вполне обоснованным. Операционный риск увеличивается у лиц старше 20—25 лет, и поэтому по мере возможности необходимо оперировать в более раннем возрасте. В настоящее время неосложненное *ostium secundum* оперируется чаще всего под гипотермией.

При *ostium primum* прогноз гораздо хуже, больной инвалидизируется и погибает довольно рано. Много детей погибают.

Операции следует производить, применяя экстракорпоральное кровообращение. Летальность составляет 10—15%.

НЕКОТОРЫЕ РЕДКИЕ ПОРОКИ

Atrioventricularis communis. При этом пороке развития дефект находится в нижней части межпредсердной перегородки, срединные створки двустворчатых и трехстворчатых клапанов раздвоены, имеется дефект в верхней части межжелудочковой перегородки. Кровь из обоих предсердий и желудочков свободно смешивается между собой. Сначала во время покоя отсутствует синюшность, хотя чаще всего во время крика или физической нагрузки насыщение кислородом артериальной крови отчетливо уменьшается. Недостаточность кровообращения развивается быстро, $\frac{2}{3}$ детей погибают в первом году жизни. Хирургическое лечение, проведенное в обстановке экстракорпорального кровообращения, дает громадную смертельность — свыше 50%.

Дефект в перегородке между аортой и легочной артерией. Эта перегородка представляет из себя широкое соединение у основания этих главных сосудистых стволов. Расстройства в физиологии кровообращения идентичны с расстройствами при открытом боталловом протоке. Просачивание крови слева направо при более широком соединении чем в боталловом протоке, гораздо больше; быстрее наступает увеличение давления и легочного сопротивления.

Дифференциальная диагностика довольно трудна. Лучше всего производить аортографию при помощи катетера, введенного в восходящую часть аорты. Необходимо добиваться как можно более точной диагностики. Боталлов проток можно подвязать или разрезать, пользуясь при этом обычным наркозом, дефект в перегородке между аортой и легочной артерией необходимо оперировать в обстановке экстракорпорального кровообращения.

Прорыв аневризмы аорты (Вальсальва) в правую часть сердца. Аневризма аорты возникает в результате врожденного отсутствия в ее стенке мезотелия в том месте, где прикрепляется одна из створок аорты. Стенка аорты может выбухнуть в сторону правого предсердия, правого желудочка или (редко) в сторону легочной артерии. До тех пор пока мешок не разорвется, болезнь протекает бессимптомно. После разрыва аневризмы в один из вышеперечисленных участков с нормальным низким давлением, внезапно возникают клинические симптомы, зависящие от просачивания крови слева направо. Аускультативно прослушивается постоянный машинный шум и отчетливое ко-

шачье мурлыканье. Симптомы быстро нарастают. Прогноз неблагоприятный. При хирургическом вмешательстве необходимо применение экстракорпорального кровообращения.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА БЕЗ НЕПРАВИЛЬНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ЛЕГОЧНОГО И ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

СТЕНОЗ ПЕРЕШЕЙКА АОРТЫ

При этом пороке (рис. 152) имеется стеноз на границе между дугой и частью нисходящей аорты. Это довольно большое сужение. Диаметр стеноза может быть не больше 1—3 мм, а место сужения является иногда совсем непроходимым. Эти пороки встречаются в 4—9% всех врожденных пороков сердца.



Рис. 152. Сужение перешейка аорты. Ангиокардиография. Видно место сужения аорты и хорошо выраженное коллатеральное кровообращение

Гемодинамические расстройства. В верхней части тела, выше препятствия, давление крови обычно повышено, а в нижней части, ниже препятствия, оно отчетливо понижено. У молодых людей патогномическим для этой болезни является симптомокомплекс, состоящий из высокого давления на плечевой артерии и отсутствия или ослабления пульса на бедренных артериях. При неосложненном пороке отсутствует просачивание крови между правой и левой сторонами сердца. Между артериальным кровообращением выше и ниже препятствия развивается значительное коллатеральное кровообращение. Обычно на рентгеновских снимках грудной клетки можно отметить наличие костных дефектов на нижней поверхности ребер, возникших в результате значительно расширенных и перекрученных межреберных артерий.

Болезнь в течение длительного времени клинически не проявляется. Много больных отличаются крепким строением организма и развитой мускулатурой верхней части тела. В некоторых случаях может появляться перемежающаяся хромота (5%, Wood). Редко появляются носовые кровотечения, головные боли и чувство пульсации на шее.

Клинические симптомы зависят от наличия осложнений. Гипертензия может вызвать недостаточность кровообращения, разрыв аорты или расслаивающую аневризму этого сосуда, кровоизлияние в мозг. Довольно часто является бактериальный эндокардит. Это осложнение в 75% случаев является причиной летальных исходов. Вместе с этим пороком часто проявляются и другие аномалии. Во многих случаях (25—40% по данным различных авторов) обнаружены на вскрытии двойные створки аортальных клапанов. Наступающая в результате этого недостаточность клапанов аорты редко клинически диагностируется, еще реже имеет гемодинамическое значение. Эта недостаточность может однако усиливаться после перенесенного бактериального эндокардита.

Врожденный стеноз клапанов аорты в 7—10% случаев сопутствует коарктации аорты. Проходимый боталлов проток встречается вместе с коарктацией в 7% случаев, а дефект в межжелудочковой перегородке — в 2%.

Стеноз перешейка аорты чаще всего встречается в том месте, где боталлов проток или артериальная связка соединяется с аортой. Сужение может быть очень коротким и тогда оно очень узкое; аорта может быть сужена на большем участке. В последнем случае не отмечается слишком большого сужения.

Диагностика неосложненных случаев. Общие симптомы. Кровотечение из носа, головные боли, чувство пульсации в затылке. Синюшность отсутствует:

Физикальное исследование. Цвет кожи нормальный. Высокое давление, измеряемое на верхних конечностях, отсутствие пульса или его ослабление на бедренных и более низко от них расположенных артериях. Редко встречается кошачье мурлыканье в яремной ямке или сзади с левой стороны позвоночника. Систолический шум, возникающий при прохождении тока крови через суженное место лучше всего прослушивается сзади между лопатками. Полное отсутствие шума может наблюдаться при абсолютной непроходимости суженного места.

Иногда видны на грудной клетке или на шее пульсирующие сосуды коллатерального кровообращения.

Рентгеновское исследование обнаруживает деформацию тени дуги аорты или увеличенную левостороннюю подключичную артерию. Иногда видна расширенная часть восходящей аорты. Расширение нисходящей части аорты видно ниже места сужения (*poststenotic dilatation*). Дефекты на нижних контурах ребер зависят от давления, вызванного расширенными межреберными артериями.

Электрокардиографическое исследование. Чаще всего кривая нормальная, иногда отмечается незначительное преобладание левого желудочка. При наличии совместных пороков аортальных клапанов, в особенности при сужении, появляется значительная перегрузка левого желудочка.

При аортографии обнаруживается локализация, а также тип сужения.

Прогноз и лечение. Если больной и пережил младенческий возраст, в последующие годы $\frac{2}{3}$ больных погибают в возрасте 20—40 лет в результате указанных осложнений. Много детей погибает в результате недостаточности кровообращения. В этих случаях обычно появляется сопутствующий *fibroelastosis endocardii*. Операционная летальность ниже 5%. Ввиду большой летальности в раннем периоде жизни, следует все подходящие для операции

случаи коарктации оперировать между 7 и 30 годами жизни. Необходимо иметь в виду, что анастомоз, зашиваемый шелком, может не расти вместе с организмом и поэтому после операции, проведенной в раннем детстве, может у взрослых возникнуть вторичный стеноз. У больных старше 20 лет встречаются далеко зашедшие склеротические изменения в стенке аорты, которые ухудшают условия операции и увеличивают ее риск.

ИЗОЛИРОВАННЫЙ СТЕНОЗ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Изолированное сужение (рис. 153) пути оттока из правого желудочка без существующего неправильного соединения между правой и левой половинами сердца может протекать в двух анатомических формах.

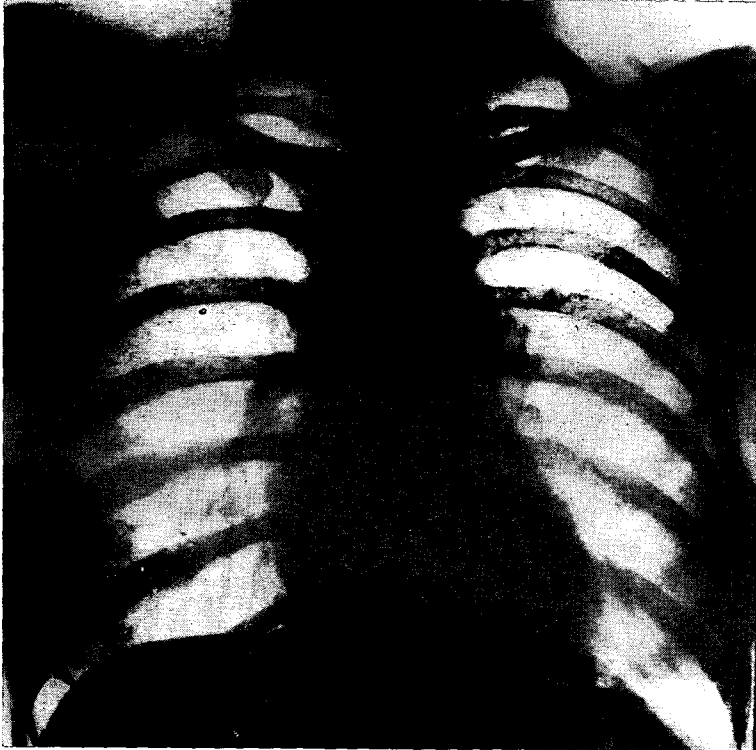


Рис. 153. Изолированный клапанный стеноз легочной артерии. Выпуклая дуга, узкие ветки легочной артерии. Легочные поля прозрачные

Клапанный стеноз обнаруживается в 10% всех врожденных пороков сердца. Клапан похож на гомогенную мембрану с небольшим отверстием. В отдельных случаях можно различить отдельные створки клапанов, сращенные между собой.

Подклапанное сужение при изолированном стенозе легочной артерии встречается гораздо реже (в 5—20 раз). Гипертрофированные мышцы (главным образом *crista supraventricularis*) создают на участке перешейка затруднение оттока еще внутри желудочка. Между мышечным слоем и клапанами создается небольшое дополнительное пространство, так называемый третий желудочек.

Гемодинамические расстройства. Затруднение оттока крови вызывает заметное увеличение давления в правом желудочке и гипертрофию мышцы этого желудочка. Давление увеличивается также и в правом предсердии. В дальнейшем происходит расширение желудочка и предсердия, расширение кольца трехстворчатого клапана, создается функциональная недостаточность последнего. При далеко зашедшей недостаточности кровообращения может появиться пульсация шейных вен и печени, асцит, отеки. Давление в правом желудочке всегда увеличено, часто очень высокое до 250 мм Hg и выше. Давление в легочной артерии нормальное или ниже. В отдельных частях правой части сердца отсутствует разница в насыщении кислородом крови.

Ток крови через легкие при умеренном стенозе нормальный, при резком стенозе заметно уменьшается. Правая половина сердца гипертрофируется, левая становится малой с тонкими стенками. При клапанном стенозе почти всегда появляется расширение легочной артерии кнаружи от сужения (*post-stenotic dilatation*). При подклапанном стенозе это расширение обычно не появляется. Ток крови через узкое отверстие из желудочка с большим давлением в легочную артерию, где имеется небольшое давление, вызывает резкий систолический шум, слышимый лучше всего во втором межреберье около грудины. В этом же месте или над яремной ямкой ощущается отчетливое кошачье мурлыканье.

При незначительном стенозе над легочной артерией появляется второй тон с мягким оттенком. Этот тон также раздвоен благодаря запаздыванию опорожнения правого желудочка и закрытию легочных клапанов. При стенозах средней величины, а также далеко зашедших прослушивается затяжной систолический шум, полностью заглушающий второй тон и даже ту его составную часть, которая связана с закрытием аортальных клапанов.

В тех случаях, когда овальное отверстие закрыто и отсутствуют другие неправильные соединения, у больных синюшности не отмечается. При далеко зашедшей недостаточности кровообращения может появляться периферическая синюшность, зависящая от замедленного тока крови. В некоторой части пороков, когда в начальной стадии отсутствует синюшность, спустя некоторое время она появляется (центральная синюшность). Эти случаи отличаются большим проходным овальным отверстием, которое при нормальном давлении в предсердиях закрывается складкой межпредсердной перегородки, прилегающей со стороны левого предсердия. Когда давление в правом предсердии поднимается и становится более высоким, чем в левом предсердии, эта складка отходит, наступает просачивание крови справа налево и, естественно, что вместе с этим появляется и синюшность.

Проходное овальное отверстие не является, по сути дела, врожденным пороком; его можно рассматривать как нормальную деталь анатомического строения сердца. В связи с этим некоторые авторы причисляют случаи с поздно наступающей синюшностью к группе так называемого изолированного стеноза легочной артерии.

Диагностика неосложненных случаев. Общие симптомы. Больные обычно не предъявляют жалоб. В далеко зашедших случаях стеноза больные быстро устают.

Физикальное исследование. Цвет кожи нормальный, отчетливая пульсация правого желудочка, кошачье мурлыканье во втором левом межреберье около грудины и нередко в яремной ямке над грудиной. Острый резкий затянувшийся систолический шум, который лучше всего слышен во втором левом межреберье у грудины, второй тон в этом месте или ослабленный и раздвоенный, чаще вовсе не слышимый.

Рентгеновское исследование: легочные поля прозрачные, ветви легочной артерии узкие, дуга легочной артерии выпуклая (*poststenotic dilatation*). Величина сердца иногда нормальная, иногда заметное увеличение правого желудочка и правого предсердия.

Электрокардиографическое исследование. Гипертрофия правого желудочка, иногда умеренная при небольших сужениях, чаще всего отчетливая при средних и далеко зашедших сужениях.

Зондирование сердца. В правом сердце нет заметной разницы в насыщении кислородом. Нормальное насыщение кислородом крови периферической артерии. Высокое давление в правом желудочке, низкое или нормальное в легочной артерии.

Беспрерывная кривая давления, регистрируемая во время прохождения катетера из легочной артерии в правый желудочек, помогает дифференцировать и распознавать клапанный и подклапанный стенозы.

При клапанном стенозе отклонения кривой, низкие в легочной артерии, сразу переходят в высокие отклонения, документирующие высокое давление в правом желудочке.

При подклапанном стенозе низкая кривая в легочной артерии переходит в немного более высокое отклонение на участке, который соответствует третьему желудочку, а затем переходит в высокое отклонение, соответствующее высокому давлению в желудочке. Одним из наиболее важных способов диагностики подклапанного стеноза легочной артерии является установление этого участка на выше описанной кривой.

Ангиокардиография наиболее эффективна из правого желудочка; она доказывает также наличие стеноза, выявляет или третий желудочек при подклапанном стенозе, или узкую струю крови, проходящую через малое отверстие, имеющееся при клапанном стенозе. Контрастное вещество обычно заполняет подклапанный участок, выявляя выпячивающиеся в виде колпака по направлению к легочной артерии клапаны.

Прогноз и лечение. Много детей со значительным стенозом гибнут в первом году жизни. В последующие годы прогноз зависит от степени сужения. При умеренном стенозе при давлении в правом желудочке, не превышающем 60—70 мм Hg и при отсутствии симптомов перегрузки правого желудочка, прогноз хороший, и хирургическое вмешательство может быть отсрочено. Больной должен находиться под наблюдением кардиолога. При значительном стенозе, высоком давлении в желудочке и его гипертрофии, а также при перегрузке правого желудочка следует оперировать как можно скорее. Средняя выживаемость таких больных составляет около 20 лет. Чем тяжелее симптомы заболевания, тем хуже послеоперационный прогноз.

При отсутствии недостаточности кровообращения и при давлении в правом желудочке, не превышающем 150 мм Hg отмечается небольшая операционная летальность (около 5—10%); при значительной гипертрофии правого желудочка она значительно выше. При клапанном стенозе в настоящее время производится операция (в условиях гипотермии) путем обнаружения и раскрытия легочной артерии. При подклапанном стенозе показанным методом является операция на открытом сердце через правый желудочек. Операцию необходимо проводить в обстановке экстракорпорального кровообращения.

ВРОЖДЕННЫЙ СТЕНОЗ АОРТЫ

Этот порок встречается в 3% всех врожденных пороков. Суть его сводится к сращению клапанов аорты наподобие того, что встречается при изолированном стенозе легочной артерии и тогда он называется клапанным стенозом аорты.

При подклапанном стенозе, зависящем от неполного рассасывания первичной луковички сердца (*bulbus cordis*) под нормальным клапаном находится тоненькая мембрана с небольшими одним или несколькими отверстиями. По-видимому, клапанный стеноз встречается чаще, чем подклапанный. Имеются также внеклапанные стенозы, проявляющиеся в виде мышечной гипертрофии пути оттока левого желудочка. В некоторых случаях врожденного клапанного стеноза аорты спустя некоторое время клапаны обызвествляются, что может затруднить или сделать совершенно невозможной дифференциацию врожденного порока от приобретенного порока ревматического происхождения.

Гемодинамические расстройства. Затрудненный отток крови из левого желудочка вызывает увеличение систолического давления. Давление в периферических сосудах не очень высокое, а пульс при этом малый. Минутный объем сердца нормальный при умеренных стенозах, может быть снижен при далеко зашедших случаях.

Левый желудочек гипертрофируется, редко отмечается его расширение (только в конечной фазе недостаточности).

Восходящая часть аорты обычно немного расширена (*poststenotic dilatation*). Функционная способность до момента нарушения кровообращения в большинстве случаев хорошая. Предшествуют этому отмечаемые на ЭКГ гипертрофия и перегрузка левого желудочка и венечные боли в области сердца, а также внезапная потеря сознания при физической нагрузке. Иногда больные, в особенности страдающие венечными болями, внезапно умирают.

Диагностика. Общие симптомы. Сначала больные не предъявляют жалоб. В картине, предшествующей недостаточности кровообращения, отмечается нарушение физических способностей, спастические боли, потеря сознания при физической нагрузке.

Физикальное исследование. Цвет кожи нормальный. Приподымающийся удар верхушки сердца в V или VI межреберья по средне-ключичной линии влево от последней. Пульс жесткий малый, низкое кровяное давление, небольшая пауза между систолическим и диастолическим давлениями. Во II межреберья справа у грудины ощущается кошачье мурлыканье. Оно хорошо слышно и на верхушке сердца. Ослабленный второй тон над аортой, иногда раздвоенный.

Рентгеновское исследование обнаруживает увеличение левого желудочка, выпячивание в правую сторону восходящей части аорты. Дуга аорты нормальная. Васкуляризация легких нормальная.

Электрокардиографическое исследование. Отмечается в большинстве случаев гипертрофия, а иногда вместе с последней — симптомы перегрузки левого желудочка.

Прогноз и лечение. В тяжелых случаях со стенозом больные обычно погибают в младенческом и ранней детском возрасте. У больных, которые пережили этот период, имеется умеренный стеноз. Прогноз у них довольно благоприятный. При обызвествлении клапанов прогноз ухудшается. Иногда при физической нагрузке больной внезапно погибает. Особенно опасная нагрузка у больных, страдающих ангинозными болями и потерей сознания при физической нагрузке.

Хирургическое лечение показано при наличии клинических и электрокардиографических симптомах стеноза. Суть операции сводится к раскрытию аорты и разрезу клапанов вдоль комиссур. Операцию можно сделать в обстановке гипотермии или лучше — применяя экстракорпоральное кровообращение.

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА С СИНЮХОЙ

При врожденных пороках сердца синюшность появляется в результате просачивания крови справа налево и смещения неокисленной крови с артериальной.

Эти пороки можно разделить на следующие основные группы:

I. Уменьшение легочного тока крови:

а. Давление в легочной артерии нормальное или ниже. При этих пороках почти всегда появляется стеноз легочной артерии, связанный с неправильным соединением малого и периферического кругов кровообращения.

б. Давление в легочной артерии невысокое. При этих пороках имеется обратный ток крови. Он связан с чрезмерно увеличенным сопротивлением в легочных сосудах. Обратное просачивание крови встречается также при начальном просачивании слева направо.

II. Увеличение легочного тока крови. При этих пороках отмечается перемещение больших сосудов или полное смещение окисленной и неокисленной крови в сердце или в больших сосудах.

УМЕНЬШЕНИЕ ЛЕГОЧНОГО ТОКА КРОВИ С НИЗКИМ ДАВЛЕНИЕМ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Тетрада Фалло

При этом пороке (рис. 154) (описан Фалло в 1888 году) имеются следующие основные отклонения от нормы:

- а) стеноз легочной артерии;
- б) дефект в межжелудочковой перегородке;
- в) перемещение аорты — она находится над дефектом в межжелудочковой перегородке (так наз. аорта-наездник);
- г) гипертрофия правого желудочка.

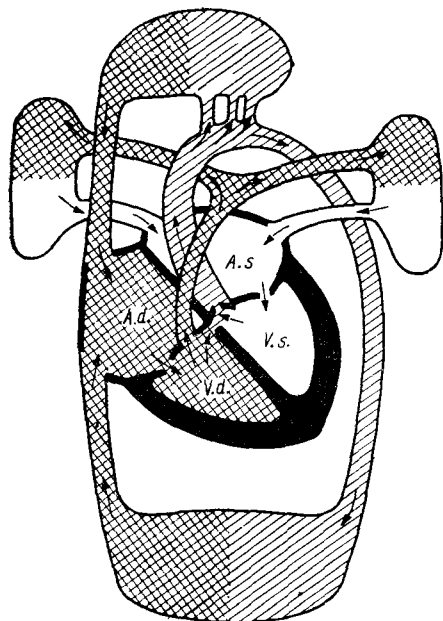
Среди всех вышеперечисленных аномалий наиболее важными являются стеноз легочной артерии и дефект в межжелудочковой перегородке, поскольку они определяют степень гемодинамических расстройств. Стеноз легочной артерии при этом пороке в 50% случаев бывает подклапанным — клапанным в 33% и в 17% — клапанно-подклапанным. При этом пороке в 20—25% случаев встречается правосторонняя дуга аорты, в 20% случаев — дополнительная левосторонняя верхняя полая вена, в 10% — различные аномалии корня и ответвлений легочной артерии; редко наблюдается дефект в межпредсердной перегородке или незакрывшееся овальное отверстие.

Тетрада Фалло встречается в 11% всех врожденных пороков сердца и в $\frac{2}{3}$ пороков с синюхой у детей и взрослых. Тетрада Фалло у маленьких детей встречается несколько меньше половины всех случаев пороков с синюхой. Дело в том, что дети с другими пороками с синюхой (перемещение больших сосудов) умирают в первые же месяцы жизни.

Гемодинамические расстройства. Стеноз легочной артерии вызывает резкое усиление сопротивления току крови из правого желудочка. Это сопротивление тем сильнее, чем больше нарастает сопротивление со стороны периферического кровообращения. В прямой связи с вышеизложенным, с каждой систолой кровь из правого желудочка только частично попадает в легочную артерию, частично же в аорту, находящуюся над самым межжелудочковым отверстием. В результате, чтобы преодолеть усиливающееся сопротивление, мышцы правого желудочка гипертрофируются. Давление в пра-

вом желудочке такое же, как в левом, но никогда не бывает большим: широкие связи между обоими желудочками и аортой препятствуют этому увеличению.

В связи с тем, что в обоих желудочках имеется одинаковое давление, ток крови из обоих предсердий подчиняется тем же гемодинамическим условиям: давление в обоих предсердиях одинаковое. Благодаря этому, если даже имеются в межпредсердной перегородке дефекты, какие-либо более или менее отчетливо определяемые просачивания крови не отмечаются.



Уменьшенный легочный ток крови до некоторой степени компенсируется коллатеральным бронхиальным кровообращением. В некоторых случаях стеноз легочной артерии менее выражен, и вызываемое сопротивление является меньшим или равным сопротивлению в большом кругу кровообращения. В этих случаях отмечается: а) двустороннее просачивание; б) отсутствие про-

Рис. 154. Тетрада Фалло. Схема кровообращения. Стеноз легочной артерии. Дефект в межжелудочковой перегородке. Аорта перемещена вправо, сидит „верхом“ на межжелудочковой перегородке. Гипертрофия правого желудочка. В легкие попадает меньше крови, чем обычно. Часть венозной крови из правого желудочка попадает в левый желудочек и в периферическое кровообращение, что является причиной центральной синюшности. Обозначения те же, что и на рис. 148 (Tauszig)

сачивания и (или) в) просачивание слева направо. Эти случаи называются бессинюшной тетрадой. Они составляют около 10% всех случаев тетрады. Большинство детей отдыхают на корточках. Такое положение усиливает периферическое кровообращение, благодаря чему больше крови проталкивается через суженную легочную артерию и уменьшается приток венозной крови к правому желудочку. У отдельных детей в результате спазма легочных сосудов или воронки правого желудочка учащаются обмороки и заметно усиливается синюха. Кровь, проникающая через место сужения, вызывает систолический шум. Однако этот шум является более коротким и менее жестким, чем при изолированном стенозе, при котором отсутствует просачивание и вся кровь из правого желудочка должна перелиться через суженное место в легочную артерию.

Во II межреберья слева у самой грудины слышен отдельный довольно громкий тон, который возникает в результате закрытия аортальных клапанов. При этом пороке эти клапаны располагаются более кпереди.

Диагностика. Общие симптомы. Синюшность обычно со дня рождения или с первых месяцев жизни. Ребенок отдыхает на корточках.

Физикальное исследование. Синюшность кожи и слизистых. Пальцы напоминают барабанные палочки, выпуклые ногти. Значительное увеличение числа эритроцитов, гемоглобина и гематокрита. Симптомы увеличения правого желудочка (умеренное). Короткий и не очень жесткий систолический шум, прослушивающийся у левого края грудины. Звучный II тон над легочной

артерией (зависит от закрытия аортальных клапанов). Неясное кошачье мурлыканье; оно может и отсутствовать.

Рентгеновское исследование. Силуэт сердца нормальный; форма его аортальная; верхушка сердца закруглена и приподнята кверху. Отсутствует выпуклость дуги легочной артерии. Главные ветви и мелкие разветвления легочных артерий небольшие по размерам, легочные поля прозрачные. Отчетлива дуга аорты, в 25% случаев правосторонняя.

Электрокардиографические исследования. Гипертрофия правого желудочка (умеренная).

Зондирование сердца. Из правого желудочка катетер может пройти или в аорту, или в легочную артерию. Давление в правом желудочке равно давлению в периферическом круге кровообращения. Низкое давление в легочной артерии. Постоянная кривая, получаемая с легочной артерии, помогает дифференцировать тип стеноза, который чаще всего бывает подклапанным.

Ангиокардиография выявляет одновременное заполнение аорты и легочной артерии. Иногда она выявляет детали анатомического сужения, чаще всего вместе с „третьим желудочком“, расположенным между подклапанным сужением и клапанами легочной артерии.

Прогноз и лечение. Половина больных детей с этим пороком погибает до 7-го года жизни; до периода полового созревания выживает $\frac{1}{3}$, свыше 21 года — только $\frac{1}{10}$ часть больных.

Паллиативное хирургическое лечение сводится к созданию искусственного соединения между периферической артериальной системой и легочной артерией. Одна из подключичных артерий соединяется с веткой легочной артерии той же стороны (операция Blalock) или аорта с левой веткой легочной артерии (операция Potts). Эти хирургические вмешательства улучшают приток крови в легкие.

Летальность при обеих операциях составляет около 10—15%, заметное улучшение отмечается в 75—80%, однако это улучшение сохраняется лишь в течение нескольких лет, а затем снова появляется синюшность и аноксия. Полную ликвидацию порока хирургическим путем можно получить на открытом сердце. Операцию эту необходимо производить в условиях экстракорпорального кровообращения. Во время операции ликвидируется стеноз легочной артерии и закрывается межжелудочковое отверстие. Операционная летальность составляет от 20 до 30%, хорошие результаты являются довольно прочными.

Стеноз легочной артерии с проходимым овальным отверстием (так называемая триада Фалло)

Гемодинамические расстройства. При этом пороке (рис. 155) доминирующее значение имеет стеноз легочной артерии. Увеличение давления в правом желудочке вызывает увеличение давления в правом предсердии и просачивание крови через большое овальное отверстие справа налево. Основные гемодинамические признаки — большое давление в правом желудочке, более высокое, чем в периферическом кровообращении, значительная гипертрофия мышцы и увеличение правого желудочка постстенотического расширение легочной артерии. Клинические симптомы такие же, как при изолированном стенозе легочной артерии; добавочным симптомом является центральная синюшность. Последняя может наблюдаться уже при рождении или появиться позже, при постепенном нарастании симптомов стеноза легочной артерии. Практическое значение имеет дифференциация этого порока с тетрадой

Фалло: при обоих пороках следует проводить различные хирургические вмешательства. Стеноз легочной артерии является почти всегда клапанным пороком. Ликвидация этого сужения, как и закрытие межпредсердного отверстия производится в условиях гипотермии, операция при тетраде Фалло заключается в наложении анастомозов или в полном исправлении порока на открытом сердце, используя при этом экстракорпоральное кровообращение.

Дифференциальная диагностика с тетрадой Фалло. При триаде Фалло дети реже отдыхают на корточках, имеется значительное расширение правого желудочка; окологрудинный участок с левой стороны приподнят, правый желудочек значительно гипертрофирован (гипертрофия подтверждается на электрокардиограмме). Звучный и продолжительный систолический шум, лучше всего прослушиваемый около грудины во II левом межреберьи, (стеноз обычно имеет клапанный характер). II тон над легочной артерией или очень ослабленный, или его вовсе не слышно.

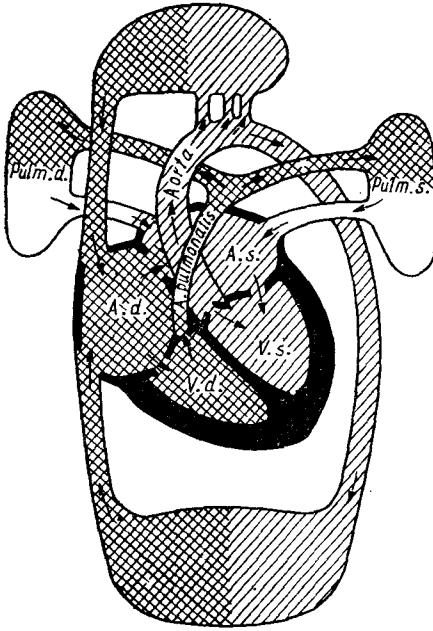


Рис. 155. Триада Фалло. Схема кровообращения. Стеноз легочной артерии. Проходимое овальное отверстие или дефект в межпредсердной перегородке. Гипертрофия правого желудочка. Часть венозной крови попадает из правого в левое предсердие, так как давление в правой половине сердца выше, чем в левой. Центральная синюшность. Обозначения те же, что и на рис. 148 (Taussig)

При тетраде Фалло гипертрофия правого желудочка не достигает такой степени, короткий шум еле уловим, лучше всего прослушивается в III межреберьи. II тон над легочной артерией (аортальная часть) хорошо слышен. На рентгеновских снимках сердце увеличено, видно послестенотическое расширение легочной артерии и увеличение правого желудочка. При зондировании сердца обнаруживается, что в правом желудочке давление выше, чем в периферических артериях. При переходе катетера через овальное отверстие (при тетраде) отмечается, что содержание кислорода в крови из левого предсердия ниже, чем в норме. Это объясняется тем, что просачивание крови справа налево происходит на уровне предсердия. При тетраде катетер может пройти в левое предсердие через проходимое овальное отверстие. Взятая оттуда проба крови показывает, что кровь в левом предсердии нормально насыщена кислородом, так как овальное отверстие при тетраде остается проходимым для катетера, но не пропускает кровь. На этом уровне отсутствует просачивание крови.

Прогноз и лечение. Больной, страдающий триадой Фалло, живет меньше 20 лет. Операция в условиях гипотермии дает незначительную летальность и, в конечном итоге, хорошие результаты. Для решения вопроса о хирургическом вмешательстве необходимо установить точный диагноз заболевания.

Сращение правого венозного устья (*Atresia valvulae tricuspidalis*)

При этом пороке (рис. 156) полностью отсутствует трехстворчатый клапан, кровь переходит из правого предсердия в левое через имеющийся дефект в перегородке или через овальное отверстие, а затем, смешавшись с венозной кровью, из правого предсердия и окисленной из легочных вен переходит в левый желудочек. Отсюда большая часть крови попадает в аорту и в большой круг кровообращения, меньшая часть через межжелудочковое отверстие — в рудиментарный правый желудочек и дальше в узкую недостаточно развитую легочную артерию. Обычно правый желудочек по размерам небольшой и является как бы небольшим дополнением к левому увеличенному и гипертрофированному желудочку. Этот порок встречается не часто, всего в 3% всех пороков (у новорожденных и детей младшего возраста) и в 1,5% у детей старше 1 года.

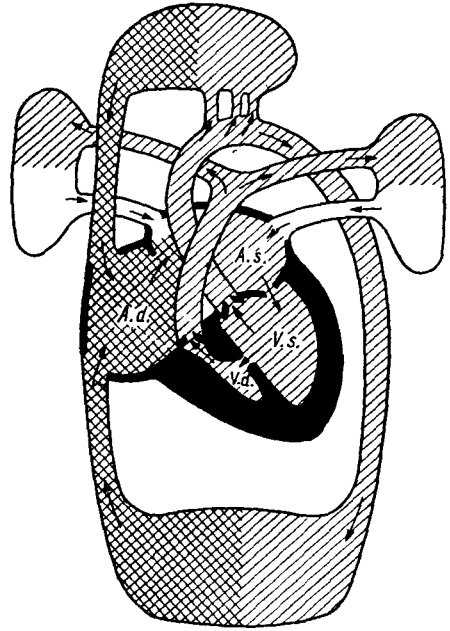


Рис. 156. Сросшийся трехстворчатый клапан (*atresia valvulae tricuspidalis*). Схема кровообращения. Венозная кровь переходит из правого в левое предсердие, из левого желудочка часть крови не переходит через межжелудочковое отверстие в рудиментарный правый желудочек и отсюда в легочную артерию. При этом пороке всегда имеет место центральная синюшность и преобладание на ЭКГ левого желудочка. Обозначения те же, что и на рис. 148 (Taussig)

Различают несколько анатомических типов этого порока в зависимости от степени стеноза легочной артерии и от возможного перемещения сосудов.

Гемодинамические расстройства. Независимо от анатомического типа порока кровь из правого предсердия переходит в левое, и на этом уровне имеет место просачивание крови справа налево. Рудиментарный правый желудочек и узкая легочная артерия не могут принять большого количества крови, и в связи с этим большая часть смешанной в левом предсердии крови из полых и легочных вен попадает в большой круг кровообращения. Отмечается значительная синюшность. Относительно небольшое количество крови попадает в легочное кровообращение. Легочное кровообращение в незначительной степени пополняется кровью благодаря коллатеральному кровообращению из бронхиальных артерий, что практически не имеет никакого значения. Мышца левого предсердия гипертрофирована, правого — истончена и атрофична. Кровь может переходить из правого в левое предсердие через проходимое овальное отверстие с имеющимся клапаном со стороны левого предсердия. Увеличенное давление в левом переполненном предсердии может в результате недостаточности сердечной мышцы вызвать трудности в раскрытии клапана овального отверстия. Возникает застой в правом предсердии и в больших венах. Стремление к закрытию овального отверстия может также вызвать прогрессирующее затруднение для оттока крови из правого в левое предсердие.

Диагностика. Общие симптомы. Этим пороком страдают обычно малые дети с синюшностью, плохо развивающиеся. Синюшность появляется со дня рождения. Дети отдыхают на корточках.

Физикальное исследование. Практически это единственный порок с синюхой, при котором встречается увеличение и гипертрофия левого желудочка. Другие пороки с этим же симптомом встречаются чрезвычайно редко (неправильное устье одной из полых вен в левом предсердии, общий желудочек со стенозом легочной артерии).

Высокие волны а в правом предсердии и шейных венах, которые зависят от затруднения оттока крови из предсердия, проявляются на шее в виде дополнительного венозного пульса. Синюшность, наличие приподымающегося верхушечного толчка и положительной волны пульса на шее являются патогномоничными симптомами сросшегося правого венозного устья.

Систолический шум зависит от межжелудочкового отверстия, слышен у основания, обычно сопровождается кошачьим мурлыканьем. Отмечается изолированный II тон, его легочный компонент обычно не слышен. Иногда при большом межжелудочковом отверстии слышен II раздвоенный тон. Составная легочная часть его очень слабо выражена и заметно запаздывает.

Рентгеновское исследование. Обнаруживается анемия легких, недоразвитие легочной артерии, увеличение левого желудочка и правого предсердия.

Электрокардиографическое исследование. Отмечается характерное легочное R высотой от 3,5 до 4,0 мм и заметное преобладание левого желудочка. Наличие симптомов гипертрофии левого желудочка является очень характерной, даже патогномоничной для этого порока сердца.

Зондирование сердца может выявить только высокую волну а в предсердии и обратное просачивание крови на уровне предсердий. Оба эти признаки встречаются при легочной гипертензии или при стенозе легочной артерии с обратным межпредсердным прохождением крови. Если катетер в правый желудочек не проходит, то это вовсе не является доказательством облитерации правого венозного устья.

Ангиокардиография. Отмечается почти одновременное заполнение контрастным веществом обоих предсердий, а затем левого желудочка и аорты. Легочная артерия либо вовсе не заполняется, либо очень слабо контурируется. Правый небольшой желудочек заполняется позже, чем левый. На переднезадних снимках виден треугольный дефект контрастной тени в нижней части силуэта сердца в том месте, где обычно располагается правый желудочек.

Прогноз и лечение. Большинство детей погибает на 1 году жизни, только 10% живут дольше 10 лет. Хирургическое лечение может быть только паллиативным: анастомоз между подключичной и легочной артериями или между аортой и легочной артерией. Часто производится анастомоз между верхней полой веной и правой легочной веной (Е. Н. Мешалкин), а также анастомоз в модификации Глена (Glenn).

УМЕНЬШЕНИЕ ЛЕГОЧНОГО ТОКА КРОВИ С ВЫСОКИМ ДАВЛЕНИЕМ В ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

Синдром Eisenmenger (Легочная гипертензия с обратным просачиванием)

В 1897 году Eisenmenger описал синдром, заключающийся в наличии дефекта в межжелудочковой перегородке и просачивании крови справа налево, но без стеноза легочной артерии. Сначала считали (хотя Eisenmenger этого вовсе

не утверждал), что просачивание крови справа налево зависит от перемещения аорты и расположения ее на обоих желудочках наподобие ездока. В настоящее время доказано, что причиной просачивания является увеличение сопротивления в легочных сосудах, а расположение аорты по сути дела не играет большой роли.

Симптомы обратного просачивания и гипертензия в легочном кровообращении являются почти идентичными и не зависят от места, в котором имеется неправильное соединение легочного и периферического тока крови. В связи с этим Wood предложил случаи обратного просачивания крови через межжелудочковое отверстие называть симптомокомплексом Eisenmenger (Eisenmenger complex), а случаи обратного просачивания крови и легочной гипертензии независимо от места просачивания (через межжелудочковое, через межпредсердное отверстия или через сохранившийся боталлов проток) — синдромом Eisenmenger (Eisenmenger syndrome).

Гемодинамические расстройства. Эти изменения были уже рассмотрены при описании пороков, у которых имеется просачивание слева направо (межжелудочковые и межпредсердные дефекты, сохранившийся боталлов проток). При сохранившемся боталловом протоке обратное просачивание направлено главным образом вниз, в нисходящую часть аорты; в таких случаях появляется синюшность в нижней части тела, а цвет верхней части остается нормальным. При дефектах в межпредсердной и межжелудочковой перегородках синюшность равномерно отмечается по всему телу. Просачивание справа налево не может быть слишком большим, поскольку, как правило, сопротивление в периферическом кровообращении является достаточно высоким. С другой стороны, просачивание, увеличивая легочное сопротивление, предохраняет правый желудочек от чрезмерной перегрузки. Просачивание в обеих системах кровообращения является примерно одинаковым, и оба желудочка равномерно гипертрофируются.

Легочная гипертензия с обратным просачиванием встречается нередко. Обратное просачивание при сохранившемся боталловом протоке составляет 2% всех пороков, при дефектах в межжелудочковой перегородке — 3%, при дефектах в межпредсердной перегородке — 1,5%.

Диагностика. Общие симптомы. Эти больные физически неполноценные. Редко отдыхают на корточках (10% случаев).

Физикальное исследование. Центральная синюшность, чаще всего появляется в детском возрасте, при наличии дефекта в межжелудочковой перегородке синюшность наблюдается почти у всех больных; у $\frac{3}{4}$ синюшность появляется тогда, когда имеется дефект в межпредсердной перегородке, а у $\frac{1}{4}$ больных с сохранившимся боталловым протоком. У последних в большинстве случаев синюшность наблюдается на нижних конечностях.

Систолический шум слышен (почти во всех случаях) над путем оттока из правого желудочка и над легочной артерией. При наличии межжелудочковых дефектов и сохранившихся боталловых протоках II тон изолирован или незначительно раздвоен. При наличии межпредсердных дефектов II тон раздвоен. Легочный компонент II тона всегда акцентуирован.

Рентгеновское исследование. Всегда видно отчетливое расширение дуги легочной артерии. При наличии дефекта в межпредсердной перегородке отмечается расширение ветви легочной артерии, а при межжелудочковом отверстии и сохранившемся боталловом протоке это расширение выражено гораздо меньше. Васкуляризация периферических легочных полей всегда уменьшена по сравнению с нормой.

Электрокардиографическое исследование. Оно не дает характерных данных. Гипертрофия и заметное преобладание правого желудочка по-

является чаще (70%) при межпредсердных дефектах, чем при двух других пороках (37%). Во всех других случаях симптомокомплекса Eisenmenger наблюдается умеренная гипертрофия правого желудочка. Только при некоторых случаях межжелудочкового дефекта с синюшностью в 16% наблюдалась нормальная электрокардиограмма.

Зондирование сердца. Обычно при зондировании сердца отмечается либо двустороннее просачивание на уровне предсердий, желудочков или легочной артерии (в зависимости от существующего порока) либо одностороннее, справа налево. В редких случаях сохранившихся боталловых протоков давление крови в обеих системах кровообращения может быть настолько идеально выравненным, что вообще просачивание не наблюдается. При этом катетер очень легко проходит через неправильное соединение.

Ангиокардиография. При межжелудочковом дефекте отмечается одновременное заполнение аорты и легочной артерии; при межпредсердном дефекте оба предсердия и оба желудочка заполняются почти одновременно, причем благодаря разведению контрастного вещества картина получается не совсем ясной. При проходимом боталловом протоке видно, как контрастное вещество переходит из легочной артерии в аорту.

Прогноз и лечение. Прогноз такой же, как и при пороках без обратного просачивания. Не следует применять хирургического лечения, оно приносит гораздо больше вреда, чем пользы: закрытие соединения лишает правый желудочек „клапана безопасности“ и вызывает очень быстро недостаточность его. Уменьшение легочного сопротивления невозможно. Ток крови к легким хороший, стало быть, нет никакого смысла производить какие-либо хирургические вмешательства.

УВЕЛИЧЕНИЕ ЛЕГОЧНОГО ТОКА КРОВИ

При этих пороках в легочное кровообращение попадает больше крови, чем обычно, в аорту попадает кровь одновременно из легочного и периферического венозного кровообращения.

Перемещение больших сосудов

При перемещении больших сосудов (рис. 157) аорта спереди отходит от правого желудочка, а легочная артерия сзади отходит от левого желудочка. Если отсутствуют сопутствующие компенсирующие это состояние пороки, при таком перемещении сосудов жизнь становится невозможной, ибо окисленная кровь в легких возвращается обратно в легкие, а венозная кровь возвращается неокисленной в большой круг кровообращения. Чаще всего вместе с перемещением больших сосудов имеются дефекты в межпредсердной и межжелудочковой перегородках, причем кровь попадает в легочное кровообращение через межжелудочковое отверстие, а уходит через межпредсердное отверстие. Перемещение больших сосудов может осложняться чрезмерным легочным сопротивлением, стенозом легочной артерии, облитерацией правого венозного устья и другими аномалиями.

Этот порок встречается у новорожденных и маленьких детей в 7—8% случаев (всех врожденных пороков сердца), у детей старше 1 года — в 1% случаев. Разница вызвана значительной летальностью при этом пороке в раннем возрасте.

Гемодинамические расстройства. Венозная кровь из правого предсердия попадает в правый желудочек, откуда некоторая часть ее — в левый желудочек и после смешания ее с окисленной кровью из левого предсердия

попадает в легочную артерию. Из легких кровь переходит в левое предсердие, оттуда снова в левый желудочек и через существующий обычно дефект в межпредсердной перегородке в правое предсердие, далее в правый желудочек и аорту.

Сосуды легких резко наполнены кровью. Кровь, взятая из легочной артерии, всегда содержит больше кислорода, чем кровь аорты.

Диагностика. Физикальное исследование. У $\frac{1}{4}$ больных не слышно никаких шумов. Иногда слышен характерный шум межжелудочкового отверстия, иногда, при сопутствующем стенозе легочной артерии, шум над этой артерией. Этому шуму сопутствует кошачье мурлыканье. II тон обычно более звонкий (исходит от расположенной спереди аорты).

Рентгеновское исследование. Чаще всего встречается гиперемия легочных полей, в передне-задней проекции отмечаются узкие сосудистые контуры, которые расширяются в боковой проекции. Иногда левая граница силуэта сердца равномерно дугообразно выпуклая, что, видимо, связано с тенью восходящей части аорты.

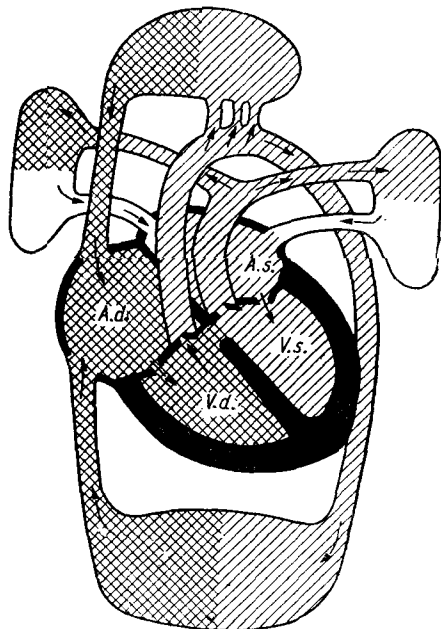


Рис. 157. Перемещение больших сосудов. Схема кровообращения. Аорта выходит из правого желудочка, а легочная артерия из левого. Сохранение жизни ребенка зависит от наличия анастомоза между правым и левым сердцем. На этой схеме видно только межжелудочковое отверстие. Обычно имеется кроме межжелудочкового еще межпредсердное отверстие. Обозначения те же, что и на рис. 148

Электрокардиографическое исследование. Преобладание правого желудочка.

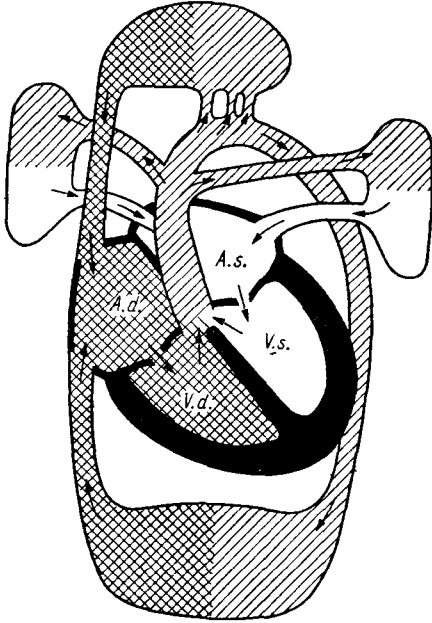
Зондирование сердца. Всегда выявляется одинаковое насыщение кислородом и одинаковое давление в правом желудочке и в аорте, более высокое насыщение кислородом крови из легочной артерии, чем из аорты. Катетер из правого желудочка легко попадает в аорту, его можно без особых трудностей ввести в легочную артерию. Другие данные, которые получаются при зондировании сердца, зависят от сопутствующих пороков.

Ангиокардиография. Аорта заполняется из правого желудочка. Иногда легочную артерию совсем не видно; когда она обнаруживается, всегда располагается сзади аорты вместо того, чтобы находиться впереди, как это наблюдается при перемещении больших сосудов.

Прогноз и лечение. Громадное большинство больных с этим пороком живут недолго, меньше 1 года, отдельные больные живут до 5—18 лет. Хирургическое лечение паллиативное и сводится к анастомозу нижней полой вены с левым предсердием (Baffes) или к созданию искусственного межпредсердного отверстия (Blalock и Hanlon). Попытки создания полной коррекции сердца (в условиях экстракорпорального кровообращения) до сих пор не дали хороших результатов. Однако описаны отдельные случаи удачной радикальной коррекции.

Сохранившийся общий артериальный ствол

При этом пороке (рис. 158) перегородка не развивается между аортой и легочной артерией, кровь из обоих желудочков уходит через один крупный сосуд. Этот сосуд имеет один большой клапан, состоящий из 4 створок. Над общим артериальным стволом находится высоко расположенное межжелудочковое отверстие. Легочные артерии отходят от общего артериального сосуда. Этот порок встречается очень редко.



Гемодинамические расстройства. Под влиянием аортального давления кровь переходит в легочные артерии, последние заполняются до предела. Большие массы крови, заполняющие легкие, возвращаются в левое предсердие и левый желудочек. Общий артериальный ствол широкий (он заполнен большой массой крови из левого желудочка). В случаях с малым сопротивлением в легочном кровообращении синюшность небольшая, поскольку основ-

Рис. 158. Общий артериальный ствол. Схема кровообращения. Вместо двух артерий существует один артериальный ствол, сидящий „верхом“ над обоими желудочками. Всегда при этом имеется дефект в верхней части межжелудочковой перегородки. Легочные артерии берут начало от артериального ствола. Величина легочных артерий решает вопрос об интенсивности синюшности. Обозначения те же, что и на рис. 148 (Taussig)

ная масса крови проходит через легкие и возвращается окисленной в левый желудочек. Полагают, что около $\frac{1}{5}$ всей массы крови, проходящей через артериальный ствол, прошло до этого легочного круга кровообращения. В покое насыщение кислородом периферической артериальной крови составляет около 80%, в таком состоянии заметить синюшность у больных очень трудно. При увеличении легочного сопротивления уменьшается протекание крови через легкие и в связи с этим уменьшается объем протекающей крови в левое предсердие и желудочек. Работа левого сердца облегчается, синюшность увеличивается.

Диагностика. Общие симптомы. Довольно хорошая физическая выносливость, небольшая синюшность центрального типа, которая появляется уже в момент рождения.

Физикальное исследование. Небольшая центральная синюшность, усиливающаяся после физической нагрузки. Между диастолой и систолой может быть большая пауза. Верхушка сердца приподымается. У основания сердца прослушивается систолический тон, II тон звучный, одиночный. Это важный симптом, характерный для этого порока.

Рентгеновское исследование. Отмечается значительная гиперемия легочных полей, отсутствует выпуклость легочной дуги, увеличивается тень восходящей аорты, отмечается значительное расширение сердца, в особенности левого желудочка.

Электрокардиографическое исследование. Гипертрофия левого же-

лудочка, могут появляться признаки незначительной гипертрофии правого желудочка.

Зондирование сердца. Отмечается значительное увеличение давления в легочной артерии. Насыщение кислородом такое же, как и в периферической артерии. Катетер может пройти через общий ствол в легочную артерию, поэтому трудно предположить наличие этого порока. Зондирование сердца проходит совершенно нормально, как при введении катетера из правого желудочка непосредственно в легочную артерию.

Ангиокардиография. Если исследование хорошо проведено, то можно убедиться в том, что легочные артерии вместе с аортой берут начало от общего ствола.

Прогноз и лечение. Больной может жить дольше, если легочное сопротивление является настолько большим, чтобы не допустить чрезмерный ток крови через легкие и перегрузки левого желудочка. Однако это сопротивление все же не должно быть слишком большим, ибо тогда не нарушается ток крови через легкие. Не может быть речи о хирургическом лечении.

Полный неправильный венозный отток крови из легких в правое сердце

Во время эмбрионального развития отток крови из легких происходит через одну общую легочную вену, которая впадает в венозный синус. Если эта общая вена сохраняется, она способствует объединению венозного кровообращения сердца, стало быть, эта вена может впадать в венозный синус, в левую верхнюю полую вену, в правую верхнюю полую вену, в правое предсердие. При этом пороке обычно имеется сохранившаяся левая верхняя полая вена и дефект в межпредсердной перегородке или проходимое овальное отверстие.

Гемодинамические расстройства. Вся кровь из легких и из большого круга кровообращения смешивается в правом предсердии и отсюда уже частично попадает в правый желудочек и вновь возвращается в легкие, частично в левое предсердие, левый желудочек и аорту. Степень кислородного насыщения крови из всех вышеупомянутых мест одинакова. Поскольку правый желудочек в меньшей степени, чем левый сопротивляется давлению заполняющей его крови и поскольку отверстие правого венозного устья является большим, чем левого, постольку из правого предсердия в правый желудочек попадает больше крови, чем в левый. Это является причиной увеличенного тока крови через легкие.

Диагностика. Общие симптомы. Хорошая функциональная способность. Незначительная синюшность со дня рождения.

Физикальное исследование. Такие же симптомы, как и при дефекте в межпредсердной перегородке. Увеличение правого желудочка, выслушивается шум у грудины с левой стороны, акцент на II тоне и раздвоение его, которое не исчезает при глубоком вдохе.

Рентгеновское исследование. При наличии устья легочных вен в верхней полой вене определяется характерный контур сердца, напоминающий цифру восемь. Верхняя часть этого контура состоит из расширенных левой и правой верхней полой вены и с соединяющей их левой безымянной вены. Легочные поля гиперемированы, дуга легочной артерии выпуклая, правое предсердие и правый желудочек увеличены.

Электрокардиографическое исследование. Преобладание правого желудочка и частичная блокада правой ветки проводящего пучка.

Зондирование сердца. Во всех внутрисердечных пробах крови обнаруживается одинаковое насыщение кислородом (в том числе и в аорте и в ле-

гочной артерии), что является патогномичным для этого порока. В пробах крови, взятых из верхней полой вены, обнаруживается больше кислорода, чем в крови из правого предсердия и гораздо больше, чем в крови из нижней полой вены. Ток крови обычно в несколько раз больше, чем в периферических сосудах.

Ангиокардиография. При селекционной ангиокардиографии из легочной артерии можно иногда доказать, что кровь из легких собирается в левой верхней полой вене и что правая и левая половины сердца заполняются кровью одновременно.

Прогноз и лечение. Если вся кровь должна проходить через небольшое овальное отверстие и в особенности, если это отверстие имеет тенденции к закрытию, такой ребенок очень рано погибает: в 80% описанных случаев дети погибли до окончания первого года жизни. Если дефект в межпредсердной перегородке оказывается широким, прогноз лучший. Описаны отдельные случаи, когда больные достигали 30-летнего возраста.

Суть хирургического вмешательства сводится к наложению анастомоза между общей легочной веной и левым предсердием и к закрытию левой верхней полой вены. Таким путем прекращается связь с правым сердцем. Затем можно закрыть межпредсердное отверстие.

ПРИБРЕТЕННЫЕ ПОРОКИ СЕРДЦА

Основным этиологическим фактором при клапанных приобретенных пороках сердца является ревматическая болезнь. Исключением являются некоторые случаи недостаточности клапанов аорты, в этиологии которой основную роль играет сифилис. Ревматическая болезнь повреждает не только клапанный аппарат, но и сердечную мышцу. Для гемодинамики приобретенных пороков самое существенное значение имеют расстройства, возникшие в результате неправильного функционирования клапанов. Острое ревматическое заболевание сердца и хроническая недостаточность кровообращения здесь рассматриваться не будут.

СТЕНОЗ ЛЕВОГО ВЕНОЗНОГО УСТЬЯ

При ревматической болезни воспалительный процесс начинается в створках клапанов. По самому краю, в местах, где соприкасаются между собой створки, в момент закрытия клапана, т.е. в тех местах, которые больше всего травмируются, появляются мелкие узелки и сосочки. Эти узелки возникают в результате образования мелких тромбов, а последние — как следствие ревматического процесса. Как только исчезают воспалительные изменения, развивается фиброзный процесс, края створок сморщиваются, и начинается процесс слипания обеих створок клапанов. Слипание створок происходит чаще всего в так наз. критических пунктах Brock (в местах, где к створкам прикрепляются главные сухожильные нити).

Слипание створок происходит с обеих сторон на расстоянии около 1 см от концов щели венозного устья. Эти углы венозного устья слипаются в критических пунктах почти одновременно. Срединная часть устья, длиной в 2—2,5 см, не склеивается. По мере того, как происходит фибринизация краев клапанов увеличивается стеноз, так как процесс слипания происходит по направлению от критических пунктов к центру. Обычно этот процесс длится много лет. В местах, где слипаются створки и на их свободных краях, может развиваться фиброз и рубцевание, а также отложение солей извести.

Стеноз левого венозного устья является наиболее часто встречающимся пороком сердца. Он составляет больше половины всех пороков сердца ревматического происхождения, а вместе с другими пороками — еще чаще. Мы считаем, что в Польше должны в течение года подвергаться операции митрального клапана около 2000 больных. Женщины страдают этим пороком в 4 раза чаще, чем мужчины.

Гемодинамические расстройства. Стеноз левого венозного устья затрудняет ток крови из левого предсердия в левый желудочек. Давление в левом предсердии увеличивается, происходит гипертрофия мышцы и незначительное расширение границ сердца. Wood делит гемодинамические расстройства, которые имеют место при стенозе левого устья, на 3 степени:

Стеноз I степени. Пока стеноз небольшой и площадь его $2,0-2,5 \times 1,0$ см (площадь здорового левого венозного устья составляет $4-6$ см²), увеличение диастолического давления в левом предсердии до ± 6 мм Hg, ток крови через клапан не уменьшается. В этих случаях можно диагностировать типичные физикальные симптомы стеноза левого венозного устья, однако обычно признаки нарушения функциональной деятельности сердца не появляются.

Стеноз II степени. При стенозе венозного устья до $1,5 \times 0,75$ см, появляются отчетливые клинические симптомы. Эти случаи показаны для хирургического вмешательства. Давление в левом предсердии увеличивается пропорционально процессу увеличения сужения венозного устья и составляет в состоянии покоя около 10 мм Hg. Увеличение давления в левом предсердии вызывает соответствующие изменения давления в легочных венах и легочных капиллярах. Одновременно увеличивается и давление в легочной артерии, которое обычно выше на 10 мм Hg, чем в капиллярах. Это увеличение давления в легочной артерии называется пассивной легочной гипертензией; она появляется в результате стаза.

В результате внезапного увеличения нагрузки сердца, например, при физической работе, возбуждении, лихорадке время диастолы желудочка сокращается. В результате имеющегося стеноза происходит неполное освобождение предсердия от крови и резкое увеличение давления не только в нем, но и в венах и в капиллярах. Увеличение давления в легочных капиллярах выше 30—35 мм Hg (выше онкотического давления плазмы крови) может вызвать отек легких, что очень часто встречается при стенозе левого венозного устья II степени.

В этот период нередко у больных отмечаются кровохарканья и даже легочные кровотечения; они наступают в результате внезапного увеличения давления в легочных венах либо разрыва венозного сосуда. Как известно, бронхиальные вены впадают в легочные вены, а не в вены большого круга кровообращения.

Стеноз III степени. При этом типе стеноза еще больше уменьшается поверхность левого венозного устья (около $1 \times 0,5$ см). В состоянии покоя увеличивается давление в левом предсердии до 20—25 мм Hg, при физической нагрузке достигает 30—40 мм Hg. Из этой группы больных часть погибает в результате острого отека легких, у большинства развиваются защитные механизмы, предупреждающие появление отека (рис. 159).

В определенном количестве случаев заметное увеличение давления в левом предсердии вызывает спазм легочных артериол и уменьшение притока крови к капиллярам. Увеличение легочного сопротивления вызывает в свою очередь значительное увеличение давления в легочной артерии. Это увеличение давления в легочной артерии называется активной легочной гипертензией.

Правый желудочек перегружается, и в дальнейшем появляется его недо-

статочность. В других случаях возникает утолщение клеточных мембран (стенок капиллярных сосудов и легочных альвеол) и уплотнение межклеточного пространства. Из капилляров жидкость просачивается в межклеточное пространство, где она поглощается током лимфы, в легочные альвеолы проникает с трудом. В этих условиях, если даже возникает отек легких, то процесс этот происходит медленно и кончается не так трагически, как при стенозе II степени. На рентгеновских снимках этого периода отмечается заполнение лимфатических сосудов. Они контурируются в виде прямых теней, в особенности в нижних участках легких. Это так называемые линии Kerley. У больных в анамнезе имеются данные об отеках легких и легочных кровотечениях или кровохарканьях, которые продолжались в течение 2—3 лет,

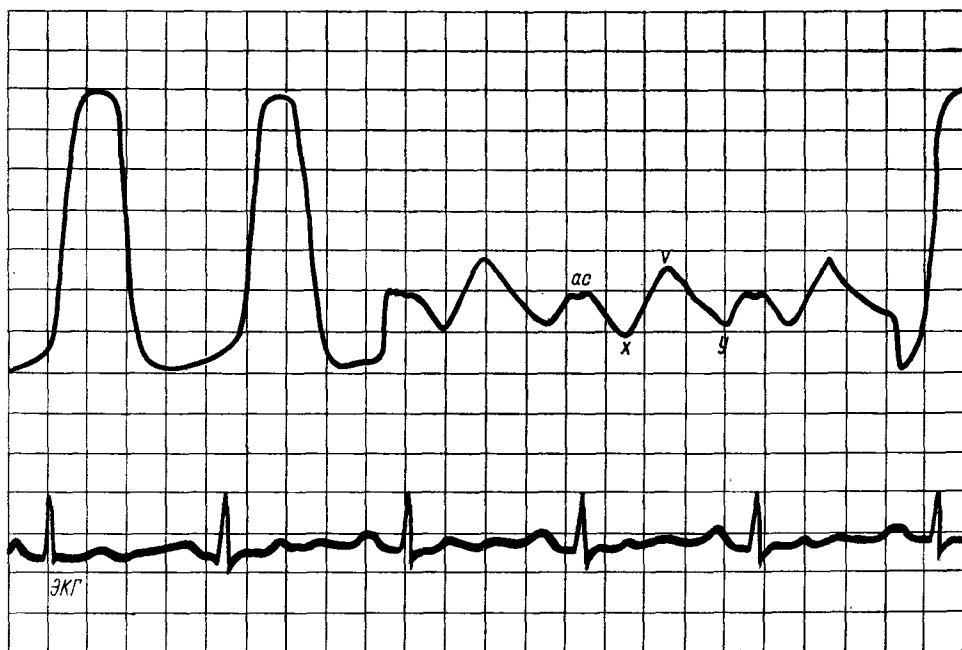


Рис. 159. Стеноз заднего левого устья. Зондирование левого сердца. Диастолическое давление в левом предсердии выше диастолического давления в левом желудочке. Снижение предсердной кривой, совпадающей с диастолой желудочка и опорожнением предсердия. Кривая медленно снижается (Wood)

затем прекращались. Это говорит о том, что у больных начали действовать защитные механизмы. Но это означает, что стеноз левого венозного устья увеличился. Частым явлением при стенозе митрального клапана является полная аритмия, причиной которой является мерцание предсердий. Чаще всего эти явления встречаются у пожилых людей. Около 30—40% больных, оперированных по поводу мерцания предсердий, впоследствии страдают полной аритмией. Гипертрофия правого желудочка и правого предсердия являются результатом увеличенного сопротивления легочных сосудов. В далеко зашедших случаях появляется функциональная недостаточность трехстворчатого клапана. Гипертрофируется и левое предсердие. Обычно оно не столь расширено и никогда не достигает тех размеров, какие бывают при недостаточности двустворчатого клапана. При неосложненном пороке левый желудочек не гипертрофируется. Если при полной аритмии кровь задержи-

вается в левом предсердии, начинается процесс образования тромбов и эмболов в большом кругу кровообращения. Эмболия встречается в 9—14% всех случаев стенозов левого венозного устья. Из этого числа около 60% составляют эмболии мозговых сосудов.

Больные со стенозом левого венозного устья погибают относительно рано или в результате отека легких, или эмболии, или, наконец, в результате недостаточности правого желудочка.

Основным аускультативным симптомом неосложненного сужения левого венозного устья является звонкий I тон, диастолический и предсистолический шум или так называемый хлопающий тон, связанный с раскрытием двустворчатого клапана; он прослушивается сразу же после II тона. При этом пороке спазм предсердия играет большую роль в проталкивании в левый желудочек крови, застрявшей перед стенозом.

Диастолический шум появляется в результате тока крови через суженное место. В конечной фазе диастолы желудочка сокращается левое предсердие, увеличивая ток крови и вызывая звонкий предсистолический шум, напоминающий усиливающееся *crescendo*. Эта волна вызывается систолой предсердия; она открывает довольно широко венозное устье, удерживает далеко друг от друга обе створки клапана, вплоть до самого последнего момента перед систолой. Когда, наконец, наступает систола желудочка, створки клапана громко захлопываются. Отсюда происходит I тон.

Во время диастолы давление в левом желудочке резко падает и сразу после нее становится более низким, чем в предсердии. Разница давлений ведет к тому, что срединная (аортальная) створка двустворчатого клапана быстро проталкивается по направлению к полости желудочка. Это движение клапана является причиной возникновения звука, который выслушивается сразу же после II тона, т.е. после закрытия полулунных клапанов. Этот звук называется треском открытия (по-английски *opening snap*); он характерен для стеноза левого венозного устья.

Степень стеноза можно ориентировочно определить на основании клинических симптомов болезни, дополненных фонокардиографическими данными, электрокардиограммами и рентгеновской картиной. Точное измерение поверхности левого венозного устья возможно только при наличии данных, которые можно получить при зондировании сердца (рис. 160). С 1951 года R. Gorlin и S. G. Gorlin рекомендуют для этих целей пользоваться нижеследующей формулой:

$$\text{поверхность левого венозного устья (в см}^2\text{)} = \frac{\text{ток крови через левое венозное устье мл/сек}}{31 \cdot \sqrt{\frac{\text{давление в левом предсердии} - \text{диастолическое давление левого желудочка (ммHg)}}{2}}}$$

Давление в левом предсердии и в левом желудочке можно измерить во время зондирования левого сердца. Если имеются данные, полученные при зондировании только правого сердца, то принимается, что давление в левом предсердии равно давлению в легочных капиллярах, а диастолическое давление в левом желудочке обозначается условной величиной 5 мм Hg. Вычислить ток крови, который проходит через левое венозное устье можно при помощи нижеследующей формулы:

$$\text{ток крови через левое венозное устье (мл/сек)} = \frac{\text{минутный объем сердца (мл/мин)}}{\text{период диастолического заполнения левого желудочка (сек/мин)}}$$

Период наполнения левого желудочка можно получить из кривой арте-

риального давления, полученной после инъекции бедренной или плечевой артерии.

Диагностика. Общие симптомы. Больные чаще всего жалуются на одышку при физической нагрузке. Часто отмечаются кровохарканья, отек легких, воспаление суставов, эмболии.

Физикальное исследование. Под левой реберной дугой ощущаются слабые удары верхушки сердца. Иногда прослушивается в предсердной области кошачье мурлыканье. При аускультации прослушивается усиленный I тон, предсистолический или систолический шум, треск раскрытия двустворчатого клапана.

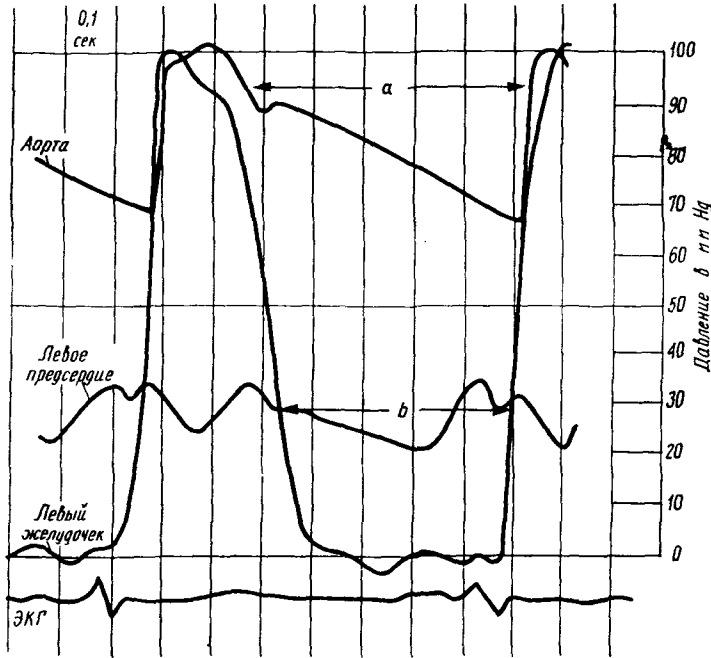


Рис. 160. Стеноз левого венозного устья. Давление в аорте, левом желудочке и левом предсердии нанесено на один график. Виден диастолический градиент между предсердием и желудочком: *a* — период заполнения левого желудочка, измеряемый на артериальной кривой, *b* — период заполнения левого желудочка, измеряемый путем сравнения давлений в предсердии и в желудочке (Gordon)

Рентгеновское исследование. Видны не особенно увеличенные контуры сердца, незначительная гиперемия легочных полей. Это состояние соответствует сужению I степени.

При стенозе II степени гиперемия легких выражена более рельефно и расширенными оказываются ствол, главные ветки и мелкие ветви легочной артерии. В результате выпячивания дуги легочной артерии и увеличения левого диска левая граница сердца сглажена. Сердце увеличено в результате незначительной гипертрофии левого предсердия и прежде всего в результате расширения и гипертрофии правого желудочка и правого предсердия.

При стенозе III степени сердце становится большим, правый желудочек и правое предсердие резко увеличены. Дуга легочной артерии выпячивается. Главные стволы легочной артерии очень широкие, их рентгеновские тени на участке гилюсов внезапно обрываются. Это так называемая „ампутация си-

нусов". Она является симптомом постоянной и усиленной гипертензии в легочной артерии, зависящей от значительного легочного сопротивления. В этот период видны также линии Kerley, которые соответствуют расширенным лимфатическим сосудам.

Электрокардиографическое исследование. Устанавливается гипертрофия правого желудочка и левого предсердия (так наз. митральный P).

Зондирование сердца производится редко, только в диагностически трудных случаях, когда имеются сопутствующие другие пороки, как например, недостаточность двустворчатого или трехстворчатого клапана. Характерным признаком митрального стеноза является высокое диастолическое давление в левом предсердии, более высокое, чем диастолическое давление в левом желудочке. Эти данные получают при зондировании сердца или при измерении их во время операции.

Ангиокардиография при этом пороке не применяется.

Прогноз и лечение. От начала острого ревматического заболевания до появления симптомов стеноза обычно проходит около 20 лет, хотя иногда этот период бывает более коротким. В среднем, спустя 7 лет от появления клинических симптомов, больные становятся инвалидами. В течение дальнейших 3 лет большинство больных умирает. Немногие больные с этим пороком достигают 50-летнего возраста, а большинство из них погибает в возрасте 40 лет.

При хирургическом вмешательстве разделяются слипшиеся створки. Эта операция производится при помощи пальца или дилатора, который вводится через ушко в левое предсердие. Результаты операции очень хорошие. Операционная летальность составляет около 4—5%. В 70—80% случаев получается прочное и стабильное улучшение, больной возвращается к работе; иногда полностью исчезает одышка и больной полностью выздоравливает. При очень большом разрушении клапанов может быть показана операция их удаления и замена искусственными клапанами.

Недостаточность двустворчатого клапана

Обычно недостаточность двустворчатого клапана (рис. 161) возникает на фоне тяжелого эндокардита ревматического происхождения. Наиболее частыми анатомическими причинами недостаточности являются разрушение и уменьшение площади створок клапанов, которые в результате этих изменений не могут во время систолы соприкасаться, а также сокращение, уплотнение и сращение со створками сухожильных нитей и сосочковых мышц. Очень редко первичной причиной недостаточности является расширение кольца двустворчатого клапана. Значительное увеличение левого желудочка и левого предсердия, которые, как правило, наблюдаются при этом пороке, вызывают вторичное расширение фиброзного кольца, усиливая таким образом состояние недостаточности. При чистой недостаточности редко встречается обызвествление клапанного аппарата. В тех случаях, где оно имеется, обычно отмечается определенная степень сужения венозного устья. Чистая недостаточность двустворчатого клапана встречается в три раза реже, чем чистый стеноз. Имеется целый ряд сложных пороков (стеноз + недостаточность)

Гемодинамические расстройства. Во время систолы часть крови из левого желудочка возвращается в левое предсердие, увеличивая общее количество крови в нем и поднимая давление в этой части сердца. Во время диастолы кровь из предсердия в результате увеличенного давления быстро попадает в левый желудочек. В связи с тем, что отсутствует стеноз левого венозного устья, желудочек быстро и беспрепятственно заполняется кровью, од-

нако, в большем количестве, чем в физиологических условиях. В итоге желудочек расширяется, объем сердца увеличивается, и благодаря этому соответственно увеличивается работа сердечной мышцы. Последняя гипертрофируется. Увеличенный объем и сброс левого желудочка делятся на две части: первая — это нормальный сброс в аорту, вторая — это обратная волна. В недалеком зашедших случаях минутный объем (сброс) сердца почти равен нормальному, в тяжелых случаях он уменьшен. Давление в левом предсердии во время систолы сердца очень высокое, во время диастолы оно снижается до уровня давления, которое имеется в желудочке. В связи с этим среднее давление в левом предсердии и в легочной артерии обычно будет более низким, чем в соответствующих случаях стеноза двустворчатого клапана. Поэтому при этом пороке очень редко наблюдается кровохарканье и отек легких.

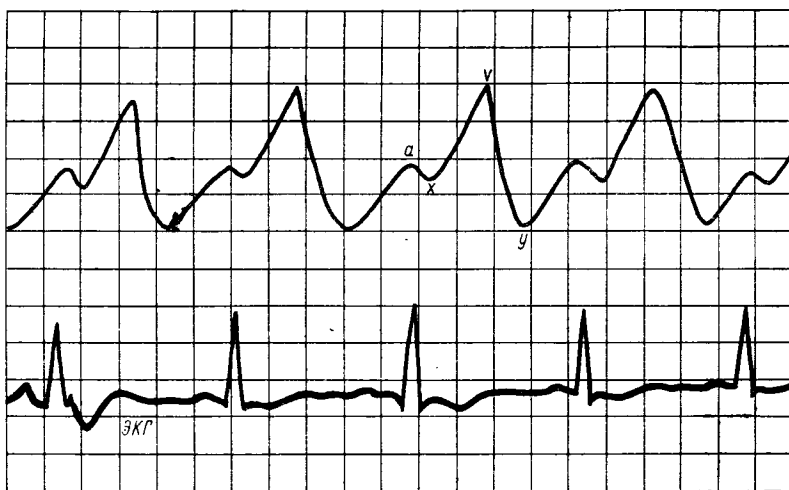


Рис. 161. Недостаточность двустворчатого клапана. Полулунная кривая получена во время зондирования левого предсердия. Подъем во время систолы желудочка. Быстрое снижение у, характерное для недостаточности двустворчатого клапана

Расстройства функциональных способностей зависят от пассивной гиперемии легких, которая неминуемо увеличивается при недостаточности левого желудочка.

Симптомы застойной недостаточности кровообращения возникают на совершенно другом фоне, чем при стенозе левого венозного устья, при котором высокое легочное сопротивление приводит к недостаточности правого желудочка. При этом пороке отек возникает в результате недостаточного тока крови через почки, что связано с уменьшенным минутным объемом. Увеличенное венозное давление зависит от задержки воды в организме, а частично от затрудненного заполнения правого желудочка. Последнее явление связано с тем, что во время каждой диастолы огромное количество быстро поступающей из левого предсердия в левый желудочек крови перемещает вправо межжелудочковую перегородку. Отмечается приподнимающийся толчок верхушки сердца и перемещение его влево. Обратная волна, переходящая во время систолы сердца через двустворчатый клапан, вызывает систолический шум, который обычно является длинным и продолжается в течение всей систолической фазы. I тон мягкий, нормальный, не звучный, как это

отмечается при стенозе. Нет предсистолического шума. Оба эти явления зависят от высокого давления в левом предсердии в конечной фазе диастолы сердца. При недостаточности, давление в левом предсердии снижается в начале диастолы.

Диагностика. Общие симптомы. В анамнезе перенесенное ревматическое заболевание; одышка, больной легко устает.

Физикальное исследование. Приподнимающийся верхушечный толчок; верхушка перемещена влево, систолический шум на верхушке, приглушенный или нормальный I тон.

Рентгеновское исследование. Большое сердце, увеличение левого предсердия и левого желудочка, умеренный застой в легких.

Электрокардиографическое исследование. Отмечается гипертрофия и преобладание левого желудочка. Гораздо реже, чем при стенозах левого устья, встречаются мерцание предсердий и эмболии.

Зондирование сердца применяется редко и только при чистой форме недостаточности. Может применяться с диагностическими целями или при наличии других пороков, главным образом с целью дифференциации стеноза или при недостаточности митрального клапана.

Ангиокардиография. Применяется редко. При инъекции контрастного вещества в левый желудочек можно увидеть возвратную волну в левое предсердие.

Прогноз и лечение. Бессимптомный период (от появления симптомов острого суставного ревматизма до отчетливых признаков пороков сердца) продолжается дольше, чем при митральном стенозе. От момента появления отчетливых клинических симптомов до полной инвалидности проходит обычно около 5 лет. Средняя продолжительность жизни составляет, как и при стенозе левого венозного устья, около 40 лет.

Хирургическое лечение далеко еще не совершенно. Необходимо применять экстракорпоральное кровообращение. Хирургическая летальность остается еще очень высокой. Чаще всего применяется удаление клапанов и замена их искусственным клапаном.

СТЕНОЗ ПОЛУЛУННЫХ КЛАПАНОВ АОРТЫ

После перенесенного ревматического воспаления полулунных клапанов происходит рубцевание с образованием твердой фиброзной ткани. Почти всегда на участке рубцевания откладываются соли извести. Створки клапанов уплотняются, деформируются. Края створок и комиссур срастаются между собой. Весь клапан часто настолько деформируется, что с трудом можно отличить границы между отдельными створками. При этом пороке деструктивный процесс происходит во всем клапане. Этим отличается этот порок от стеноза двустворчатого клапана, при котором фибринизация и обызвествления затрагивают только края клапана, а остальная его часть остается без изменений.

При врожденном стенозе полулунных клапанов аорты в течение длительного отрезка времени не отмечается обызвествлений и рубцовых изменений. Кажется, что у взрослых больных с врожденным стенозом клапанов аорты в определенный момент происходит на участке стеноза отложение солей извести. При одновременном послеревматическом стенозе митрального и аортального клапанов последние оказываются менее обызвествленными и деформированными, чем при изолированном пороке.

Стеноз аортальных клапанов (ревматического происхождения) составляет около 25% всех ревматических пороков сердца. Мужчины в 2 раза чаще болеют, чем женщины.

Гемодинамические расстройства. Клинические расстройства появляются тогда, когда артериальное устье уменьшается до $\frac{1}{4}$ своей нормальной поверхности. Давление в левом желудочке заметно увеличивается; желудочек резко гипертрофируется и только незначительно расширяется.

Систолический градиент между левым желудочком и аортой может быть очень небольшим или подниматься до 150 мм Hg и даже выше. Это зависит от степени стеноза. Освобождение левого желудочка затягивается, и поэтому на кривых давления периферической артерии отмечается медленное увеличение восходящей части. Давление в периферических артериях обычно ниже нормального. Пульс малый, твердый, вялый.

Минутный объем сердца уменьшен. Среднее давление в аорте низкое, и поэтому ток крови через венечные артерии не обеспечивает потребности мышцы левого желудочка. Во время усиленной работы, например, при физической нагрузке, увеличивается анемия этой мышцы. Ток крови, проходящий через стенотический участок, вызывает образование жесткого систолического шума, который лучше всего выслушивается у основания сердца и в II правом межреберьи у грудины. Этот шум может выслушиваться на шейных артериях. У основания сердца кошацье мурлыканье. Иногда систолический шум лучше всего прослушивается на верхушке сердца.

Составная аортальная часть II тона в большинстве случаев запаздывает, в меньшем количестве случаев вовсе отсутствует. Дифференциация запаздывания аортальной части II тона возможна благодаря тому, что раздвоение II тона увеличивается при выдохе, а не при вдохе, как это имеет место при запаздывании легочной составной части II тона.

Начальная часть восходящей аорты подвергается постстенотической дилатации.

Диагностика. Общие симптомы. Наиболее частым симптомом является одышка при нагрузке. Потеря сознания встречается в 10—20% случаев, боли венечного происхождения — в 20—35% случаев.

Физикальное исследование. Малый замедленный пульс, низкое давление, малая амплитуда между систолическим и диастолическим давлениями — наиболее важные симптомы со стороны сосудов. При аускультации выслушивается систолический шум над аортой или у основания сердца, лучше всего он прослушивается на верхушке. Кошацье мурлыканье чаще всего у основания сердца. Верхушечный толчок перемещен книзу и в левую сторону. Толчок спокойный, слегка приподнимающийся.

Рентгеновское исследование. Увеличение левого желудочка. Контуры его четкие. Нижняя часть восходящей аорты выпячивается. Видны обызвествления на полулунном клапане аорты.

Электрокардиографическое исследование. Симптомы гипертрофии и перегрузки левого желудочка.

Зондирование левого сердца. Устанавливается наличие градиента между левым желудочком и аортой.

Прогноз и лечение. Больные, у которых наблюдается потеря сознания (15%) и венечные боли (35%), живут не дольше 3—4 лет от начала появления этих симптомов. Около 20% этих больных погибают внезапно без каких-либо предвестников, смерть наступает в результате мерцания предсердий и паралича сердечной деятельности. У примерно 10% больных рано или поздно развивается бактериальный эндокардит. В общем, средняя продолжительность жизни составляет 55—65 лет. Обычно женщины умирают на 10 лет раньше мужчин. Хирургическое вмешательство сводилось к комиссуротомии путем введения расширителя со стороны левого желудочка.

За последние годы операция производится путем раскрытия аорты. Это

вмешательство должно происходить в обстановке искусственного кровообращения глубокой гипотермии. Полученные результаты неудовлетворительные (серьезное повреждение клапанов, которые нельзя под контролем зрения реконструировать). Наилучшие результаты получаются путем удаления клапанов и замены их искусственными.

НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПОЛУЛУННЫХ КЛАПАНОВ АОРТЫ

Ревматизм является основным этиологическим фактором этого порока, около 20% случаев развивается в результате сифилитической инфекции. Небольшая часть случаев недостаточности является следствием врожденных расстройств клапана или начальной части аорты. При излечении ревматических воспалительно измененных аортальных клапанов последние уплотняются, деформируются и сокращаются. Создается недостаточность, которая может быть связана частично со стенозом, если отдельные створки срослись между собой в местах, где обычно они соприкасаются. Мужчины в два раза чаще страдают этим пороком, чем женщины.

Гемодинамические расстройства. Во время диастолы кровь поступает не только с левого предсердия но и одновременно с аорты через неплотные полулунные клапаны. Излишняя кровь растягивает мышцу левого желудочка.

Во время систолы большое количество крови, выброшенное через еще правильно функционирующее сердце, вызывает увеличение давления в артериях. Кривая пульса быстро поднимается кверху и становится более высокой, чем нормально. В результате низкого периферического сосудистого сопротивления при недостаточности аортального клапана давление в артериях резко снижается еще во время систолы сердца. Резкий подъем и падение кровяного давления в артериях вызывает характерные изменения пульса. Диастолическое давление низкое, частично в результате низкого периферического сопротивления и частично в результате обратного просачивания крови в левый желудочек. Отмечается большая разница между систолическим и диастолическим давлениями. Благодаря отсутствию препятствия между левым желудочком и аортой нет систолического градиента давлений. Обратная волна крови, проходящая во время диастолы через полулунные клапаны, вызывает диастолический шум, который лучше всего прослушивается в так называемом пункте Erb (в нижней части грудины, у ее левого края). Иногда он хорошо слышен на верхушке сердца.

Обычно функциональная способность сердца сохраняется довольно долго. Венечные боли появляются редко (5%) и то только при большой недостаточности. Верхушечный толчок перемещен книзу и влево и обычно имеет резкий и приподнимающийся характер.

Пульсацию капилляров, которая зависит от очень низкого периферического сопротивления, можно обнаружить на слегка прижатой подушечке пальца или на губе. Кроме левого желудочка, увеличивается восходящая часть и дуга аорты.

Диагностика. Общие симптомы. Больные часто ощущают сердцебиение и „пульсацию“. Симптомы недостаточности появляются довольно поздно, они зависят или от застоя в легких (отек легких, ортопноэ) или от правожелудочковой недостаточности, которая может иногда проявиться без предшествующей левожелудочковой.

Физикальное исследование. Характерным является быстро приподнимающийся пульс, который исчезает под давлением пальца. Резкие верхушечные толчки сердца. Диастолический шум над аортой. Большая амплитуда

между диастолическим и систолическим давлениями. Пульсация капиллярных сосудов.

Рентгеновское исследование. Увеличение левого желудочка и аорты.

Электрокардиографическое исследование. Увеличение и преобладание левого желудочка.

Ангиокардиография. При введении в восходящую часть аорты контрастного вещества видно во время диастолы сердца обратное заполнение левого желудочка со стороны аорты.

Прогноз и лечение. Больные с этим пороком обычно живут около 20—30 лет. Порок возникает и развивается во время острого ревматического заболевания. Смерть наступает вскоре после проявления симптомов недостаточности. Сначала обычно появляются симптомы левожелудочковой, а затем правожелудочковой недостаточности. Паллиативное хирургическое лечение до недавнего времени сводилось к введению в аорту такого искусственного клапана, который позволял течь крови только по направлению к периферии (Hufnagel). Результаты этих операций оказались не совсем благоприятными.

В настоящее время проводятся операции на открытом сердце. Они проводятся в условиях экстракорпорального кровообращения при глубокой гипотермии. И здесь улучшение результатов операции можно надеяться получить только применяя хорошие искусственные клапаны.

Литература

1. *Bailey C. P.*: Surgery of the Heart, Lea & Febiger, Philadelphia, 1955. — 2. *Gordon B. L.* (ред.), Clinical Cardiopulmonary Physiology (Sponsored by the American College of Chest Physicians) Grune & Stratton, New York, London, 1957. — 3. *Grollman A.*: Clinical Physiology. The Functional Pathology of Disease. Mc Graw Hill Book Company Inc. New York, Toronto, London, 1957. — 4. *Harley H. R. S.*: Modern Trends in Cardiac Surgery. Butterworths. London, Toronto, Sydney, Wellington, Durban, 1960. — 5. *Keith J. D., Rowe R. D., Vlad P.*: Heart Disease in Infancy and Childhood The Macmillan Company, New York, 1958. — 6. *Manteuffel-Szoegge L.*: Wybrane zagadnienia z chirurgii klatki piersiowej. PZWL, 1961. — 7. *Wood P.*: Diseases of the Heart and Circulation. Second edition Eyre & Spottiswoode. London, 1956. — 8. *Taussig H. B.*: Congenital Malformations of the Heart. The Commonwealth Fund, New York, 1947.

16

Патофизиология периферической кровеносной системы

АНАТОМИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДОВ

Периферическая кровеносная система состоит из аорты, крупных и малых артерий, артериол, капилляров, небольших и крупных вен, а также нижней полой вены.

К этой же системе следует отнести не всегда функционирующие артериально-венозные анастомозы и так наз. „мегаартериолы“. Отдельные части периферической сосудистой системы отличаются особой гистологической структурой.

Артерии. Стенка каждой артерии состоит из: 1) внутренней оболочки (*tunica intima seu interna*), элементы которой расположены продольно; 2) срединной оболочки (*tunica media*), в которой все или почти все элементы расположены циркулярно; 3) наружной оболочки (*tunica adventitia seu externa*), элементы которой расположены продольно и переплетаются с соединительной тканью, окружающей сосуда.

Внутренняя оболочка с обеих сторон отделена эластическими оболочками: 1) внутренней (*membrana elastica interna*), которая отделяет ее от наружной и 2) срединной (*membrana elastica externa*), которая отделяет ее от наружной. На поперечных срезах видны характерные складки внутренней эластической оболочки и реже такие же складки наружной эластической оболочки (появляются в результате агонального спазма мышц внутренней оболочки). Артерии отличаются между собой не только размерами, но и гистологической структурой (19). Срединная оболочка больших сосудов (аорта, безыменная артерия) (*a. aortica*), подключичная (*a. subclavia*), начальный отрезок общей сонной артерии (*a. carotis communis*) и легочной (*a. pulmonalis*) содержат исключительно или почти исключительно эластические элементы, и поэтому они называются артериями эластического типа в отличие от остальных небольших артерий, в срединной оболочке которых находятся преимущественно циркулярные мышечные волокна; это сосуды мышечного типа.

Аорта и большие артерии являются сосудами эластического типа; по сравнению с другими артериями они имеют наиболее тонкую стенку (по отношению к просвету сосуда). Толщина стенки аорты взрослого человека равна около 120 микронам. Срединная оболочка состоит преимущественно из эластической ткани; которая в аорте взрослого человека состоит из 50—60

прозрачных пластинок толщиной в 2,5 микрона. Между эластическими волокнами на расстоянии 6—18 микронов проходят упругие волокна, которые соединяют между собой соседние оболочки. Пространства между оболочками заполнены соединительной тканью, коллагеновыми упругими волокнами, а также гладкими мышцами. Все эти элементы беспорядочно разбросаны между пластинками, однако все они имеют циркулярное направление. Мышечные клетки связаны с эластическими волокнами при помощи коллагеновых волокон. В артериях эластического типа нет отчетливых границ между внутренней и срединной оболочками, так как вся внутренняя оболочка построена из таких же или почти таких же эластических полосок, как и внутренняя эластическая оболочка артерий мышечного типа.

Наружная оболочка больших сосудов относительно тонка, и ее нельзя полностью отделить от окружающей соединительной ткани. Можно предполагать, что благодаря значительному количеству эластических элементов, которые имеются в больших сосудах, находящихся вблизи сердца, только часть сбрасываемой энергии, возникающей во время систолы сердца, расходуется на передвижку крови к периферии. Возможно, что оставшаяся часть энергии расходуется на растягивание эластических волокон. Стало быть, эти эластические волокна являются потенциальным резервуаром запаса энергии, которая во время диастолы превращается в кинетическую энергию, проталкивающую кровь.

Небольшие и средние артерии мышечного типа имеют хорошо развитую внутреннюю оболочку, которая отчетливо отделяется от внутренней эластической оболочки. Срединная оболочка состоит почти исключительно из мышечных гладких волокон, между которыми могут находиться ретикулиновые волокна, которые соединяются с внутренней (или наружной) эластической оболочкой. В артериях этого типа наружная оболочка является наиболее толстой частью сосуда и состоит из продольно расположенных коллагеновых и эластических волокон, которые переходят в окружающую соединительную ткань. Такого рода связь небольших и средних артерий с окружающими тканями способствует тому, что эти сосуды могут перемещаться на участке окружающей их соединительной ткани, а размеры просвета могут меняться. Окружающая соединительная ткань защищает артерии от внезапного сокращения, когда они подвергаются опасности разрыва или перерезки. Изменения размеров просвета небольших сосудов регулируются симпатической нервной системой, веточки которой кончаются и переплетаются в гладких мышцах. В связи с изложенным, сосуды находятся в постоянном напряжении. Это напряжение в определенных условиях может подвергаться различным колебаниям и изменениям.

Небольшие артериолы. Длина их в среднем равна 1 см, ширина — 50 микронам. Их внутренняя оболочка состоит только из эпителия и интимы. В срединном слое находятся гладкие мышечные волокна, длина которых равна 15—20 микронам. Толщина наружной оболочки такая же, как срединной. Она состоит из ткани, в которой проходят в продольном направлении коллагеновые и эластические волокна, а также в небольшом количестве фибробласты. В стенке артериолы отсутствует наружная эластическая оболочка.

По мере того как артериолы переходят в капилляры, внутренняя эластическая оболочка истончается и исчезает в артериях, просвет которых меньше 60 микронов. Исчезают и клетки гладких мышц, которых нет в капиллярах. При переходе артериолы в капилляр, наружная оболочка теряет эластические волокна; вместо последних появляются ретикулиновые волокна и околососудистые клетки соединительной ткани. Не всегда можно разграничить артерии

эластического и мышечного типа. В равной мере не всегда структура артерии связана с величиной последней. Так, например, структура довольно узких большеберцовых артерий (*aa. tibiales*) и подколенной артерии (*a. poplitea*) схожа со структурой крупных артерий. Другие артерии, как например, структура крупной внутренней подвздошной артерии (*a. iliaca interna*) схожа со структурой средних артерий. Переходную структуру имеют наружная сонная артерия (*a. carotis externa*), подмышечная артерия (*a. axillaris*) и общая подвздошная артерия (*a. iliaca communis*). Эластическая структура этих артерий переходит в чревную артерию мышечного типа, берущую начало непосредственно от брюшной аорты. В тех местах, где артерия эластического или смешанного типа резко переходит в артерию мышечного типа, имеются короткие участки артерии гибридного типа, т.е. такие, в которых на этих отрезках срединной оболочки имеются одновременно эластическая оболочка и мышечный слой.

В артериях нижних конечностей мышечная оболочка развита гораздо сильнее, чем в артериях верхних конечностей. Артерии черепа, которые не соприкасаются с наружным миром, часто имеют тонкие стенки и хорошо развитую внутреннюю эластическую оболочку, причем в срединной оболочке почти не содержатся эластические волокна.

Капилляры состоят из одного слоя эндотелиальных клеток, схожих с фибробластами. Эти клетки тесно соприкасаются друг с другом, границы между отдельными клетками можно увидеть только при помощи специальной окраски — ляписом (13). Чаще всего, часть капилляров остаются пустыми, они заполняются кровью только тогда, когда начинает работать орган, в котором находятся эти сосуды. Эндотелиальные клетки тесно соприкасаются, и между ними нет ранее описываемых отверстий (*stomata*), которые при дальнейших исследованиях оказались артефактами. В настоящее время известно, что обмен жидкостей, кристаллоидов, коллоидов, а даже миграция лейкоцитов и других морфологических элементов осуществляется через протоплазму эндотелиальных клеток (2, 19). В организме капилляры составляют как бы единую большую сеть, которая проходит через соединительнотканную систему. Эта сеть окружена тонким слоем ретикулярных и коллагеновых волокон, постоянными клетками соединительной ткани и местами разбросанными нервными клетками. Отмечено, что у лягушек в капиллярах запирающей перепонки глаз (*membrana nictitans*) находятся так наз. клетки Rouget, которые в течение многих лет рассматривались как клетки гладкой мускулатуры. Предполагалось, что эти клетки имеются и у людей и что они активно сокращают капилляры, вызывая сосудистые реакции. В настоящее время известно, что эти клетки активно не сокращают капилляры и не являются клетками гладкой мускулатуры (4, 19). Капилляры постепенно переходят в более крупные сосуды. Стенка последних снаружки эндотелия утолщается.

В сосудистой системе эндотелий составляет единый и непрерывный тяж, начинающийся от сердца и пройдя все сосуды, возвращается обратно к нему. Только в аорте эндотелий является немного более тонким, подчас его трудно обнаружить на гистологических препаратах; в его остоле содержится значительно меньше соединительной ткани.

Вены. Вены содержат больше крови, чем одноименные артерии; они шире и увеличиваются по мере того, как капилляры отдаляются от сердца. Венозная стенка тоньше, чем артериальная, содержит значительно меньше эластических волокон. В связи с этим на гистологических препаратах вены почти всегда оказываются спавшимися и в них нельзя различать, как в артериях, три последовательные слоя. Наиболее трудно отличить внутреннюю оболочку.

Различаются малые, средние и крупные вены. Структура этих вен неоднородная.

Малые вены. Наиболее тонкие вены являются немного более длинными, чем венозные капилляры, ширина их 20 микрон. Они возникают в результате соединения ряда капилляров. Стенка этих вен состоит из эндотелия, коллагеновых волокон и фибробластов. Первые отдельные клетки гладкой мускулатуры появляются в венах, диаметр которых равен 45 микронам (19). Однородный мышечный слой появляется только в венах с диаметром 200 микрон. Иногда малые вены создают сплетения (*plexus*), в которых содержится очень много крови.

Средние вены (ширина 2—9 мм). К этим венам относят подкожные вены и глубокие вены конечностей до плечевой вены (*v. brachialis*), подколенные вены (*v. poplitea*), вены внутренностей и черепа до основных стволов. Все эти вены имеют настолько слабо выраженную интиму, что при осмотре препаратов создается впечатление, что эндотелий и интима составляют одно целое. В средних венах мышечные волокна расположены циркулярно, однако количество их значительно меньше, чем в артериях. Наиболее толстой частью вены является наружная оболочка. Последняя состоит из соединительной ткани, которая переплетается с толстыми эластическими коллагеновыми волокнами. В ней же находятся продольно идущие клетки гладкой мускулатуры.

Крупные вены — нижняя полая вена, воротная вена, главная селезеночная вена, мезентериальная верхняя, наружная бедренная, почечная и непарная (*v. cava inferior*, *v. portae*, *v. lienalis*, *v. mesenterica superior*, *v. iliaca externa*, *v. renalis*, *v. azygus*). Интима этих вен более рельефна, чем средних вен, толщина их доходит до 45—70 микрон. Она тонкая. Очень толстой является наружная оболочка, из которой главным образом состоит стенка крупных сосудов. Она состоит из толстых эластических волокон, больших, продольно идущих коллагеновых волокон и отчетливых, также продольно идущих волокон прямых мышц, которые связаны между собой сеткой эластических волокон. В отдельных отрезках нижней полой вены полностью отсутствует эндотелий, мышечные волокна наружной оболочки прилегают непосредственно к внутренней.

Венозные клапаны. Большинство средних и крупных вен (кроме вен воротной системы) имеют клапаны, которые находятся в местах соединений меньших венозных ответвлений с более крупными. Эти клапаны являются карманоподобными углублениями венозной стенки, направленными в соответствии с током крови. Они являются соединительнотканными перепонками, в них нет мышечных клеток, на поверхности, обращенной к просвету вен, находятся эластические волокна. Непосредственно со стенок вен эндотелий переходит на венозные клапаны.

Сосуды сосудов (*vasa vasorum*) дают кровь к венозной и артериальной стенкам; они начинаются в густой сети мелких артериол и капилляров наружной оболочки. Это небольшие сосуды диаметром около 1 мм. Этим сосудам в венах значительно больше, чем в артериях, они пронизывают всю стенку сосуда и иногда доходят до его просвета (29). В артериях эти сосуды доходят только до эндотелия.

Артериально-венозные анастомозы — каналы Нoyer (14) — непосредственно соединяют артериолы с небольшими венами (последняя в 4—8 раз шире, чем артериола). Поскольку на препаратах эти соединения имеют различную ширину, а иногда они даже закрыты, постольку следует предпочесть, что функция артериально-венозных анастомозов регулируется симпатической нервной системой, которая, закрывая или открывая эти анастомозы, регулирует приток крови и давление в соответствующих участках. Такого

рода соединения, богато оснащенные гладкой мускулатурой, в большом количестве находятся на коже кистей и стоп.

Так наз. „метартериолы“ (рис. 162) — это части артериально-венозных анастомозов, содержат клетки гладкой мускулатуры. От метартериол отходят капилляры, которые кроме артериально-венозных анастомозов соединяются с варикозными узлами. В месте, где капилляры отходят от метартериол, находится так наз. „прекапиллярный сфинктер“, который при сокращении может задержать ток крови через капилляры, создавая таким путем условия для тока крови через артериально-венозные анастомозы (29).

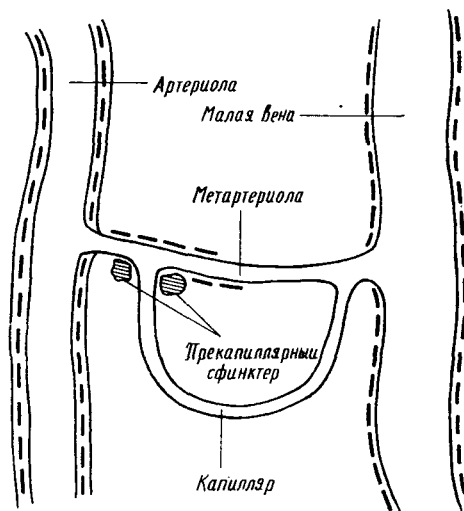


Рис. 162. Капилляры и метартериолы

КРОВООБРАЩЕНИЕ В ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ СОСУДАХ

Периферическая сосудистая система представляет собой закрытую систему протоков, где только на участке капилляров происходит обмен между кровью и тканями. Эта система начинается в сердце от аорты, которая затем постепенно переходит в менее крупные артериальные сосуды, а от капилляров переходит в увеличивающиеся венозные сосуды. Просвет каждого сосуда постепенно уменьшается, в то же время сумма поверхностей просветов всех сосудов этого ряда увеличивается по мере того, как эти сосуды отдаляются от сердца и приближаются к капиллярам; затем в венозной системе эта же сумма поверхностей уменьшается по мере приближения их к сердцу.

Для оценки и соответствующего лечения расстройств периферического кровообращения необходимо иметь хотя бы ориентировочные цифровые показатели, которые приводятся ниже. Они составлены по литературным данным (8, 11, 29, табл. I).

Длина (средняя) отдельных участков сосудистой системы: аорта и нижняя полая вена — 52 см, крупные артерии и вены по 20 см*, артериолы — 1 см,

* Длина 20 см должна соответствовать длине более крупных артериальных и венозных ответвлений (имеющих анатомические названия). Это средняя величина, которой необходимо в дальнейшем руководствоваться.

Таблица I

Некоторые цифровые данные отдельных участков периферической сосудистой системы (8, 11, 29)

	аорта	крупные артерии	артериолы	капилляры	небольшие вены	крупные вены	нижняя полая вена
1. Длина отдельных участков системы в см	52	20	1,0	0,15	1,5	20	52
2. Диаметр в см	1,8	0,5	50 микронов	8 микронов	0,01	0,6	2,1
3. Площадь разреза в см ²	2,4	0,2	0,00002	0,0000005	0,00008	0,28	3,4
4. Число отдельных частей участков	1	125	5000000	4000000000	10000000	300	1
5. Вся площадь отдельных участков в см ²	2,4	25	100	2000	800	84	3,4
6. Теоретический объем крови, находящийся в отдельных участках в мл	125	500	100	300	1200	680	177
7. Быстрота кровообращения в см/сек	35	3,3	0,8	0,04	0,17	1,0	24,4
8. Напряжение стенки, рассчитанное по формуле Лапласа	173369 дин			16 дин			
9. Среднее давление крови в мм Hg	100	100	85	35—15	15	15	5—0

капилляры — 0,15 см, а небольшие вены* и венозные сплетения — по 1,5 см. Диаметр аорты 1,8 см, крупных артерий — 0,5 см, артериол — 50 микронов, капилляров — 8 микронов, небольших вен — 0,01 мм, более крупных вен — 0,6 см и нижней полой вены — 2,1 см (29).

Поверхность разреза отдельных участков сосудистой системы, рассчитанная на основании простых исчислений (PIR^2), составляет в аорте 2,4 см², в артериальных ответвлениях в среднем 0,2 см², в артериолах 0,00002 см² и капиллярах 0,000005 см², в небольших венах 0,00008 см², в более крупных венах 0,28 см², в нижней полой вене 3,4 см².

Число отдельных основных сосудов всего организма приблизительно составляет (29): аорта 1, большие артерии 125, артериолы 5 000 000, капилляры 4,10⁹, небольшие вены 10⁷, вены 300, нижняя полая вена 1. Всю поверхность отдельных участков периферической сосудистой системы можно ориентировочно высчитать, умножив на поверхность их число. Тогда получается, что поверхность аорты равна 2,4 см², поверхность всех больших артерий 25 см², артериол 100 см², капилляров 2000 см², небольших вен 800 см², больших вен 84 см², нижней полой вены 3,4 см².

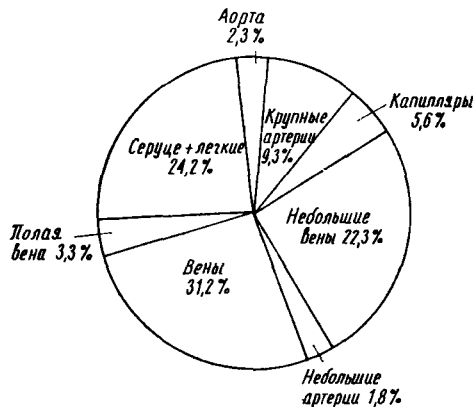


Рис. 163. Распределение крови в периферической сосудистой системе

На основании проводимых дальше исчислений теоретический объем крови, содержащийся в отдельных участках периферической сосудистой системы составляет в аорте 125 мл, в крупных артериях 500 мл, в артериолах 100 мл, в капиллярах 300 мл, в небольших венах 1200 мл, в крупных венах 1680 мл и нижней полой вене 177 мл. Общий объем и размещение крови у среднего здорового человека приблизительно составляют: объем всей крови 5382 мл, из этого количества в легких и сердце находится 1300 мл (24,2%), в периферической сосудистой системе 4082 мл, из этого количества в аорте — 2,3%, в крупных артериях — 9,3%, в артериолах — 1,8%, в капиллярах — 5,6%, в небольших венах — 22,3%, в крупных венах — 31,2% и в нижней полой вене — 3,3% (рис. 163).

Кровообращение в периферических артериях. Ток крови в артериальной системе от полулунных клапанов аорты до капилляров является, по сути дела, движением жидкости в закрытых сосудах, который отличается от гидравлических явлений тем, что:

* Небольшие вены и венозные сплетения являются немного более длинными, чем соответствующие им артериолы и небольшие артерии, так как они имеют извилистый ход.

1. Часть системы содержит мышечные элементы и соответствующую бога- тую симпатическую иннервацию. В связи с этим она может подвергаться расширению или сужению, которые трудно предусмотреть. Степень изменений и продолжительность последних в отдельных частях организма почти не поддаются учету.

2. Нельзя точно рассчитать или оценить действительные показатели тока крови в артериях, поскольку эти цифры будут у каждого человека различны, Поэтому каждый хирург и в особенности тот, который оперирует по поводу заболеваний артерий, должен знать физические законы, управляющие движениями жидкости в закрытых сосудах, законы сосудистых реакций и их физико-химических основ, на которых базируется в капиллярах обмен между кровью и тканями.

ФИЗИЧЕСКИЕ ЗАКОНЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ДВИЖЕНИЕ ЖИДКОСТЕЙ В ЗАКРЫТЫХ СОСУДАХ

Эти законы должны интересовать прежде всего тех хирургов, которые занимаются сосудистыми трансплантациями или восстанавливают нарушенный ток крови. Прежде всего это касается взаимозависимости расхода и притока крови, быстроты тока ее, бокового и фронтального давлений, распределение тока в главном сосуде и заменяющих сосудах (коллатеральное кровообращение), тока крови при частичном сужении сосуда (спокойного и бурного), напряжения стенки артерии, трение, сопротивление.

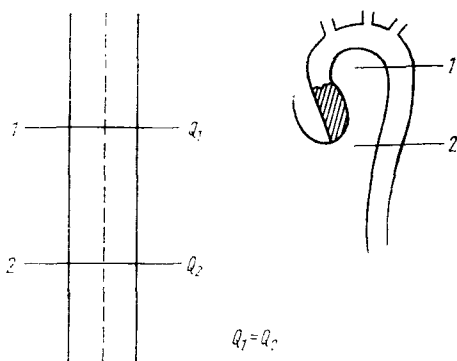


Рис. 164. Количество жидкости Q_1 , проходящей через первый разрез, равно количеству Q_2 , проходящей через разрез такого же диаметра этого же сосуда

Ток крови. Количество крови (Q_1), проходящее в крупных и больших сосудах*, равно количеству (Q_2) ее проходящему через артерию с таким же диаметром, но в другом месте (рис. 164).

$$Q_1 = Q_2 \quad (1)$$

Этот закон можно применить в равной мере к жидкостям, абсолютно лишённым какой-либо вязкости, как и для крови и плазмы. Количество жидкости, проходящее или вытекающее в единицу времени через данную пло-

* Эти данные основываются главным образом на исследованиях, проведенных в Институте экспериментальной хирургии Польской Академии Наук и в I Хирургической клинике. Часть этих исследований опубликована в работе: W. Olszewski „Badania przepływu krwi w tętnicach kończyn dolnych, 1961

падь сечения сосуда, называется обычно расходом (это название касается как течения, так и тока жидкости). Ток крови означает количество ее, проходящее в определенных условиях в сосуде, например, в бедренной артерии, где на периферии кровь переходит в венозную систему.

Течение означает расход жидкости, вытекающей в определенных условиях из открытого конца сосуда, например, при полном разрезе бедренной артерии. Определение тока крови является очень трудной задачей; для этого нужна тончайшая электрометрическая аппаратура; течение можно определить очень легко, собирая жидкость в градуированный сосуд.

У взрослого человека сердце перекачивает около 5 л крови в минуту. То же количество крови в течение одной минуты проходит через отдельные участки артериальной системы и в соответствии с законом $Q_1 = Q_2$. В этом уравнении, принимая во внимание не один сосуд, а все артерии одинаковых размеров, одинакового строения и одинакового расстояния от пунктов, к которым относится Q_1 .

Расход Q зависит от быстроты тока и диаметра сосуда. Этим объясняется, почему в более широком месте артерии ток крови будет более медленным, а в узких местах более быстрым (4).

$$Q = F \cdot V. \quad (2)$$

где

Q — расход
 F — скорость тока
 V — диаметр сосуда

Скорость тока (рис. 165) означает то расстояние, которое проходит жидкость в закрытых сосудах в единицу времени. Это количество обозначается в сантиметрах в секунду. Скорость прямо пропорциональна объему проходя-

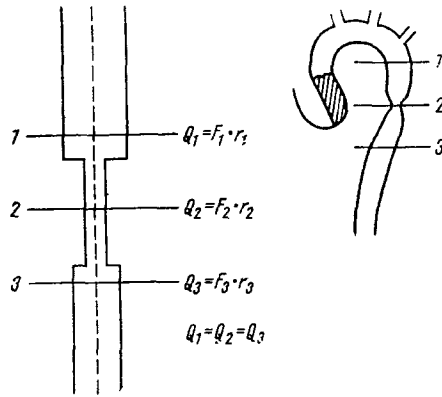


Рис. 165. При уменьшении диаметра скорость жидкости увеличивается, однако количество проходящей жидкости остается без изменений

щей жидкости (расход) и обратно пропорциональна поверхности площади сечения. Это значит, что в суженном месте ток жидкости будет более быстрым, чем вне его, или что при аневризме при таком же количестве крови Q скорость тока будет меньшей. Изложенное характеризуется уравнением

$$V = \frac{Q}{A} \quad (3)$$

а при постоянном Q

$$V = \frac{1}{d^2} \quad (4)$$

где

V — скорость см/сек
 Q — расход мл/сек
 A — площадь сечения в см²
 d — диаметр сосуда в см.

Скорость кровообращения в периферической сосудистой системе характеризуется следующими моментами: при сбросе сердца около 5 л в минуту и площади сечения аорты в 2,4 см², кровь течет из сердца со скоростью 83 мл/сек. В более отдаленных участках периферической сосудистой системы скорость тока крови составляет в аорте 35 см/сек, в более крупных артериях 3,3 см/сек, в артериолах 0,8 см/сек, в капиллярах 0,04 см/сек, в мелких венах 0,17 см/сек, в крупных венах 1 см/сек, а в нижней полой вене 24,4 см/сек. Эти данные

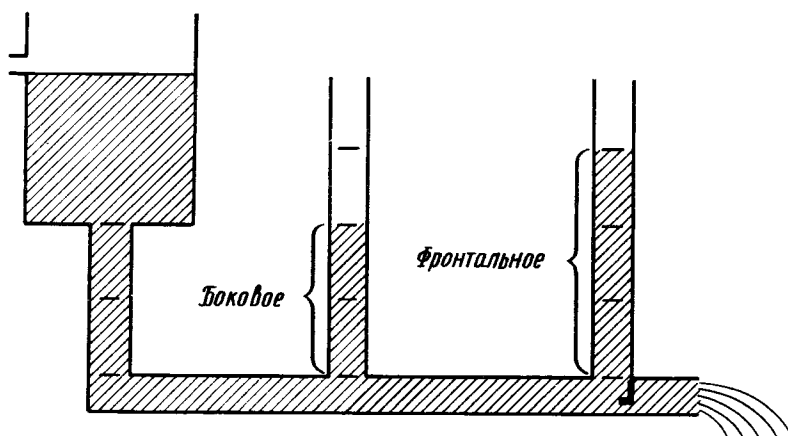


Рис. 166. Давление (P) в мм Hg. Боковое и фронтальное давления

указывают на то, что скорость тока крови постепенно уменьшается вместе с уменьшением площади сечения артерии по направлению от аорты к капиллярам.

Боковое и фронтальное давление. Кровь оказывает давление на боковые стенки сосудов и по направлению самого тока. Это так называемое боковое и фронтальное давление (рис. 166). Оно зависит от скорости течения, вязкости жидкости, длины и диаметра сосуда. Боковое давление в гидравлике создает система трубок Pitot, у человека это отражается в способности к расширению более крупных периферических артерий, в соответствии с систолой сердца. В аорте человека в положении лежа фронтальное давление будет на 0,7 мм Hg больше, чем боковое давление. При нагрузке эта разница составляет 15 мм Hg.

Взаимозависимость бокового и фронтального давлений характеризуется законом Bernouille. Этот закон гласит, что несмотря на имеющееся трение в различных участках сосуда, сумма бокового и фронтального давлений будет постоянной. Это уравнение выражается формулой:

$$P + HDg + \frac{DV^2}{2} = Const \quad (5)$$

где

- P — давление в мм Hg
- H — боковое давление, которое можно получить при соединении основного сосуда с рядом боковых трубок Pitot
- D — плотность жидкости в г/мл
- g — притяжение земли
- V — скорость тока в см/сек.

Это уравнение показывает, что боковое давление меняется обратно пропорционально скорости тока крови. Чем больше проходит жидкости, тем меньше будет боковое давление и тем больше увеличивается фронтальное давление. При более медленном токе увеличивается боковое давление и уменьшается фронтальное давление.

В клинике это положение наблюдается при склеротически суженных артериях, например, бедренной артерии, в которой кровь течет быстрее, а пульсация хуже видна благодаря не только утолщению стенки сосуда, но также в результате уменьшенного бокового давления.

Иллюстрацией закона Верноуиля является также заметный во время операции особый тип пульсации над местом, где имеется препятствие. Ввиду внезапного падения скорости тока крови до 0 или почти до 0, отчетливо снижается фронтальное давление, а боковое заметно увеличивается (рис. 167, 168, 169). Наблюдая артерии, отмечается, что пульсация не везде является во всех направлениях одинаково экспансивной, но отчетливо „приподнимает“ боковые стенки артерии. Опытный хирург на этом основании может даже определить непроходимое место в артерии.

Послойный и бурный ток крови. Ток жидкости в закрытых сосудах зависит от способа, в каком продвигаются по отношению друг к другу частицы этой жидкости. На этом основании различаются два основных типа токов: послойный и бурный. В том и другом случае будет различная потеря давления, расходуемая для преодоления трения (рис. 170, 171).

Обычно послойный ток крови происходит там, где скорость его бывает большой и падение давления на преодоление трения зависит от взаимотрения элементов крови, а не от трения между интимой сосуда и кровью. При послойном токе, который имеет место, например, в бедренной и подколенной артериях, элементы крови двигаются каждый в отдельности, не смешиваясь с соседними, а распределение скорости всей проходящей жидкости принимает параболическую форму. При послойном движении расчет потери давления производится по формуле:

$$hf = \frac{32 MLV}{gd^2} \quad (6)$$

где

- hf — потеря давления
- L — длина сосуда
- M — отношение вязкости к густоте, которое обычно составляет 0,02 см/сек,
- d — диаметр сосуда в см,
- V — скорость тока в см/сек,
- g — притяжение земли.

Бурный ток является неправильным, теряющим как бы послойность, направление его зависит от состояния стенки артерии и ее поверхности. Потеря давления в результате трения при этом рассчитывается по формуле:

$$hf = \frac{f \cdot L \cdot V^2}{d \cdot 2g} \quad (7)$$

где

- hf — потеря давления,
- f — показатель, зависящий от поверхности стенки сосуда,
- L — длина сосуда в см,
- d — диаметр сосуда,
- g — притяжение земли.

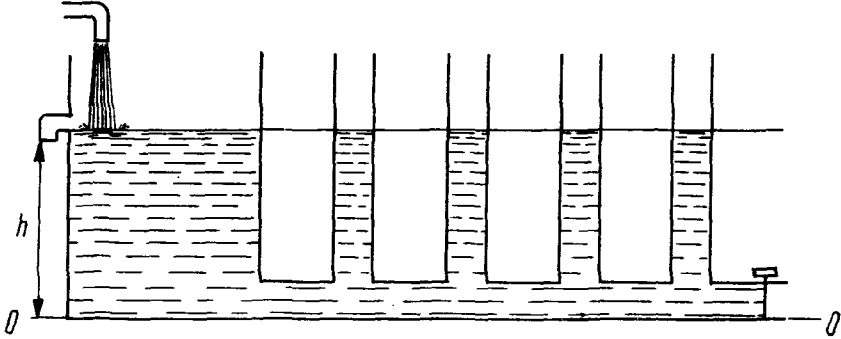


Рис. 167. Система сообщающихся сосудов. Одинаковый уровень жидкости во всех трубках

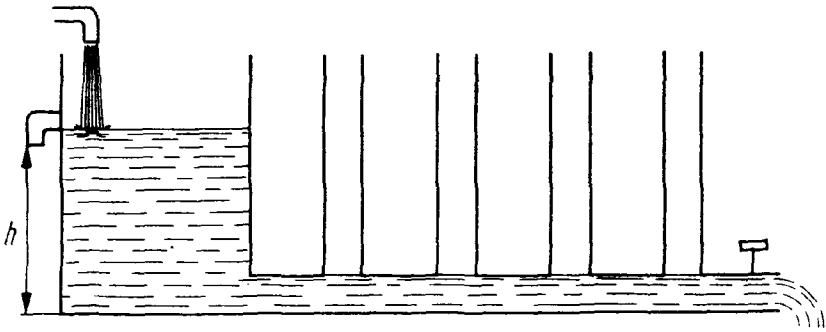


Рис. 168. Такая же система, как на рис. 167 при идеальных условиях максимального истечения жидкости без трения. Вся потенциальная энергия превращается в кинетическую и жидкость не поднимается в перпендикулярных трубках

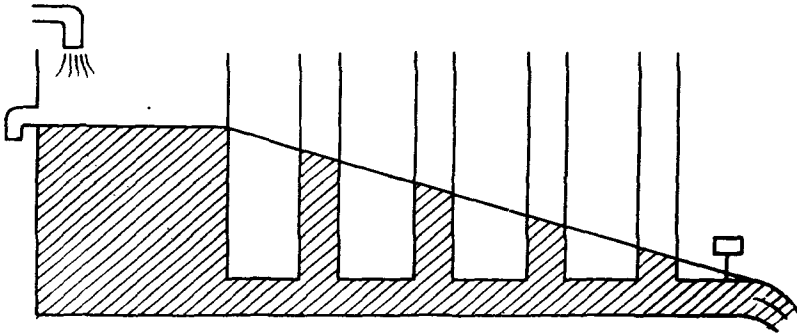


Рис. 169. Эта же система при обычных условиях. Часть потенциальной энергии расходуется на снижение скорости истечения из горизонтальной трубки. Оставшаяся часть энергии проявляется в виде статического давления, выраженного в см высоты жидкости в перпендикулярных трубках (закон Бернулли)

На основании эмпирически высчитанного так называемого показателя Reynolds можно установить характер тока крови (послойный или бурный)

$$Re = \frac{Vd}{x} \quad (8)$$

где

- Re — показатель Reynolds
- V — скорость тока,
- d — диаметр сосуда,
- x — кинетический показатель вязкости.

Зная скорость тока и диаметр сосуда, можно вычислить показатель Reynolds. Если этот показатель будет выше 2000 (в результате ускорения тока, увеличения диаметра сосуда или уменьшения вязкости жидкости), то, несомненно, ток крови будет иметь бурный характер. Только в изогнутых трубках бурный ток возникает при низких показателях Reynolds. У живых людей очень

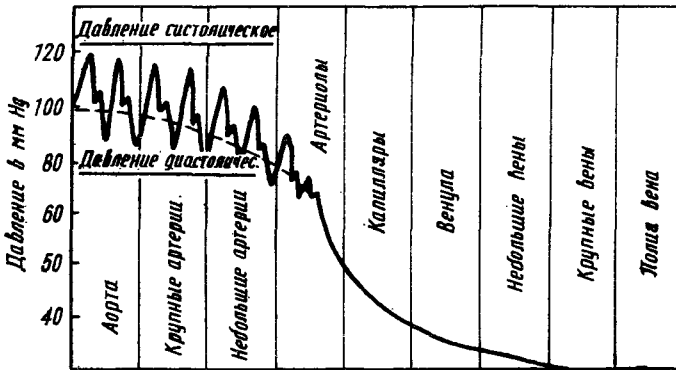


Рис. 170. Положение как на рис. 169, возможно существует в периферической сосудистой системе

трудно высчитать этот показатель, еще труднее найти действительные, а не предполагаемые показатели скорости тока. Из доступных исследований следует, однако, что в восходящей аорте показатель Reynolds составляет 5000—120000, в легочной артерии 5000—10000, а в нижней полой вене — 1980. При больших аневризмах ток будет, вероятно, бурным. В подколенной артерии скорость = 100 см/сек, диаметр сосуда — 0,3, отсюда показатель Reynolds = $100 \times 0,3 / 0,02 = 1500$, ток крови будет иметь послойный характер.

Сопротивление, на которое наталкивается кровь в сосудах, зависит от ряда факторов — вязкости, площади сечения, длины сосуда, разницы давлений, которая отмечается в исследуемом участке между двумя точками проходящей жидкости. Взаимозависимость между давлением и сопротивлением можно выразить следующим уравнением* (9):

$$Q = \frac{P_1 - P_2}{R} \quad (9)$$

где

- Q — расход
- $P_1 - P_2$ — разница давлений между двумя точками жидкости,
- R — сопротивление.

* Зависимость всех факторов (учитывая при этом сопротивление), которые влияют на ток жидкости в сосудах, иллюстрирует уравнение, определяющее законы Poiseuille.

Из этого уравнения следует, что ток жидкости будет тем большим, чем большей окажется разница давлений и чем меньше будет сопротивление. В патофизиологии это означает, что увеличение сброса сердца и расширение сосуда (установка более широкого протеза, значительное расширение сосуда) могут

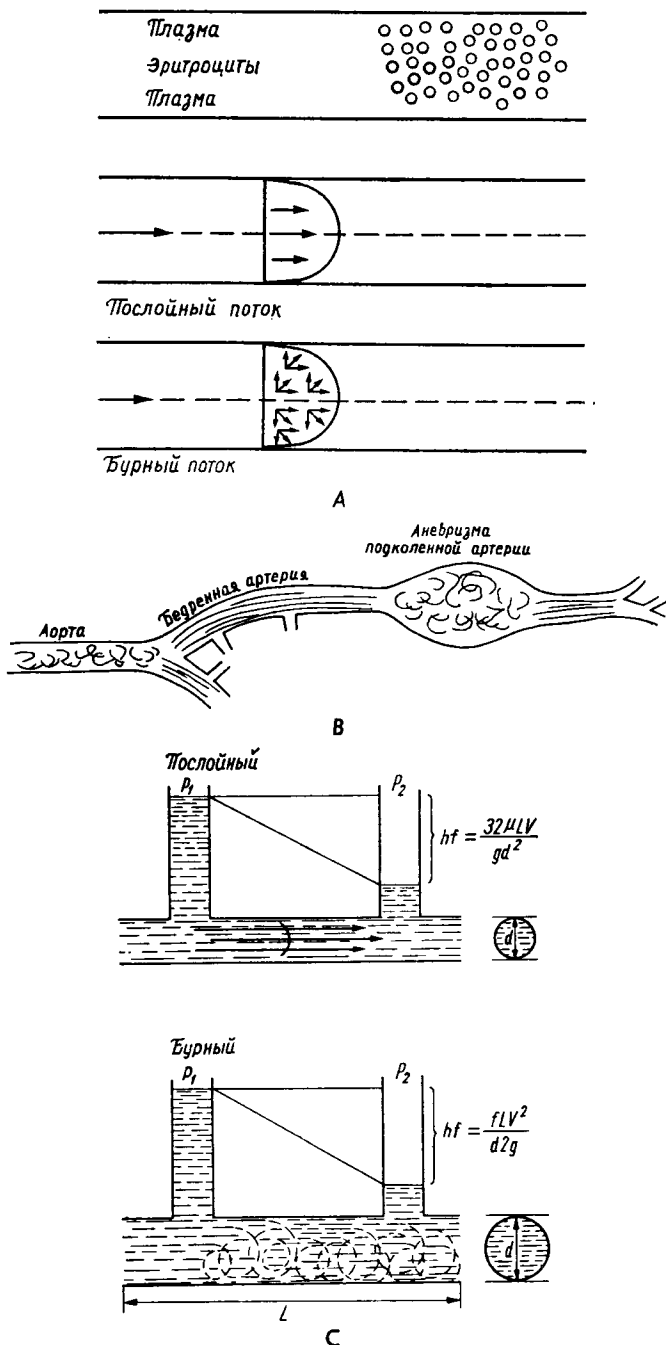


Рис. 171. А, В, С послойный и бурный токи

увеличить ток крови и, наоборот, частичное сужение просвета и падение давления могут уменьшить ток крови. Этим можно также объяснить неоднократно наблюдаемые при частичных сужениях симптомы острой периферической анемии. Последняя создается в результате снижения давления у людей, у которых при нормальном давлении периферическое кровоснабжение является вполне достаточным (например, острая анемия кишечника при тяжелых пороках сердца).

Из вышеприведенного (9) уравнения следует, что

$$P_1 - P_2 = Q \times R \quad (10)$$

Это уравнение означает, что разница давлений является прямо пропорциональной расходу и сопротивлению и что, если сосуд будет сужен при этой

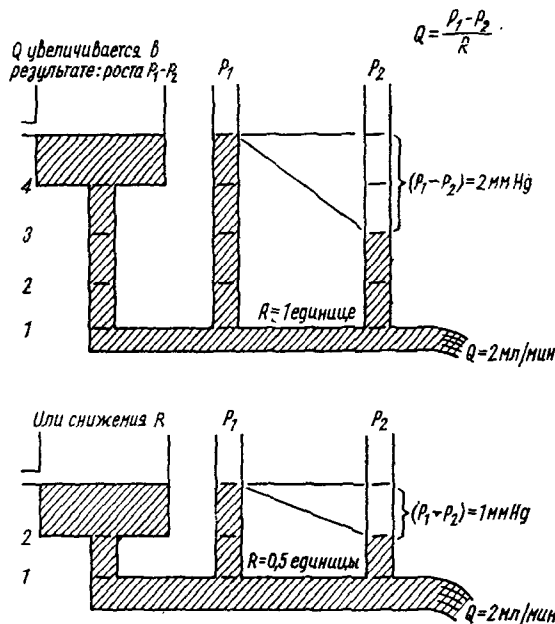


Рис. 172. Зависимость между потоком, давлением и сопротивлением

же разнице давлений ($P_1 - P_2$), то уменьшится расход крови. Показатель сопротивления указывает на сопротивление, на которое наталкивается ток 1 мл жидкости в минуту при разнице давлений, составляющей 1 мм Нг. Расчет сопротивления устанавливается между двумя точками протекающей жидкости (рис. 172).

Сопротивление в артериях является:

- 1) прямо пропорциональным вязкости и длине сосуда,
- 2) обратно пропорциональным квадрату площади разреза.

Вязкость определяется по сравнению с вязкостью воды (табл. II).

Вязкость крови зависит, главным образом, от числа эритроцитов, в меньшей степени от содержания белка в плазме. Закон Poiseuille определяет сумму всех факторов, имеющих влияние на ток крови в сосудах, и выражается следующей формулой:

$$Q = \frac{(P_1 - P_2) \times A^2}{L \times 8} \quad (11)$$

где

- Q — расход в мл/сек,
P₁—P₂ — разница давлений в динах на см²
A — площадь сечения в см²
L — длина в см
x — вязкость в динах в сек/см.

Таблица II

Вязкость крови и некоторых других жидкостей по отношению к воде (относительные показатели)

Жидкость	Вязкость
Дистиллированная вода	1
Плазма крови	1,5
Кровь при анемии	2,0
Кровь здорового человека	4,0
Кровь при эритремии	20,0
5% раствор гумми-арабика	3,2

Этот закон гласит, что объем жидкости, протекающей в течение минуты, прямо пропорционален разнице давлений, существующей между началом и концом сосуда, а также квадрату площади сечения, и обратно пропорционален длине артерии и вязкости жидкости.

Закон Poisseuille относится к послойному току жидкости и применяется в гидравлике для подсчета давления. При желании применить этот закон для подсчета тока крови в артериях следует помнить о том, что: 1) кровь является не гомогенной жидкостью, а суспензией кровяных телец, что вызывает изменение вязкости в различных артериях в зависимости от соотношения величины телец и диаметра сосуда; 2) усиление и замедление тока крови зависит от работы сердца; 3) сосуды не являются упругими, они меняют свой диаметр и длину в результате артериального тока крови. Формула Poisseuille применяется только к постоянному току и поэтому не может быть применена для подсчета артериального тока крови. Поэтому Womersley (8) ввел поправку, которая учитывает колебания артериального движения крови.

Закон Laplace определяет давление на стенку сосуда (артерия). Согласно этому закону, напряжение является прямо пропорциональным радиусу площади сечения и давлению, которое оказывает жидкость или кровь на сосуд изнутри:

$$T = P \times r, \quad (12)$$

где

- P — разница давлений снаружи и внутри сосуда в динах/см²
T — напряжение стенки в динах/см
r — диаметр площади сечения в см.

Напряжение стенки артерии возникает благодаря наличию эластических элементов в ней и сокращению гладких мышц. В аорте и больших артериях среднее давление (P) составляет около 100 мм Hg (133361 дин), диаметр 1,3 см, отсюда, напряжение на стенке сосуда составляет 173369 дин/см (100 × 13,6 × 981 × 1,3). В капиллярах давление составляет 30 мм Hg (40000 дин), диаметр площади сечения 4 микрона, а напряжение стенки соответственно 16 дин/см (30 × 13,6 × 981 × 0,0004). Согласно закону Laplace, если давление в небольшом сосуде будет ниже критического, просвет сосуда полностью закрывается. Критическое давление увеличивается вместе с увеличением напряжения в стенке (сосудистоподвижное напряжение) и вместе с уменьшением тока крови в сосуде. Закон Laplace объясняет механизм возникновения аневризм, при

которых развивается нечто вроде порочного круга: по мере увеличения диаметра площади сечения увеличивается напряжение стенки, что, в свою очередь, приводит к расширению аневризмы.

Давление крови в аорте меняется в границах 120—80 мм Hg, среднее давление равно около 100 мм Hg. Разница систолического и диастолического давлений является постоянной во всей артериальной системе от аорты до тех артерий, диаметр площади сечения которых не меньше 2—3 мм (29). В последних артериях ввиду нарастающего сопротивления эта разница давлений отчетливо уменьшается. Поэтому в малых артериях и артериолах среднее давление снижается и составляет 85 мм Hg в начале артериолы; в конце ее оно равно 35 мм Hg; в капиллярах давление снижается до 32—15 мм Hg; в венах происходит дальнейшее снижение давления с 15 мм Hg до 0 (в крупных венах и правом предсердии).

Перемещение скорости волны пульса. Пульс зависит от систолы сердца и от изменений давления. Эти факторы создают волнообразное движение массы крови, находящейся в сосудах. Скорость перемещения волны пульса зависит от эластичности стенки. Естественно, что она увеличивается в менее эластических сосудах. У человека с нормальными артериями скорость волны в артерии составляет 6 м/сек, увеличивается в склеротически измененных сосудах до 12 м/сек, а также при артериальной гипертензии. Скорость волны уменьшается при расширении сосудов и при снижении давления.

Восприятие характера пульса при помощи пальцев в большой степени зависит от амплитуды его. Искусственная перфузия на трупах (24) показывает, что человек в резиновой перчатке ощущает пульс через кожу на бедренной артерии уже при амплитуде ± 15 мм Hg, а при обнаженной артерии при амплитуде не меньше, чем ± 5 мм Hg. Более подробные данные представлены на таблице, из которой видно, что решающей является разница амплитуды пульса, а не абсолютные показатели систолического и диастолического давлений, которые могут быть даже низкими (табл. III).

Таблица III

Прощупываемый пульс в зависимости от амплитуды его

Через кожу			Непосредственно после отсепаровки кожи		
Давление в мм Hg	амплитуда пульса	прощупываемый пульс	Давление в мм Hg	амплитуда пульса	прощупываемый пульс
85/70	15	+	75/70	5	+
65/55	10	+	55/50	5	+
40/26	14	+	22/12	10	+
40/30	10	+	26/12	4	+
40/25	15	+	20/15	5	+

Время кровообращения зависит от вместимости сосудистого ложа и быстроты продвижения жидкости.

$$t = \frac{V}{Q}, \quad (13)$$

где

t — время кровообращения в секундах,
V — емкость системы, в которой кровь циркулирует в мл,
Q — расход в мл/сек.

Поэтому оценка состояния кровообращения на основании времени циркуляции является необоснованной, так как время циркуляции может, например, в равной мере обозначать 40 мл крови с расходом 2 мл/сек, 20 мл с расходом 1 мл/сек, что для васкуляризации конечности не является безразличным. Формула (13) указывает на относительность показателя оценки кровообращения на основании времени циркуляции.

Ток крови при суженном сосуде. По мере сужения просвета артерии, как это бывает, например, при склерозе, меняются постепенно скорость тока, показатель Reynolds и разница давлений. На основании расчетов (табл. IV) следует, что при суживающемся постепенно сосуде с площадью сечения в 1 см на участке длиной в 6 см и при расходе крови в 500 мл на участке в 0,15 см (сужение 85%) для сохранения тока жидкости необходимо давление крови, равное 300 мм Hg, что нигде и никогда не встречается.

Таблица IV

Теоретическая зависимость изменений скорости тока крови и давления в суженных участках*

Показатели	Площадь сечения				
	1,0	0,6	0,4	0,25	0,15
Диаметр сосуда в см	1,0	0,6	0,4	0,25	0,15
Скорость тока жидкости выше места сужения в см/сек	10,7	10,7	10,7	10,7	10,7
Скорость тока жидкости на участке сужения в см/сек	—	33,2	67,0	170,0	475,0
Разница давлений выше и ниже места сужений в мм Hg	—	1	5	31	305

* Приведенные данные подсчитаны в Институте экспериментальной хирургии Польской Академии Наук. Подсчеты провел инж. Gołębowski из Института аэродинамики варшавского политехнического института.

НАРУШЕНИЯ КРОВООБРАЩЕНИЯ В АРТЕРИЯХ

Непосредственным результатом нарушения артериального кровообращения является ишемия того участка ткани, который до этого нормально снабжался кровью. Понятие ишемии адекватно некрозу только в том случае, когда нарушение кровообращения происходит в конечных артериолах. Во всех других случаях обычно развивается коллатеральное кровообращение через мелкие сосуды, находящиеся рядом или вблизи боковых ответвлений и отходящих над и под местом непроходимости. Если коллатеральное кровообращение оказывается достаточным, то тем самым предупреждается образование некроза при закупорке больших периферических артерий. Коллатеральное кровообращение начинает действовать спустя 3—10 минут (23) после разрыва. Циркуляция крови артерии коллатерального кровообращения отличается тем, что 1) кровь всегда стремится вернуться через боковые сосуды к главному сосуду (рис. 173); 2) в результате тока крови через небольшие артериолы исчезает волна пульсации и на участке ниже препятствия ток крови будет непрерывным**;

** Данные относительно анатомических путей коллатерального кровообращения при непроходимости периферических артерий описывают в каждом руководстве анатомии и в работе Michejda (20), а также в рентгеновских исследованиях J. Bowkiewicz (20).

3) острой закупорке крупных и больших артерий, как правило, сопутствует спазм более мелких артерий, что усиливает состояние ишемии (рис. 174).

Благодаря тому, что периферически от закупорки артерия может оказаться проходимой и иногда не подвергается в течение многих месяцев закупорке вторичным тромбом, хирург может лечить непроходимость артерии, удаляя (хирургическим путем) относительно короткий тромб, который закупоривает просвет артерии или соединяя при помощи трансплантата проходимые участки выше и ниже препятствия.

Поскольку коллатеральное кровообращение происходит, главным образом, через небольшие боковые ответвления, находящиеся выше и ниже препятствия, хирург может перед операцией, воздействуя на симпатическую систему (разрезая или травмируя соответствующие волокна и пути этой системы)

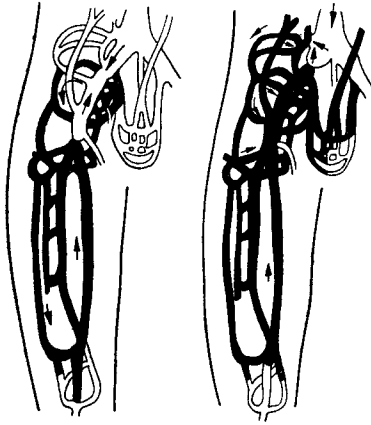


Рис. 173. Схема коллатерального кровообращения при непроходимости общей подвздошной и общей бедренной артерий

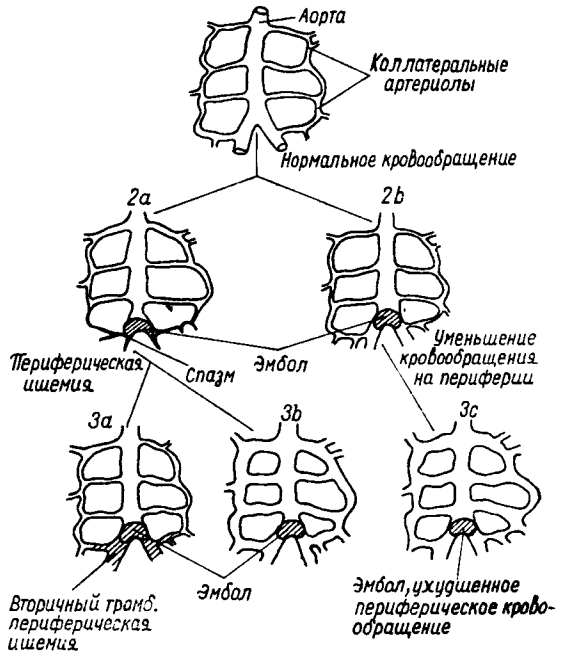


Рис. 174. Изменения при артериальных эмболиях

расширить ложе боковых сосудов. Очень часто закупорке больших сосудов сопутствует спазм мелких артериол. Этот спазм может продолжаться различное время, однако, как показывает клинический опыт, длится не дольше 8—12 часов; если в течение этого времени не возникают необратимые изменения в соответствующем участке ткани, обычно спазм бесследно исчезает. Зная об этом, хирург должен уметь оценить симптомы острой ишемии и стараться или предупредить, или уменьшить спазм, который сопутствует травмам, эмболиям и операциям на артериях.

Количество, крови, которое поступает в периферические участки через коллатеральное кровообращение, может быть различным, однако оно всегда будет меньше того количества крови, которое нормально протекает через проходимые основные сосуды. Важный для жизнедеятельности тканей эффект коллатерального кровообращения зависит прежде всего от анатомических*

* Автору известно единственное исключение: односторонняя непроходимость общей подвздошной артерии на очень коротком участке, когда более слабый, чем с правой стороны, пульс ощущался на стопе.

условий, которые различны в отдельных участках сосудистой системы, а также от физических законов, которые регулируют ток жидкости через основные сосуды или заменяющие их более узкие сосуды.

Непосредственные цифровые показатели, могущие дать понятие о том, каков эффект коллатерального кровообращения при непроходимости отдельных участков периферических артерий могут дать теоретические расчеты, статистика ампутации у военнослужащих во время войны, расчеты, полученные благодаря искусственной перфузии на трупах (24).

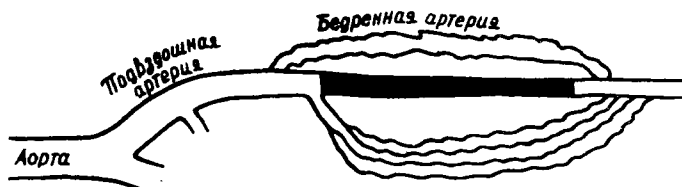


Рис. 175. Схема коллатерального кровообращения, возникшего при непроходимости на длинном отрезке поверхностной бедренной артерии

Расчеты тока крови через основной сосудистый ствол и через коллатеральные сосуды. Представив себе закупорку артерии и образование коллатерального кровообращения через боковые ответвления, можно рассчитать, сколько нужно более мелких заменяющих сосудов и сколько энергии для того, чтобы количество крови, которое имелось перед препятствием дошло до того места, где препятствия уже нет. Если, например, диаметр основного сосуда равен 0,6 см, длина заменяющей артерии (коллатеральной) 30 см, а площадь ее сечения 0,1 см, то количество крови ниже места сужения будет таким же, как и выше этого места только тогда, когда возникнут 88 боковых ответвлений с площадями сечения равными 1 мм, а разница давлений будет составлять 550 мм Hg, что у человека осуществить невозможно. На таблице V приведены теоретические расчеты относительно того, сколько необходимо коллатеральных артерий для замены основного ствола рядом боковых ответвлений (рис. 175).

Таблица V

Теоретические расчеты тока крови в основном стволе и заменяющих сосудах*

Диаметр основного сосуда в см	Диаметр заменяющего сосуда	Необходимое число заменяющих сосудов для поддержки такого тока, который был в основном сосуде
0,6	0,5	2
0,6	0,4	3
0,6	0,3	6
0,6	0,2	16
0,6	0,15	32
0,6	0,10	88
0,6	0,05	150

* Расчеты касаются сосудов с диаметром 0,6 см при непроходимости на участке 30 см. Эти данные и подсчет их проводились в Институте экспериментальной хирургии Польской Академии Наук при участии консультанта инж. S. Gołębiowski из Института аэродинамики варшавского политехнического института.

Эти расчеты являются очень важными, так как при их помощи можно осмыслить тот факт, что не всегда, даже несмотря на наличие (на рентгенограммах) коллатерального кровообращения, протекающей крови будет достаточно для

поддержки жизнедеятельности тканей. Ее оказывается недостаточно даже тогда, когда мелкие сосуды в результате вмешательства на симпатической системе незначительно расширяются. Из этих расчетов следует также, что большой заменяющий сосуд (трансплантат, проходимость артерии) лучше всего выравнивают периферическую ишемию. Процент ампутации конечностей в результате военных ранений артерии (табл. VI) делает возможным

Таблица VI

Процент ампутации конечностей в результате военных ранений периферических артерий

Поврежденная артерия	Число случаев	% ампутаций
Подключичная артерия	21	28,6
Подмышечная артерия	74	43,2
Плечевая артерия		
выше глубокой ветви	97	55,7
ниже глубокой ветви	209	25,8
Лучевая артерия	99	5,1
Локтевая артерия	69	1,1
Лучевая и локтевая артерии вместе	28	39,3
Подвздошная общая артерия	13	53,8
Подвздошная внутренняя артерия	1	00,—
Подвздошная наружная артерия	30	46,7
Бедренная общая артерия	106	81,1
Бедренная поверхностная артерия	177	54,8
Бедренная глубокая артерия	27	00,—
Подколенная артерия	502	72,5
Большеберцовая передняя артерия	129	8,5
Большеберцовая задняя артерия	265	13,6
Большеберцовая передняя и задняя артерии вместе	91	69,2

Эти данные взяты из статистического обзора военных союзных госпиталей в Италии (Annals of Surgery 123—534 (1946)).

относительную оценку коллатерального кровообращения, поскольку показанием для ампутации является не только уменьшенный ток крови, но инфекция, сопутствующая обычно разрушению мягких тканей и дополнительные повреждения. Тем не менее, как видно из таблицы, самое большое количество ампутаций производится не только при повреждениях артерий, но и при их склеротических изменениях. Искусственная перфузия на трупах (24) дает некоторое сравнительное понятие о характере тока крови, который устанавливается при полной непроходимости отдельных участков артерии нижних конечностей (табл. VII).

Подробности, касающиеся расстройств тока крови при непроходимости нижнего участка аорты и подвздошных и бедренных артерий при различной локализации и комбинации непроходимости, представлены поочередно на рисунках 176, 177, 178.

Представленные данные подтверждают в цифрах все то, что каждый хирург знает на основании собственного клинического опыта.

Ток крови при непроходимости артерий нижних конечностей постепенно уменьшается по мере того, как снижается точка непроходимости, а самое плохое кровоснабжение периферии возникает также, как и при травматических повреждениях артерий, т.е. после закрытия подколенной и общей бедренной артерии.

Внутренняя подвздошная артерия и глубокая бедренная артерия являются наиболее важными артериями коллатерального кровообращения нижних

Таблица VII

Сравнительное истечение крови из задней большеберцовой артерии при полной непроходимости отдельных участков артерий нижних конечностей (на основании „искусственной перфузии на трупах“)

Точка непроходимости	° истечения в отношении к истечению при проходных артериях
Аорта	58,6
Подвздошная общая артерия	57,6
Подвздошная общая и наружная артерии противоположной стороны	56,0
Разветвления подвздошной общей артерии	43,9
Подвздошная наружная артерия	50,2
Подвздошная наружная артерия на участке 8 см	50,9
Бедренная общая артерия	49,9
Разветвления общей бедренной артерии	31,0
Бедренная поверхностная артерия	45,2
Бедренная поверхностная артерия на участке 15 см	36,9
Подколенная артерия	15,7

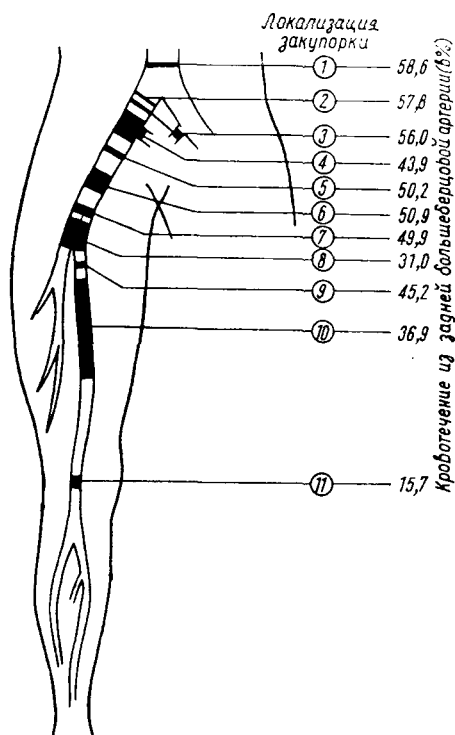


Рис. 176. Течение крови из задней большеберцовой артерии при различной локализации непроходимости (в %)

конечностей; согласно проведенным подсчетам, через каждую из вышеприведенных артерий проходит 10—20% всей крови, идущей через нижнюю конечность. Это соответствует клиническим наблюдениям, которые убеждают нас в том, что непроходимость внутренней подвздошной артерии и глубокой бедренной артерии при непроходимости наружной подвздошной артерии и поверхностной бедренной артерии приводит, как правило, к гангрене конечности.

Производя искусственную перфузию на трупах (24), можно убедиться в том, что течение крови, давление и амплитуда пульса при постепенном сужении просвета сначала не меняются, а потом меняются незначительно. Только тогда, когда сужение достигает 60% площади сечения артерии, течение крови,

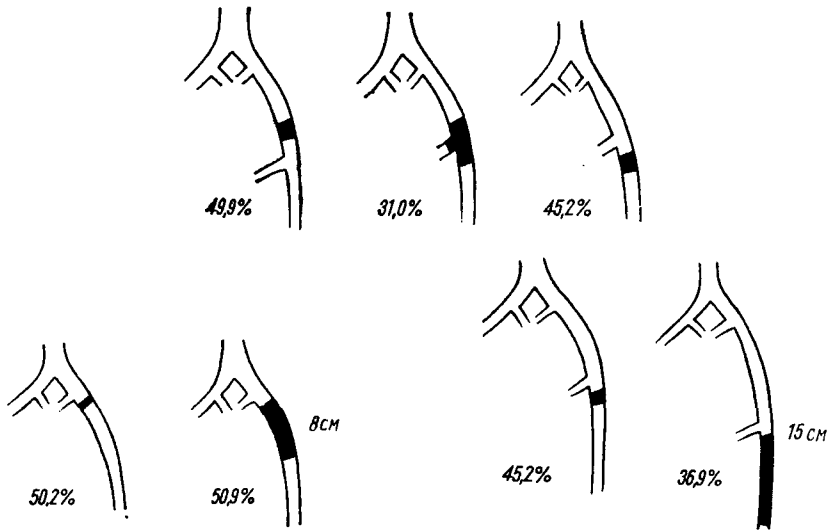


Рис. 177. Течение крови из задней большеберцовой артерии при различной локализации закупорки (в %)

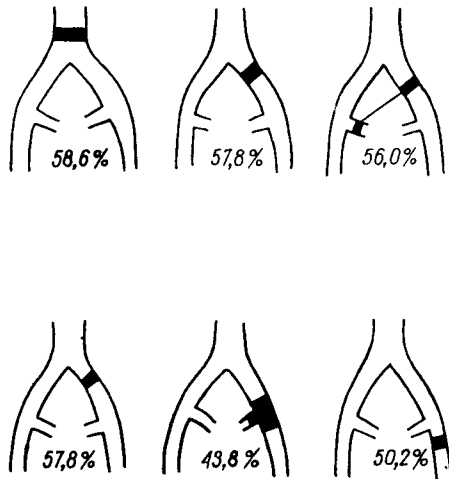


Рис. 178. Уменьшение течения крови из задней большеберцовой артерии при различных типах непроходимости аорты и подвздошных артерий (в %)

давление и амплитуда пульса заметно снижаются. Этим объясняется известное в клинике явление внезапной острой ишемии у больных, у которых уже имелась частичная непроходимость сосудов. Последняя не давала отчетливых симптомов до тех пор, пока сужение просвета не переходило критической точки, возможно 60% (рис. 179).

В первые дни после операции в местах сосудистых швов, где суживается просвет, клинические симптомы непроходимости появляются только тогда, когда сужение переходит через критический показатель.

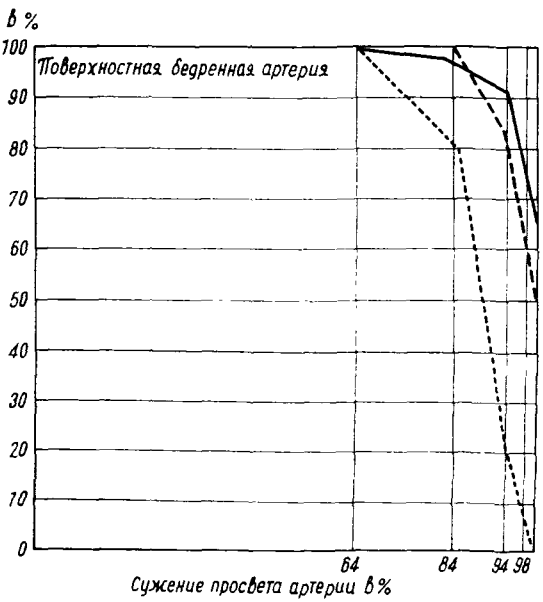
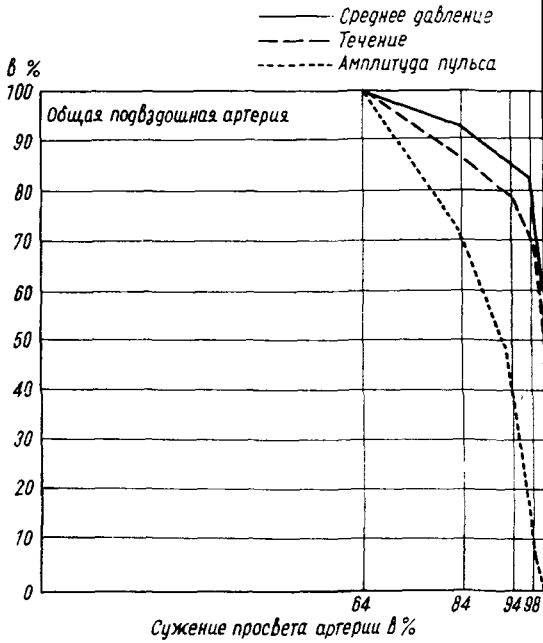


Рис. 179. Среднее давление и амплитуда пульса снижаются заметно тогда, когда сужение артерии будет больше, чем 60%

Причины непроходимости артерий:

- I. Травматический разрыв артерий,
- II. Артериальные эмболии,
- III. Болезни, протекающие с органическим сужением артерий:
 - 1) склероз периферических артерий (*arteriosclerosis obliterans*),
 - 2) суживающееся воспаление артерий (*thrombangiitis obliterans*, так наз. болезнь Бюргера),
 - 3) воспаление артерий (*arteriitis*) различного рода и происхождения,
- IV. первичные сосудодвигательные расстройства:
 - 1) болезнь и синдром Raynaud,
 - 2) хронический спазм артерий (23) (*arteriospasmus chronicus extremitatum*),
 - 3) симптом плечевого пояса (шейное ребро, синдром передней лестничной мышцы),
 - 4) травматический спазм артерий (*arteriospasmus traumaticus*).

Травматический разрыв артерии и эмболия вызывают острую ишемию, дальнейшее течение которой зависит от ранее описанных факторов. Материалом для эмбола чаще всего является сердечный тромб, который создается у больных с мерцанием предсердий или (реже) с инфарктом миокарда. В последнем случае возникает субэндокардиальная ишемия, очаг некроза, и при этом организуется пристеночный тромб. От 40 до 90% (15) (согласно различным статистикам) эмболии периферических артерий возникают при стенозе левого венозного устья (*stenosis mitralis*).

Периферические эмболии, вызванные оторвавшимися склеротическими бляшками, встречаются очень редко. На таблице VIII представлена наиболее часто встречающаяся локализация эмболий. Практически склероз является наиболее частой причиной непроходимости периферических артерий, с которой встречается хирург. Вопреки общепринятому взгляду, болезнь Бюргера встречается редко; отдельные хирурги считают, что вообще такой болезни нет, а то, что в Европе принято называть „болезнью Бюргера“, в действительности является остро протекающим склерозом.

Таблица VIII

Локализация эмболов (в %)*

Артерия	Warren, Linton и Scannel (1954) 240 случаев	A. L. Jacobs 118 случаев
Подмышечная артерия	24,6	6,8
Плечевая артерия	—	11,8
Аорта	12,5	14,4
Подвздошная артерия	12,5	22,1
Подколенная артерия	13,8	22,9
Бедренная артерия	33,3	21,2

* A. L. Jacobs. Arterial embolism in the limbs. E. S. Livingstone London 1959. Warren A., Linton R. R., Scannel J. G. Arterial embolism (Annals of Surgery 1954, 140, 211).

Несмотря на большой клинический опыт и множество экспериментальных работ, посвященных проблеме склероза, до сих пор не выяснена суть и этиология этого заболевания. Поскольку в настоящее время задача хирурга сводится к симптоматическому лечению более поздних последствий склероза — непроходимости некоторых периферических артерий — нас больше всего интересует механизм возникновения тромбов, закупоривающих просвет

крупных артерий. Самые ранние признаки организующихся тромбов заключаются в образовании под эндотелием желтоватых просвечивающихся бляшек диаметром 1—2 мм, которые постепенно увеличиваются до 1—2 см. В общем эти бляшки являются первичными очагами деструктивных изменений. В этих очагах собираются жировые капли, содержащие много холестерина (такого же, какой циркулирует в плазме). По мере прогрессирования болезни появляются среди клеток и в клетках все больше жировых капель, которые образуют характерные желтовато-белые очаги. На разрезе последних видны бесформенные кашицеобразные массы. В связи с этим, эти очаги получили название атероматозных. Под микроскопом на участке атероматозных очагов видны фагоциты, очаги деструкции и фрагментация волокон внутренней эластической оболочки. В дальнейшем жировые очаги распространяются по направлению как к эндотелию, так и в сторону срединной оболочки. Они распирают и выпячивают эндотелий, который затем разрывается, вызывая характерные изъязвления вместе с пристеночным инфильтратом, образуя таким путем склеротические бляшки. Возможно, что на поверхности разорванного эндотелия на участке запавшегося островка (изъязвления) освобождается тромбин, который является основой организующегося тромба. В дальнейшем деструктивные очаги подвергаются реконструкции путем их фибринизации и обызвествления. Чаще всего атерома не проникает в срединную оболочку, которая отчетливо истончается под склеротическими бляшками. Кроме того, в срединной оболочке видны мелкоклеточные инфильтраты, которые сосредоточиваются главным образом вокруг *vasa vasorum*; в наружной оболочке возникает вторичное разрастание соединительной ткани. Очень характерным является возникновение во всех слоях стенки артерии новых кровеносных сосудов. Если изменения происходят медленно и если они задерживаются на этом этапе, артерия остается проходимой, и больной в течение многих лет не ощущает никаких неприятностей. Если, однако, дефект над атероматозным очагом не покрывается здоровым эндотелием, но делается причиной образования первичного тромба, то проходимость артерии зависит от скорости организации этого тромба. Неизвестно, как долго продолжается этот процесс и от чего он зависит. На основании клинических наблюдений следует предполагать что нарастание тромба вплоть до полной закупорки просвета артерии, может продолжаться различное время, от нескольких дней до нескольких месяцев.

Когда нарастающий и прикрепленный в одном или нескольких пунктах к стенке артерии первичный тромб закупорит или сузит (до критических показателей) просвет сосуда, дальнейшее нарастание тромба происходит по направлению к периферии. Примером изложенного являются вторичные склеротические тромбы в поверхностной бедренной артерии, которые чаще всего заполняют участок от глубокой бедренной артерии до первых ответвлений подколенной артерии (30—35 см). Первоначально вторичный тромб заполняет тщательно сосуд, прилегая к его стенке. Спустя некоторое время тромб сжимается, оставаясь в связи со стенкой сосуда; в таком состоянии тромб полностью закупоривает сосуд, однако в этот период он может быть полностью удален вместе с интимой, к которой он прилегает. Эта ретракция, так наз. „созревание“ тромба, происходит не только между тромбом и эндотелием, а весьма различным способом. Иногда линии разграничения проходят вдоль внутренней эластической оболочки, иногда через середину эндотелия или даже по самой наружной эластической оболочке. Границу образует полоска свободной ткани, в которой сосредоточивается холестерин и разрушенные тканевые массы. Возникший таким образом сосудистый секвестр можно легко отделить при помощи проволоочной петли (*thrombendarterectomy*) даже

на протяжении 20—30 см (21). После такой операции остается соединительнотканная трубка, которая состоит только из части эндотелия и наружной оболочки и, по сути дела, является аутотрансплантатом.

Вопреки очевидным, казалось бы, предположениям, в проходимой таким путем артерии не возникает вновь тромб, и артерия в 80% случаев остается проходимой.

ЗАКОНЫ, УПРАВЛЯЮЩИЕ СОСУДОДВИГАТЕЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ

Ежедневные наблюдения во время операции учат, что большие артерии эластического типа не расширяются под влиянием паралича или перерезки соответствующего участка симпатической нервной системы. Средние артерии мышечного типа, поверхностная бедренная артерия, глубокая бедренная артерия, подколенная артерия, лучевая и локтевая артерии, несмотря на богатый слой гладких мышц и достаточно обильное нервное сплетение, достигающее наружной оболочки, в равной мере не расширяются под влиянием операции на симпатической нервной системе. Наблюдаемые после перерезки симпатических нервов покраснение и гиперемия касаются, главным образом, кожи и возникают в результате расширения небольших артериол.

Автор настоящего раздела не мог найти в мировой литературе (5) никаких конкретных данных, относящихся к затронутому вопросу, и поэтому он принимает, что видимое (макроскопически и микроскопически) расширение артерий после перерезки симпатических нервов касается, главным образом, мелких веточек, максимальный диаметр которых равен 1—1,5 мм.

Со времен исторических опытов Клода Бернара на ухе кролика известно, что перерезка симпатических нервов, доходящих до небольших сосудов, вызывает расширение последних с одновременным покраснением и гиперемией соответствующего участка тела. Наоборот, раздражение окончаний симпатического нерва вызывает у этого же кролика спазм, бледность и похолодание уха (рис. 180). Такого рода видимый эффект, который можно также наблюдать у человека после перерезки симпатических нервных волокон, доходящих до конечности или определенных участков тела, вызвали большой интерес к вопросу лечения периферической ишемии путем операции на симпатической системе.

В настоящее время лучшие результаты получаются при помощи трансплантатов и восстановления проходимости артерий; поэтому показания для операции на симпатической системе ограничены. Тем не менее необходимо знать законы, имеющие решающее значение при проведении этих операций, тем более, что многие хирурги считают операции на симпатической системе при заболеваниях артерии не потерявшими своего значения.

Влияние симпатических нервов на большое количество артерий, мелких артерий и артериол создает возможность производить большие изменения в кровоснабжении отдельных участков или органа в целом и перемещения крови из неактивных участков в активные ткани или органы. Для этой цели активизируются четыре нейрона симпатической системы и биохимические, адренергические и холинергические передатчики.

I. Первый нейрон проходит от коры до гипоталамуса. Кортикальный контроль сосудистой регуляции находится на двигательном участке, поэтому опухоли или образования, исходящие из прецентральной извилины, могут вызывать сосудодвигательные расстройства в конечностях.

II. Второй нейрон начинается в гипоталамусе и идет через перекрест пирамид к спинному мозгу, далее волокна идут кпереди от пирамидного пути и заканчиваются в боковых рогах в серой субстанции спинного мозга. Очаги поражения, концентрированные в соответствующей части гипоталамуса, могут вызывать расстройства температуры тела и присоединяться с сосудодвигательными расстройствами в конечностях.

III. Третий нейрон начинается соответственно для верхней конечности в серых клетках боковых столбов на участке грудных сегментов спинного мозга Th₃—Th₆ и, может быть, даже Th₁₀. Эти волокна выходят из

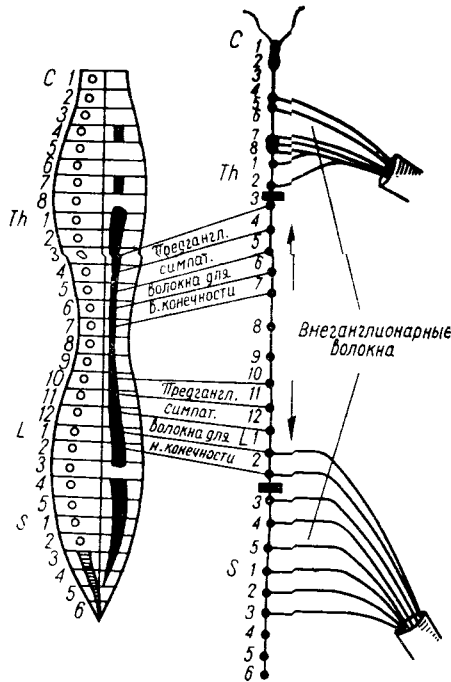


Рис. 180. Ход симпатических предганглионарных и внеганглионарных волокон для верхней и нижней конечности (Sprung)

спинного мозга вместе с передними грудными корешками спинномозговых нервов Th₃-Th₆. Предганглионарные симпатические волокна сосудов нижней конечности начинаются на участке Th₁₀—L₂. Сейчас же после выхода из спинномозгового канала симпатические волокна сосудов включаются в грудно-поясничный симпатический ствол при помощи белых соединительных веточек (*rami communicantes albi*).

IV. Четвертый нейрон может проходить различно, ибо симпатические волокна могут:

1) образовывать синапс в соседних ганглиях, сразу переходя во внеганглионарные волокна. Таким путем проходят волокна больших сосудов, находящиеся недалеко от симпатического ствола (аорта, позвоночная артерия, общая сонная артерия, общая подвздошная артерия);

2) восходить и нисходить на участке симпатического ствола, образуя синапсы на различных уровнях. Они переходят также на различной высоте во внеганглионарные волокна;

3) проходить на длинном или коротком участке в виде внеганглионарных волокон без синапсов через симпатический ствол, направляясь к внутренним брыжжеечным или почечным ганглиям, где они разрываются, образуя внеганглионарные волокна;

4) соединяться при помощи соединительных серых веточек (*rami communicantes grisei*) с спинномозговой системой. Проникая в спинномозговые нервы, симпатические волокна (периферических сосудов) направляются вместе с чувствительными и двигательными волокнами периферических нервов. Морфологически эти волокна трудно различить. Каждый симпатический ганглий на участке грудного ствола дает несколько соединительных серых веточек.

Симпатические веточки отходят сегментарно и в определенных промежутках от спинномозговых нервов. Одни артерии получают больше веточек, чем другие. К наиболее богато снабженным нервными веточками относятся ответвления периферических артерий конечностей, в особенности стоп и рук, ответвления вокруг суставов, сосуды со многими ответвлениями. Длина отдельных симпатических нервов, идущих от спинномозговых нервов к сосудам, обычно не превышает 4—6 см. Максимальная длина (в 2 раза больше) этих нервов встречается в таких крупных сосудах, как аорта, общая сонная артерия, позвоночная артерия, локтевая артерия, общая подвздошная артерия и глубокая бедренная артерия. Самые маленькие ответвления достигают наружную оболочку, образуя в последней характерную сеть. Боковые ответвления получают ветви от более крупных нервных волокон. Вместе с делением артерии происходит деление симпатических волокон. Исключением являются боковые ответвления, которые иннервируются нормальными веточками, идущими вдоль артерии и дополнительными волокнами от спинномозговых нервов. К этим боковым ответвлениям относятся срамная артерия и боковые артерии суставов.

Соотношение предганглионарных волокон к внеганглионарным объясняет, почему сосудистые реакции в организме могут быть столь распространенными.

Одно предганглионарное волокно в соматической системе дает два, максимум три внеганглионарных волокна, а в симпатической системе при экспериментальных исследованиях у кошки установлено, что на одно предганглионарное волокно приходится даже 32 внеганглионарных волокна.

Соматическая иннервация может не соответствовать потребностям симпатических сосудов, например, большинство симпатических волокон для нижних конечностей выходят из спинного мозга через передние корешки $Th_{10-11}-L_2$, в то же время соматическая иннервация идет через L_2-L_3 (рис. 181).

Симпатическая иннервация сосудов верхней конечности осуществляется через:

1) внеганглионарные волокна, которые идут через серые ножки, соединяющие звездчатый узел (*ganglion stellatum*) с спинномозговыми нервами C_8 и Th_1 составляющие нижний ствол плечевого сплетения;

2) серые соединяющие ножки срединного шейного ганглия и второго симпатического грудного ганглия (Th_2);

3) I и II межреберные нервы (нервы Kunz). Эти ветви идут сбоку и параллельно основному симпатическому стволу и могут остаться не разрезанными при грудно-шейной ганглиотомии. В нижней части плечевого сплетения внеганглионарные симпатические волокна проходят в различных его частях. Большинство волокон проходят в срединном и локтевом нервах (*n. medianus* и *n. ulnaris*), меньшее количество в мышечно-кожном нерве (*n. musculocutaneus*) и в локтевом нерве (*n. ulnaris*). Этим объясняется, почему после

повреждения срединного и локтевого нервов создаются трофические расстройства, а после блока на уровне плеча плечевого срединного и лучевого нервов создаются столь отчетливые симптомы денервации на периферии. Симпатическая иннервация сосудов пальцев на их наружной стороне происходит от срединного нерва, а на внутренней стороне от локтевого нерва (рис. 182);

4) большие сосуды верхней конечности до места перехода подмышечной артерии в плечевую получают также непосредственные внеганглионарные ветки от симпатического ствола. Нижние артериальные участки иннервируются через серые соединительные ветки.

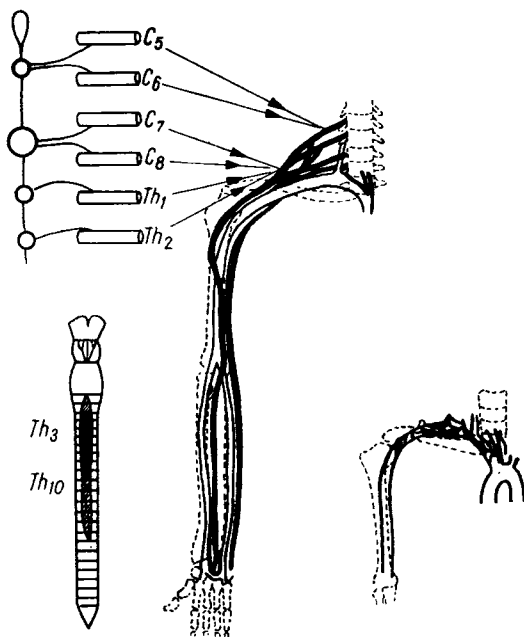


Рис. 181. Симпатическая иннервация верхней конечности (схема)

Симпатическая иннервация сосудов нижней конечности. Внеганглионарные симпатические волокна начинаются:

- а) в нижнем поясничном (L_4) ганглии и верхнем крестцовом (S_2-S_3);
- б) непосредственно в крестцовом сплетении (*plexus sacralis*) или посредством через крестцовое сплетение в нижнем подчревном сплетении (*plexus hypogastricus*).

Кровеносные сосуды нижних конечностей снабжаются симпатическими волокнами:

- 1) посредством, через серые ветви, идущие
 - а) от симпатических поясничных узлов до поясничного сплетения (*plexus lumbalis*) и от веток последнего до бедренного, запирающего и бедренно-полового нерва (*n. obturatorius* и *n. genitofemoralis*). Конечные веточки достигают, главным образом, наружной подвздошной артерии (*a. iliaca externa*), поверхностной бедренной артерии, а также глубокой и поверхностной бедренной артерии (*a. femoralis communis profunda et superficialis*);
 - б) от крестцовых симпатических узлов до первого крестцового нерва и дальше до седалищного нерва и веточек, идущих вокруг коленного сус-

тава. Симпатические волокна верхних крестцовых ганглий иннервируют главным образом внутреннюю подвздошную артерию и подколенную артерию вместе с ее разветвлениями. Самую высокую часть подколенной артерии снабжают симпатические волокна, идущие от запирающего нерва (*n. obturatorius*);

2) непосредственно от соседнего симпатического ствола, а также в виде продолжения внеганглионарных веточек от нижнего подчревного сплетения. Ветки этого типа создают ряд соединений с ветками, находящимися вдоль аорты, почечных и подчревной артерий. Эти ветки иннервируют главным образом внутреннюю подвздошную артерию и ее ответвления и не распространяются дальше бедренной артерии.

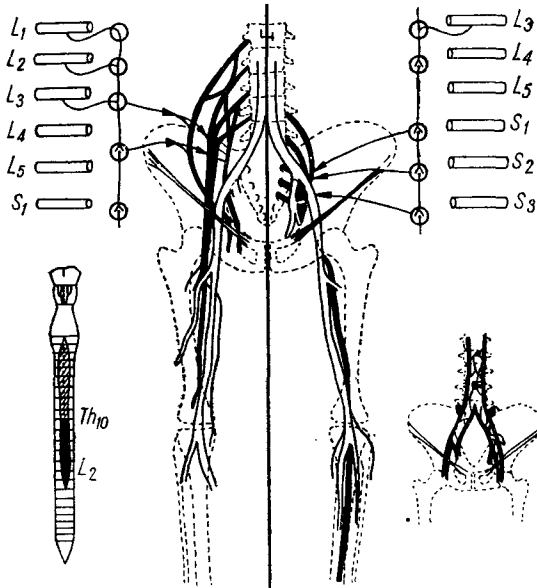


Рис. 182. Симпатическая иннервация нижней конечности (схема)

Симпатические волокна окружают сосуды в виде сеточки. Отдельные симпатические волокна в дальнейшем разделяются, образуя ганглии в наружной оболочке аорты. От этих ганглий отходят вглубь стенки артерии другие симпатические тонкие волокна, которые идут вдоль *vasa vasorum*. Эти тонкие волокна разветвляются в наружной оболочке и в эндотелии. До сих пор неизвестно, где в конечном итоге в стенках артерии заканчиваются симпатические волокна. Возможно, что последние доходят до интимы.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ НАРУШЕНИЙ КРОВООБРАЩЕНИЯ В АРТЕРИЯХ

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА СИМПАТИЧЕСКОЙ СИСТЕМЕ

Артериальную систему характеризует определенное нормальное напряжение симпатической системы. Это напряжение бывает различным в различных участках тела. Оно бывает более резко выраженным в кожных сосудах,

менее в мышечных, больше в сосудах пальцев, чем в сосудах предплечья или голени. Непосредственно после перерезки соответствующих симпатических нервов (*sympatectomia*) сосуды расширяются, и ток крови в них увеличивается.

Терапевтическая симпатэктомия — это логическое развитие описанного выше явления. При ограниченной непроходимости артерии, симпатэктомия ликвидирует состояние напряжения и расширяет боковые и множественные мышечные артериолы, создающие коллатеральное кровообращение. При первичных сосудодвигательных расстройствах симпатэктомия устраняет на некоторое время или навсегда возможность спазма артерии.

Для того, чтобы симпатэктомия оказалась эффективной, она должна быть радикальной, предганглионарной и проведена так, чтобы регенерация симпатических волокон была невозможной. Суть операции на симпатической системе сводится или к перерезке нервов (симпатэктомия), или удалению симпатических ганглий (*gangliectomia*)*, или имеющим в настоящее время лишь историческое значение операциям денервации наружной оболочки артерии (*sympaticsectomia periarterialis*), или, наконец, к перерезке соединяющих веток (*ramiectomy*).

УДАЛЕНИЕ СИМПАТИЧЕСКИХ ГАНГЛИЕВ (GANGLIECTOMIA)

Теоретически денервацию верхней конечности можно получить путем перерезки симпатического ствола ниже звездчатого ганглия. Однако для эффективной предганглионарной симпатэктомии, такая операция является недостаточной, так как у отдельных лиц имеются дополнительные внеганглионарные ветки, соединяющие I и II ганглий симпатического ствола с плечевым сплетением (так наз. нерв Кутца). Задачу эффективной симпатэктомии разрешает операция Smithwick, при которой производится перерезка симпатического ствола ниже III ганглия и перерезка предганглионарных соединительных волокон, доходящих до II и III ганглия (9, 10). При симпатэктомии для нижней конечности производится перерезка трех верхних поясничных ганглиев. Таким образом полностью перерезаются все предганглионарные волокна, идущие к сосудам верхней конечности. Эти волокна начинаются в спинном мозгу на уровне Th₁₀—L₂ и кончаются в симпатических ганглиях L₄, S₁, S₂, S₃. При поясничной симпатэктомии производится также перерезка серых ножек, идущих к поясничному сплетению.

Некоторые авторы считают, что при поясничной симпатэктомии следует также удалить L₄. Это дает, в особенности при высокой артериальной непроходимости, расширение сосудов коллатерального кровообращения в поясничных мышцах и в мышцах верхней части бедра. Следует однако помнить о том, что двустороннее удаление веточек L₁ может вызвать половые расстройства (при сохранившейся эрекции появляются нарушения эякуляции). Вне всякого сомнения, эти расстройства проявятся еще более отчетливо, если будет также удален ганглий Th₁₂. Можно производить так наз. ганглиэктомию поясничных симпатических ганглий, удаляя при этом L₂—L₃ или L₁, L₂, L₃. Судя по симпатической иннервации периферических спинномозговых нервов следует, что верхняя ганглиэктомия должна вызвать реакции, главным образом, на бедре, а нижняя — на голени.

* По сути дела, операция удаления симпатических ганглий должна называться ганглиэктомией; однако в мировой литературе обе операции (перерезка симпатического ствола, удаление ганглий вместе со стволом) называют симпатэктомией.

Не рекомендуется производить двусторонние поясничные симпатэктомии (как это делают некоторые хирурги) при односторонней ишемии нижней конечности. Анатомически (27) доказано, что соединение левого симпатического ствола с правым встречается очень редко. Если они и наблюдаются, то на уровне L_4 и L_5 и между крестцовыми ганглиями, которые не удаляются при симпатэктомии по поводу сосудистых заболеваний нижних конечностей.

Преимущественно бывают 4 или 5 поясничных симпатических ганглиев. Часто ганглии L_2 и L_3 соединяются в один L_1 , которого иногда очень трудно найти, так как он большой и скрыт между ножками диафрагмы или проходит даже через сухожильную часть пояснично-реберной дуги в месте прикрепления ее к позвоночнику. Ганглий делится в нижнем полюсе на 2—3 части. Различить ганглий можно, руководствуясь направлением, в котором проходят соединяющие ветки: от L_1 и L_2 они идут кверху, от L_2 — поперек и от L_4 — книзу.

Результаты симпатэктомий. Расширение сосудов. После симпатэктомии прежде всего расширяются небольшие артерии, артериолы и средние капилляры. Более крупные артерии под влиянием симпатэктомии (5) не расширяются. Самое большое расширение сосудов появляется на пальцах рук и стоп, где напряжение симпатической системы является наиболее сильным. На предплечье и голени расширение сосудов происходит раньше, чем на стопе и руке.

Основное напряжение симпатической системы. Хотя сразу после симпатэктомии значительно уменьшается напряжение в небольших сосудах и капиллярах, однако спустя несколько дней оно возвращается к исходному состоянию (например, в капиллярах пальцев на второй день, в артериях пальцев около 4 дня после операции). На предплечье и голени напряжение это возвращается к исходному состоянию раньше, чем на руке и стопе. Это явление объясняется основным (23) сосудистым напряжением, которое очень быстро возвращается к исходному положению после различного рода операций на симпатической системе. До сих пор механизм этого напряжения не выяснен.

Температура и сопротивление кожи. Непосредственно после операции температура кожи периодически меняется в течение 2—3 недель. В первые 3 дня конечность очень теплая и сухая. Электрическое сопротивление кожи резко увеличивается. Затем между 3 и 6 днем температура кожи и сопротивление снижаются, конечность становится более холодной, иногда появляется пот. Эти расстройства могут появляться в более или менее выраженной форме. Иногда эти расстройства остаются совсем незамеченными, и хирург задает себе вопрос, правильно ли он сделал операцию. После периода охлаждения температура кожи и сопротивление вновь поднимаются, а затем постепенно падают и окончательно стабилизируются на 3-ей неделе (рис. 183).

Ток крови. Плетизмографические исследования выявили фазный характер, как и при колебаниях температуры кожи. Непосредственно после операции ток крови в пальцах увеличивается примерно в 6 раз. Это быстро проходит, и примерно спустя 6 недель ток крови оказывается лишь в 2 раза большим, чем перед операцией. Этот результат повторяется постоянно, причем несмотря на незначительное увеличение тока крови, температура кожи остается отчетливо выше, чем до операции. После симпатэктомии температура кожи пальцев рук, исследованных при более холодной температуре ($15,5^\circ$), снижается значительно медленнее на денервированной конечности, чем на неоперированной.

Влияние на кожные и мышечные артериолы. Артериолы кожи и подкожной клетчатки иннервируются симпатическими волокнами в гораздо большей степени, чем мышечные артериолы. Усиленный ток крови в пред-

плечье или на голенях, который наблюдается после симпатэктомии, составляет лишь $\frac{1}{15}$ того, что наблюдается при большой физической нагрузке. Исходя из этого, не следует считать, что симпатэктомия может ликвидировать перемежающуюся хромоту. Если непроходимость в основном стволе артерии является такой, что периферические ответвления могут довести до основного ствола достаточно большое количество крови, в результате симпатэктомии усиленный ток крови может уменьшить явления перемежающейся хромоты. Избирательная гиперемия кожи после симпатэктомии может излечить имеющиеся изъязвления или при существующем некрозе поверхностных частей конечности ускорить демаркацию большого участка кожи. С другой стороны, клинические наблюдения учат, что симпатэктомия в отдельных случаях ухудшает периферическое кровоснабжение или ускоряет некроз. Это объясняется избирательным расширением кожных сосудов, за счет которых количество крови, которое попадает в оставшиеся небольшие артерии в конечности, заметно уменьшается.

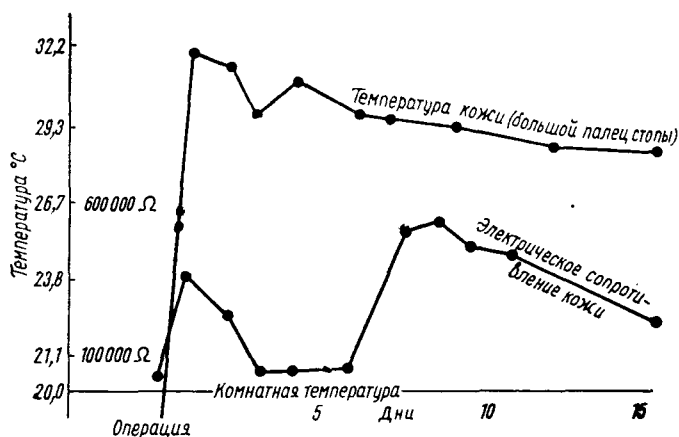


Рис. 183. Изменения температуры кожи и электрического сопротивления (фазовые) после симпатэктомии или ганглиэктомии

После симпатэктомии в денервированном участке прекращают свою деятельность потовые железы: при верхних симпатэктомиях — соответствующую сторону головы, верхнюю конечность, верхнюю часть грудной клетки до уровня II и III ребра; при поясничной симпатэктомии — главным образом бедро от паховой складки до коленной области. Электрическое сопротивление кожи в значительной мере зависит от степени ее влажности. Это сопротивление будет усиленным при сухой коже и уменьшенным при влажной. На участке денервации нельзя вызвать волосистой рефлекс. После симпатэктомии вены расширяются также, как и небольшие артерии.

Сенсибилизация к адреналину. Существует много различных мнений относительно сенсибилизации к адреналину после симпатэктомии. Из экспериментов на кошках и кроликах (6, 9, 21) следует, что после перерезки внеганглионарных симпатических волокон (например, удаление звездчатого и верхнегрудного ганглиев) возникает сенсибилизация к циркулирующему в организме адреналину. В результате после инъекции маленьких доз адреналина под влиянием даже возбуждения или борьбы между собой экспериментальных животных наблюдалось побледнение и спазм сосудов в ухе кролика и на конечностях у обезьян.

Сходное явление наблюдалось у больных, которым была сделана внеган-

глионарная симпатэктомия по поводу болезни Рейно. При физиологической концентрации адреналина в крови появлялось внезапное побледнение и синюшность, наподобие того, что отмечалось перед операцией (6, 28). Smithwick, производя грудно-шейные симпатэктомии удалял звездчатый ганглий и I шейный ганглий а при заболеваниях нижних конечностей, ганглий L₂, L₃. Он заметил при этом, что операции на верхней конечности давали заметно худшие результаты, чем операции на нижних конечностях и рецидивы появлялись уже спустя 2 недели после операции. Размышляя над причинами столь резкой разницы, Smithwick пришел к выводу, что эти операции существенно отличаются между собой. При грудной симпатэктомии повреждается большинство клеток, в которых начинаются внеганглионарные волокна, в то время, как поясничная симпатэктомия является операцией на предганглионарных волокнах. Эти предположения подтвердились при экспериментах на обезьянах (28). Ascroft показал, что хорошие результаты после поясничных ганглиотомий исчезают, если во втором этапе произвести перерезку и крестцовых ганглий, прерывая таким путем внеганглионарные волокна для нижних конечностей. Фазность реакции после симпатической денервации объясняется также сенсibilизацией к адреналину. Она исчезает как только восстанавливается основное симпатическое напряжение.

За последнее время некоторые авторы стали сомневаться в наличии сенсibilизации больных к адреналину после симпатэктомии. Доказано, что у экспериментальных животных после внеганглионарных операций возвращается основное напряжение и что оно в 4 раза больше, чем после предганглионарных операций (28); однако у людей эти явления не подтвердились и у них возвращающееся основное напряжение остается таким же после предганглионарных, как и после внеганглионарных операций. В связи с этим многие хирурги при сосудодвигательных расстройствах в верхней конечности удаляют звездчатый ганглий вместе с I и II шейными ганглиями.

Рецидивы после симпатэктомий. В большинстве случаев после симпатэктомий сосудодвигательные рефлексы и секреция потовых желез полностью исчезают спустя 6—12 месяцев после операции. После этого у многих больных появляются симптомы, свидетельствующие о восстановлении функции симпатической системы на денервированном участке. Иногда при теплых конечностях это только слабые, непостоянные, сосудодвигательные рефлексы и потливость, иногда рецидивируют симптомы сосудистого заболевания, такие же как и перед операцией (рис. 184). Это явление объясняется:

- 1) регенерацией симпатических волокон;
- 2) восстановлением функций через дополнительные симпатические узлы.

Регенерация. Некоторые авторы (28) считают, что оставшиеся после симпатэктомии волокна способны регенерироваться. Предганглионарные волокна регенерируются быстрее, чем внеганглионарные, причем регенерация происходит легче, если денервация была произведена неполностью (16, 28). Чтобы предупредить возможную регенерацию, многие хирурги пришивают разрезанные концы предганглионарных волокон к мышцам, покрывают их шелком или танталовым мешочком или сжимают специальным зажимом. Однако не все хирурги согласны с возможностью регенерации после симпатэктомии. Некоторые считают, что функция симпатической системы восстанавливается даже там, где соответственно обрабатываются концы перерезанных предганглионарных волокон. Сомнительно также, возможно ли, чтобы предганглионарные холинергические волокна могли перерасти в внеганглионарные адренергические волокна. Также мало вероятно, чтобы в течение 6 месяцев регенерирующие предганглионарные волокна смогли перерасти в денервативный внеганглионарный нейрон.

Усиление функции дополнительных ганглиев. Во всей симпатической системе разбросаны ганглии, волокна которых не соединяются с симпатическим поясничным стволом. Это и есть дополнительные, или посредственные, ганглии. Они имеют свои соединяющие белые и серые веточки, через которые симпатические волокна проникают в спинномозговые нервы и даже непосредственно в сосуды.

Дополнительные ганглии для сосудов верхней конечности могут находиться в спинномозговом канале, откуда при помощи малой веточки (так наз. нерв Wreite) (20) соединяются с верхней частью плечевого сплетения. Дополнительные ганглии для нижней конечности находятся в поясничной мышце, на

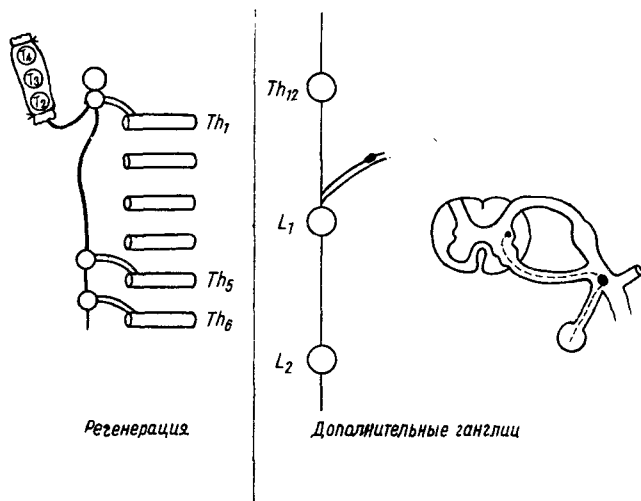


Рис. 184. Причины рецидивов после симпатэктомий (схема)

поперечных отростках поясничных позвонков или даже на передней поверхности передних спинномозговых корешков. Эти ганглии являются непостоянными, и они не доступны для хирурга при обычных грудно-шейных и поясничных симпатэктомиях. Возможно, что рецидивирующие спустя несколько месяцев после операции сосудодвигательные рефлексy вызваны усиленной функцией дополнительных ганглиев.

ОКОЛОАРТЕРИАЛЬНАЯ СИМПАТЭКТОМИЯ

Околоартериальная симпатэктомия (*sympatectomia periarterialis*) является первой операцией на симпатической системе, которую предложил в 1916 году Leriche для лечения сосудистых спазмов. Эта операция сводится к отслоению наружной оболочки на участке в 10—15 см. Кроме Франции, вернее, кроме школы Leriche, операция эта нигде не применяется. Сразу же после удаления наружной оболочки вместе с конечными внеганглионарными симпатическими волокнами, появляется спазм во всей артерии, вместе с связанными с ней капиллярами (16). После 5—6 часового спазма наступает противоположная фаза, и сосуды начинают расширяться. Температура кожи поднимается на 2—3 градуса, увеличивается осциляция, больной отчетливо ощущает тепло в конечности и даже чувство „ожога“. Эффект симпатэктомии лучше всего заметен на более мелких и средних артериях мышечного типа. У животных не удалось вызвать этой реакции.

По Leriche период расслабления в лучевой и бедренной артерии обычно продолжается 3—4 дня, затем постепенно сосуды суживаются и возвращаются к исходному состоянию. Стабилизация наступает через 2—4 недели. После десимпатизации аорты, брыжеечной и бедренной артерии, вторичное расслабление, видимо, продолжается дольше. Отдаленные результаты после околоартериальной симпатэктомии неудовлетворительны и непостоянны. Эта операция не может давать постоянного или длительного пареза симпатических волокон, так как она производится на внеганглионарных волокнах, во время которой удаляется один или два источника симпатической иннервации артерии. После симпатэктомии этого типа в низких и высоких участках артерии не нарушается сегментарная иннервация сосудов, осуществляемая через веточки, идущие от спинномозговых нервов. Расширение небольших артерий и увеличение температуры кожи, отмечаемые после околоартериальной симпатэктомии, следует рассматривать как сосудистонервный рефлекс. Он всегда сопутствует всем операциям на артериях, во время которых отсепааровываются сосуды и накладывається артериальный шов.

КАПИЛЛЯРНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

В капиллярах происходит обмен жидкостями между кровью и тканями. Равновесие кровообращения (состояние, когда нет ни отека, ни обезвоживания на данном участке) наступает тогда, когда количество вытекающей из капилляров жидкости равно количеству жидкости, переходящей из тканей в капилляры (26, 29). Эти условия соблюдаются потому, что существует специальное распределение давлений (рис. 185), арифметическая сумма которых на

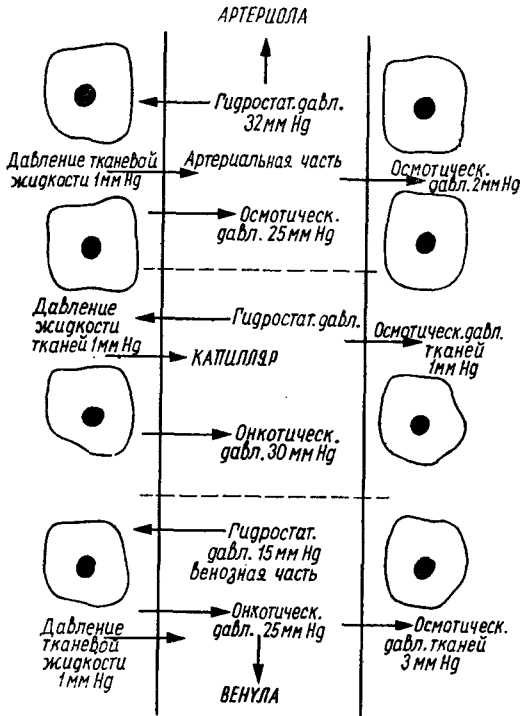


Рис. 185. Распределение давления в капиллярах

артериальном конце капилляров (так наз. фильтрующее давление) составляет 8 мм Hg по направлению к тканям а на венозном конце капилляров (всасывающее давление) тоже 8 мм Hg, но направленное в противоположном направлении — в капилляры.

Фильтрующее давление равно разнице гидростатического давления, существующего на конце капилляров плюс осмотическое давление тканевой жидкости против онкотического давления в плазме минус давление тканевой жидкости. Всасывающее давление равняется разнице онкотического давления плазмы + давление тканевой жидкости против осмотического давления тканевой жидкости + гидростатическое давление капилляров. В области самой петли капилляров давление по обоим сторонам является одинаковым, и на этом участке обмен, по всей вероятности, не происходит. На таблице IX представлено подробное распределение вышеописанных давлений.

Таблица IX

Распределение давления в капиллярах по данным T. Winsor и T. Raulston (29)

Часть капилляров	Гидростатическое давление в капиллярах в мм Hg	Давление тканевой жидкости в мм Hg	Онкотическое давление плазмы в мм Hg	Осмотическое давление тканевой жидкости в мм Hg	Арифметическая сумма в мм Hg	Эффект
Артериальная	+32	—1	—25	+2	+8	жидкость переходит из капилляров в ткани
Срединная	+29	—1	—30	+2	+1	практически отсутствует обмен между кровью и тканями
Венозная	+15	—1	—25	+3	—8	жидкость из тканей переходит в капилляры

Расстройства функции капилляров происходят в результате расстройства гидростатического давления, измененной проницаемости капиллярных стенок и изменений онкотического давления в плазме. Гидростатическое давление легко меняется, оно может быть различным даже в соседних капиллярах, отходящих от одной артерии. Это давление меняется в зависимости от положения конечности и изменения венозного давления.

Например, при поднятии руки выше уровня сердца давление артериальной части капилляров становится ниже 26 мм Hg и отчетливо поднимается (29) при спущенной руке. Таким же образом травма или высокая температура поднимают гидростатическое давление в капиллярах до 50 мм Hg, а холод снижает его.

Отек возникает в результате увеличения гидростатического давления как в артериальной части капилляров, так и в венозной. В первой усиливается сила, фильтрующая жидкость кнаружи, в другой, как это наблюдается при усиленном венозном давлении, уменьшается или совсем ликвидируется всасывающее давление. Иллюстрацией последнего является известная в кли-

нике картина отека нижних конечностей у больных с закупоркой артерии бедра или голени, у которых спустя несколько дней, проведенных в сидячем положении с опущенными ногами, возникает резкий отек обеих голеней. Если этот же больной получит достаточно большую дозу обезболивающего средства и 3 ночи будет спать в лежачем положении, тогда отек заметно уменьшится или вовсе исчезнет.

Другим фактором, от которого зависит функция капилляров, является проницаемость их стенок. Кислород, CO_2 и растворимые соединения переходят путем диффузии через стенку капилляров, другие растворимые в воде кристаллоиды или коллоиды и даже лейкоциты проникают через протоплазму (19) эндотелия. Белки проходят через стенку капилляров только при патологических условиях, вызывая при этом снижение онкотического давления. Иллюстрацией этого положения является высокое содержание белка в воспалительных отеках и появляющийся характерный волдырь после внутрикожного введения гистамина. Эта проба имеет практическое значение, так как в нормальных условиях через 3—5 минут после инъекции гистамина должен появиться волдырь. Если волдырь появляется позже, то это является доказательством нарушения кровообращения, без обнаружения характера и причины последнего. Усиленная проницаемость капилляров появляется при целом ряде болезней, которые обычно лечатся в клиниках внутренних болезней. Это болезни капилляров, протекающие с ослаблением их стенки (тромбоническая эритремия, расстройства кровообращения при лимфогрануломатозе, лейкемия, злокачественное малокровие при инфекциях, отравлениях и т.п.), а также возникшие в результате усиленной проницаемости стенок капилляров (сывороточная болезнь, крапивница, сосудисто-нервный отек).

Расстройства кровообращения в капиллярах выступают всегда в результате падения коллоидного давления в плазме. В клинике это наблюдается при расстройствах белкового хозяйства в самом широком смысле этого слова.

ВЕНОЗНОЕ КРОВООБРАЩЕНИЕ

В венах, как только кровь переходит через капилляры, давление крови, вызванное систолой сердца, заметно падает и составляет всего лишь 15 мм Hg, в нижней полой вене снижается до 0. Венозное кровообращение осуществляется труднее, так как масса крови в положении стоя должна еще дополнительно преодолеть силу тяжести (рис. 186). Несмотря на это, венозная кровь возвращается к сердцу в результате действия так наз. периферического венозного сердца (совместное действие других вен, которые у здорового человека в состоянии протолкнуть кровь к сердцу).

Факторами, способствующими проталкиванию крови, являются:

1) всасывающее отрицательное давление грудной клетки и движения диафрагмы;

2) сокращения поперечно-полосатой мускулатуры нижних конечностей;

3) венозные клапаны.

Роль поперечно-полосатых мышц и клапанов сводится к подъему венозного давления во время спазма мышцы. Небольшие вены, проходящие через мышечные массы, а также более крупные во время спазма (стояние, ходьба, бег), охватываются фасцией вместе с мышцей. Это вызывает прежде всего увеличение давления в небольших венах, откуда кровь переходит в более крупные вены, в которых имеются клапаны.

Увеличение давления способствует тому, что кровь преодолевает сопротив-

ление клапанов; во время же диастолы, когда венозное давление снижается, кровь не возвращается обратно, ибо ее задерживают клапаны. При каждой последующей систоле кровь переходит к последующему клапану и продвигается таким путем к сердцу. Показателем функциональной способности венозного кровообращения является его давление (табл. X), которое может меняться в зависимости от:

- 1) неправильной или изменившейся сердечной деятельности;
- 2) уменьшенного объема циркулирующей крови (шока);
- 3) расстройств проходимости вен, начиная от капилляров до правого предсердия.

Венозное давление в верхних и нижних конечностях может увеличиться в связи с имеющимися механическими препятствиями (недостаточность правого желудочка, тампонада сердца, эндокардит, стеноз, недостаточность трехстворчатого клапана). При препятствиях кровообращения в системе верхней поллой вены давление увеличивается только в верхних конечностях, но не в нижних, и наоборот, при непроходимости нижней поллой вены увеличивается венозное давление в нижних конечностях, но не в верхних.

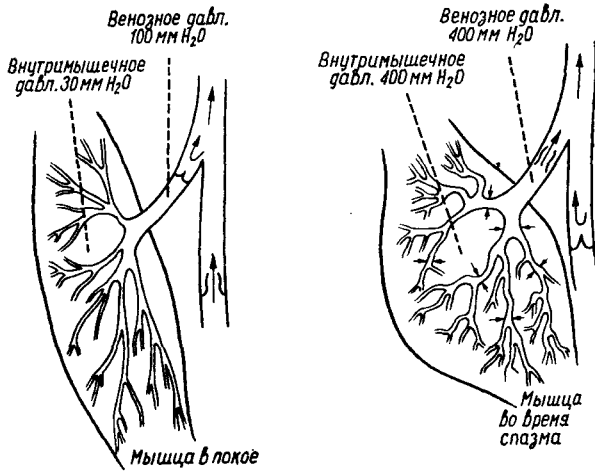


Рис. 186. Сокращение поперечно-полосатых мышц. Это облегчает передвижку крови к сердцу, преодолевая при этом силу притяжения

Таблица X

Нормальное венозное давление по данным T. Winsor и B. O. Raulston (29)

Вены	Венозное давление в мм H ₂ O	Давление в среднем измеренное у 100 людей в мм H ₂ O
Срединная вена предплечья и наружная поверхностная вена верхней конечности (<i>v.ena mediana et basilica antibrachii</i>)	66—140	97
Бедренная вена (<i>v. femoralis</i>)	98—128	111
Пястная вена (<i>v. metacarpea</i>)	70—146	120
Большеберцовая вена — возле внутренней лодыжки (<i>v. saphena magna</i>)	118—190	150
Тыльная вена стопы (<i>v. dorsalis pedis</i>)	124—210	176

Вены нижней конечности образуют 3 системы: поверхностную, глубокую и так наз. систему соединительных вен.

Глубокие вены сопровождают одноименные артерии.

Поверхностные вены (больше- и малоберцовые вены) проходят в подкожной клетчатке, причем первая попадает в бедренную вену на участке овальной ямки, а вторая в подколенную вену. Функциональная разница в обеих системах заключается в том, что глубокие вены проходят через мышцы, что затрудняет или делает невозможным их варикозное расширение. Кроме того, крепкие, плотно охваченные толстой фасцией поперечно-полосатые мышцы нижних конечностей исполняют роль периферического венозного сердца. Они облегчают кровообращение в глубоких венах и недопускают образования застоя крови, в особенности в стоячем положении, при ходьбе и при нагрузках. Поверхностные вены проходят в подкожной клетчатке и не подвергаются этому воздействию, так как они окружены только подкожной соединительной тканью.

Соединительные вены. Это обычно довольно короткие вены длиной 3—4 см, ширина которых в нормальных условиях не больше 0,3—0,5 см. Они соединяют глубокие вены с поверхностными.

Все вены нижних конечностей имеют клапаны. Последние так расположены, что у здорового человека кровь может проходить только кверху, к сердцу, или — как в соединительных венах — от поверхностных к глубоким венам. Во время работы мышц, как например, при ходьбе, кровь проталкивается из поверхностной системы в глубокую, а оттуда к сердцу. Если в какой-либо вене появляется недостаточность клапанной системы, нарушается функциональная способность сложного механизма, освобождающего венозную кровь, и в зависимости от степени и места недостаточности возникают изъязвления голени и варикозные расширения вен. Эти моменты выясняются при помощи исследования венозного давления здорового человека, у больных с варикозным расширением вен голени и тромбофлебитом глубоких вен голени. На рис. 187 показаны 3 схемы:

1. Нормальное давление в венах голени в положении стоя составляет по Pollack (25) и Linton (17, 18) около 85—90 мм Hg, т.е. оно равно тяжести столба крови высотой от места измерения до правого предсердия. Во время марша, когда весь механизм, облегчающий венозное кровообращение начинает функционировать давление снижается на 60—70% и составляет тогда максимально 10—20 мм Hg. Как только исследуемый останавливается, спустя около 30 секунд давление вновь возвращается к исходному пункту, т.е. к 80—90 мм Hg (см. рис. 187А).

2. У больного с варикозными расширениями вен, когда выявляется недостаточность клапанов, в особенности вен голени, измеряемое давление в положении стоя составляет как и у здорового человека 85—90 мм Hg. При ходьбе варикозные узлы заполняются через функционально недостаточные клапаны и венозное давление падает значительно меньше, чем у здорового человека, до 45—60 мм Hg. При остановке больного давление спустя 3 секунды возвращается к исходному состоянию (у здорового спустя 30 секунд). Если во время ходьбы сжать на бедре рукой или бинтом поверхностные вены (на участке недостаточного клапана) маршковое давление становится таким же, как и у здорового человека (см. рис. 187 В).

3. У больного с недостаточными клапанами глубоких и соединяющих вен голени, а также с изъязвлением последних давление в положении стоя будет таким же, как и у здорового человека — 85—90 мм Hg. При ходьбе оно не снижается, или снижается незначительно, до 75—80 мм Hg, а при остановке немедленно возвращается к показателям в состоянии покоя. После сжатия

бинтом поверхностных вен бедра, также и у больных с варикозными расширениями вен, давление при ходьбе не меняется (см. рис. 187 С).

Указанные исследования отчетливо показывают, что у больного с варикозными расширениями вен второго типа могут возникать кожные изменения, отек и т.п. только тогда, когда эти вены будут очень большими и когда больной будет очень долго ходить. У больного третьего типа, в особенности в положении стоя, имеются условия для недостаточного опорожнения кожных субкапиллярных сплетений, которые, будучи постоянно заполненными, со временем

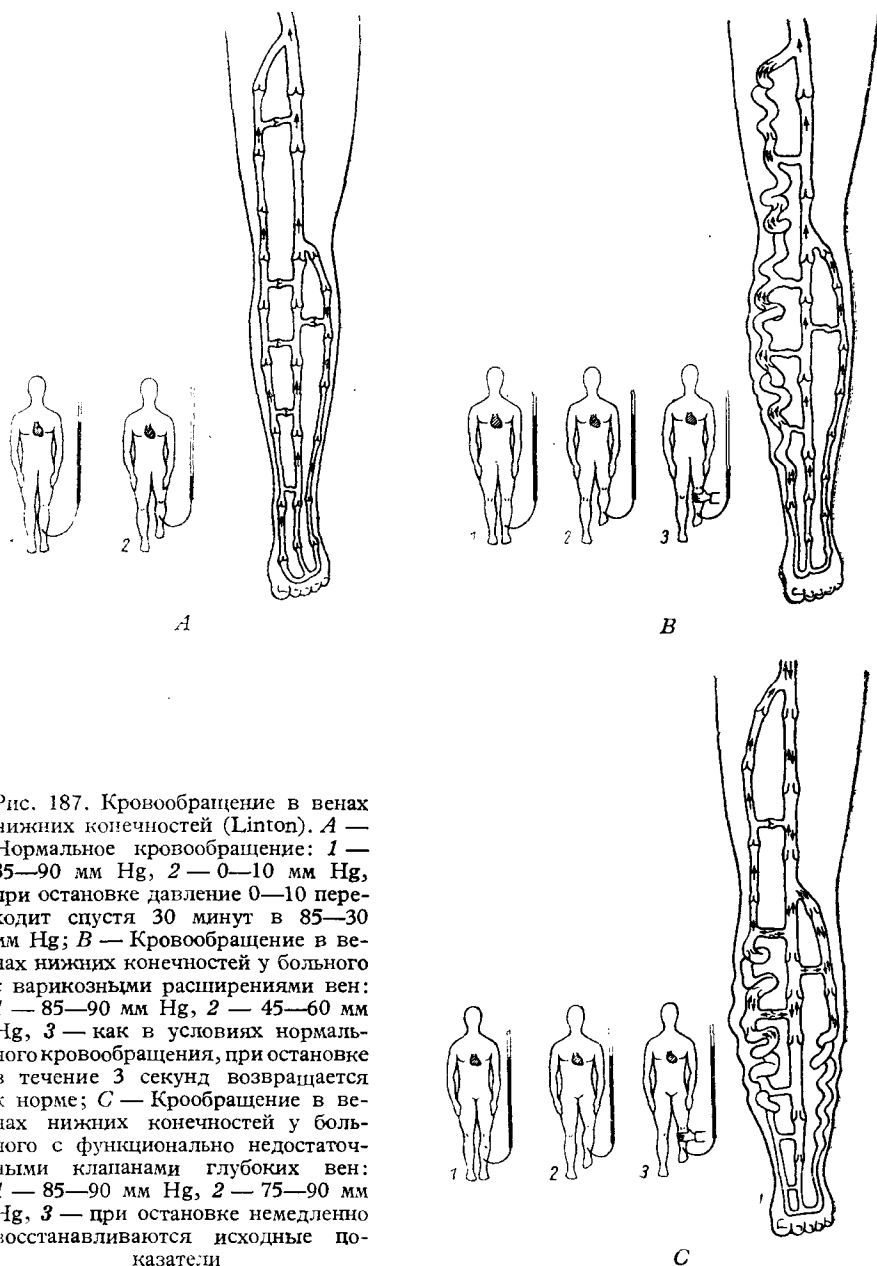


Рис. 187. Кровообращение в венах нижних конечностей (Linton). *A* — Нормальное кровообращение: 1 — 85—90 мм Hg, 2 — 0—10 мм Hg, при остановке давление 0—10 переходит спустя 30 минут в 85—30 мм Hg; *B* — Кровообращение в венах нижних конечностей у больного с варикозными расширениями вен: 1 — 85—90 мм Hg, 2 — 45—60 мм Hg, 3 — как в условиях нормального кровообращения, при остановке в течение 3 секунд возвращается к норме; *C* — Кровообращение в венах нижних конечностей у больного с функционально недостаточными клапанами глубоких вен: 1 — 85—90 мм Hg, 2 — 75—90 мм Hg, 3 — при остановке немедленно восстанавливаются исходные показатели

разрываются, вызывая кровоизлияния в подкожной клетчатке (характерные изменения окраски кожи), отеки и неизлечимые изъязвления. Правильность приведенных выводов подтверждает факт излечения изъязвления голени этого типа при условии, что больной будет соответственно долго лежать в таком положении, чтобы кровь стекала в силу своей тяжести и не возвращалась к кожным венам по направлению к функционально недостаточным клапанам.

ВАРИКОЗНЫЕ РАСШИРЕНИЯ ВЕН ГОЛЕНЕЙ

Варикозные расширения вен голени, по сути дела, являются вторичными изменениями, наступившими в результате недостаточности клапанов больше- и малоберцовых вен и иногда недостаточности соединяющих вен на бедре.

Вследствие недостаточности клапанов больше- и малоберцовые вены чрезмерно заполняются кровью; в результате нарушения структуры венозных стенок последние превращаются в расширенные короткие и волнообразно идущие венозные тяжи. Схожее явление встречается в технике, когда эластические и полуэластические сосуды в течение длительного времени остаются заполненными жидкостью под большим давлением. Недостаточность клапанов может появиться или в результате рецидивирующих расширений вен, или вследствие их врожденной слабой структуры. При тромбофлебите функционально недостаточными являются многие соединяющие вены на голени.

Богатая венозная сеть голени вместо 3 систем имеет одну, в которой кровь легко застаивается. Исследованный при помощи контрастного вещества (удельный вес контрастного вещества такой же, как и крови) ток крови в варикозно расширенных венах показывает, что (вопреки общепринятым взглядам) кровь, несмотря на недостаточность клапанов, не течет вниз по измененным венам. Введенный контраст в варикозные вены остается на месте или продвигается немного кверху и книзу, исчезает очень медленно, гораздо медленнее и труднее, чем у здорового человека. Это не противоречит явлению, наблюдаемому во время пробы Тренделенбурга, когда видно возвратное заполнение пустых вен.

Недостаточность клапанов большеберцовой вены четко выявляется в известной пробе Тренделенбурга. Эта проба чаще всего выявляет недостаточность самых высоких клапанов большеберцовой вены или — гораздо реже — недостаточность одной из двух вен, соединяющихся на бедре и которые находятся рядом с коленным суставом. Выявленная таким путем клапанная недостаточность на бедренных венах является показанием для операции и, как правило, гарантирует благоприятный ее исход.

Вторая проба известна под названием пробы Perthes: при зажатой большеберцовой вене кровь может передвигаться из переполненных варикозно-расширенных вен (при соучастии сокращающихся мышц) только через функционирующие соединительные вены. При этой пробе варикозные вены освобождаются довольно хорошо от крови. Но они остаются заполненными тогда, когда имеется недостаточность соединительных вен голени. Недостаточность этих вен почти всегда вызывается наступившими органическими изменениями, связанными с тромбом. Проба Perthes является хорошей демонстрацией того, что делается с такими средствами, как „Кайнон“ или „Варикоцид“, которые вводятся в поверхностные варикозные вены. Эти лекарства также как и кровь из поверхностных варикозных вен проходят в глубокие вены и вместо того, чтобы закрыть поверхностные вены, вызывают флебит глубоких вен. Это воспаление вызывает иногда необратимую инвалидность (изъязвление голени).

ТРОМБОФЛЕБИТЫ (ВЕНОЗНЫЕ)

Практически наиболее выгодно делить тромбофлебитические изменения в венах на: 1) септическое воспаление вен (*thrombophlebitis septica*); 2) тромбофлебитическое воспаление вен (*thrombophlebitis*); 3) венозные тромбофлебиты (*phlebothrombosis = thrombosis*); 4) воспаление вен, протекающее с полным закрытием оттока вен малого таза и нижних конечностей (*phlegmasia cerulea dolens*); 5) мигрирующее воспаление вен (*thrombophlebitis migrans*).

1. Септическое воспаление вен. До эпохи антибиотиков это заболевание встречалось очень часто, в настоящее время оно наблюдается редко. Это заболевание наблюдается в венах таза после инфекционной выкидышей, в полой вене при септическом воспалении брюшины, в коллатеральных синусах после гнойного воспаления червеобразного отростка и среднего уха. Сущность изменений сводится к гнойному воспалению стенки вены, которое сопровождается образованием тромба в самой вене. Во всех случаях сначала возникает гнойное воспаление стенок и только потом появляется в вене вторичный тромб, который при инфицировании может распасться, становясь причиной септикоциемии. К этой группе принадлежит и так наз. поверхностное воспаление вен (большеберцовой, реже малоберцовой). Чаще всего оно возникает после длительных 4—5-дневных капельных переливаний или в результате переноса инфекции из подкожной клетчатки на венозную стенку.

2. Тромбофлебиты. Тромбофлебиты (22) очень трудно дифференцировать от венозных тромбов. Протекают обычно без симптомов бактериальной инфекции; проведенные в этих случаях многократные посевы со стенок вен и с кровяных сгустков обычно дают отрицательные результаты. Гистологически в стенке вены имеют место явления воспаления с преобладанием лимфоцитарных инфильтратов. Такого рода воспаление вен возникает спонтанно, без какой-либо определенной причины.

До сих пор этиопатогенез этого заболевания не совсем ясен. Известно, что тромбофлебиты появляются как осложнения других болезней, например, рака (в особенности поджелудочной железы, легких и желудка) или воспалительных процессов (например, воспаление поджелудочной железы, легких и др). Это заболевание появляется также после травм и операций. При этих видах тромбофлебита сгусток крови сращен со стенкой сосуда. В результате воспалительного процесса появляются отчетливые клинические симптомы. Все это вместе создает парадоксальное явление, заключающееся в том, что чем отчетливее и болезненнее выступают симптомы заболевания, тем меньше опасность смерти в результате отрыва эмбола. Очень часто тромбофлебиту сопутствует отек. Распространенный отек (возникает в результате тромбофлебита малого таза) называется *phlegmasia alba dolens*. По Номанс (7) разница между *phlegmasia alba dolens* и далеко зашедшим обычным тромбофлебитом заключается в том, что при первом заболевании имеется значительное околососудистое воспаление, в которое втягиваются также и соседние лимфатические сосуды. Вторичная непроходимость этих сосудов вызывает на периферии значительный застой лимфы. Чаще всего это происходит тогда, когда вена становится полностью непроходимой.

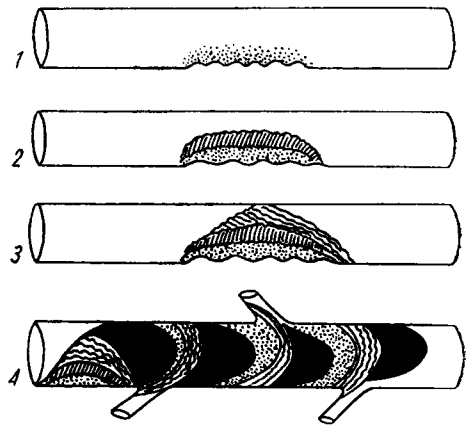
3. Венозные тромбы. Это заболевание отличается от тромбофлебита прежде всего клиническим течением, которое является более медленным или даже скрытым. Тромб прилегает к стенке и иногда не полностью закупоривает просвет сосуда. И поэтому при венозных тромбах чаще всего отсутствуют такие клинические симптомы, как воспаление, болезненность, отек и т.п., но зато свободно баллотирующий ломкий тромб очень легко отрывается от стенки сосуда, вызывая эмболию. Возможно, что всякий тромбофлебит

начинается таким образом, и только благодаря непосредственной связи тромба со стенкой сосуда создается описанный тромбофлебит.

4. Воспаление вен, протекающее с полным закрытием оттока из малого таза. Чаще всего это тромб тазовых вен, когда воспаление протекает с некрозом периферических частей конечностей. Синдром отличается резкими болями, а также обширной и немедленно появляющейся синюшностью всей конечности. Клиническая картина напоминает эмболию. Этого типа изменения возникают тогда, когда большинство или почти все пути оттока крови оказываются заблокированными. В этих случаях можно дискутировать о том, являются ли закупоренными многие мелкие веточки почти всех вен малого таза, или выключена венозная система позвоночника (Watson, 1).

5. Мигрирующий тромбофлебит. Рецидивирующий в различные отрезки времени (месяцы или годы) тромбофлебит возникает на фоне воспаления сосудов (*angitis*), как например, при болезни Бюргера, при раковых заболеваниях, в особенности поджелудочной железы и желудка. Это касается чаще всего поверхностных и глубоких вен нижних и верхних конечностей, а также поверхностных вен живота.

Рис. 188. Этапы возникновения тромбов: 1 — тромбоциты прилегают к стенке вены на месте повреждения ее; 2—3 — разрастание тромба путем концентрации тромбоцитов в так называемых „складках Zahn“, скопление фибрина и форменных элементов крови; 4 — после полного закрытия просвета возникает тромб (Hadfield)



Причины возникновения тромбофлебитов. Несомненно, что наиболее трудной проблемой является установление причин образования тромбов. До сих пор, несмотря на множество клинических исследований и больших экспериментальных работ, не удалось установить причину и механизм возникновения спонтанного тромбоза. Как и 40 лет тому назад, еще при жизни Aschoff считается, что возникновению тромба благоприятствуют замедленный ток крови, изменения в сосудистой стенке и в составе самой крови. Громадная литература, посвященная каждому из вышеперечисленных факторов, требует отдельного изучения. У больных, леченных в клиниках и в хирургических отделениях, 75% тромбов нижних конечностей сначала возникает во многих венах камбаловидной мышцы (*m. soleus*) на голени, в особенности при лежачем положении больного. Кроме того, тромбы образуются в венах стопы, таза и в малых венах приводящих мышц бедра. Акушер-гинеколог чаще всего встречается с инфекционным тромбофлебитом, который начинается в тазовых венах. В верхней конечности тромбы обычно образуются в результате чрезмерного отведения поднятой кверху конечности, а также после радикальной операции молочной железы. Тромб находится тогда в *v. axillaris* (рис. 188, 189).

Этапы возникновения тромбов (3, 7, 12) в вене следующие: находящиеся в крови тромбоциты прикрепляются к стенке вены в месте ее повреждения, травмы или других изменений. Возникающий таким образом малый пристеночный тромб почти целиком состоит из них. Этот же механизм, который

наблюдается обычно в сосудах при регенерации поврежденного эндотелия (например, небольшая рана артерии или вены) с той только разницей, что процесс на этом не кончается. При венозных тромбах, вероятно, в результате сужения просвета сосуда и замедления тока крови над первичным пристеночным тромбом, создаются дальнейшие наслаения. Они состоят также из тромбоцитов, которые укладываются послойно и косо к просвету сосуда. Таким образом создается бусоподобное образование, в котором измененные пластинки послойно создают так наз. складки Zahn. Одновременно с сужением просвета и замедлением тока крови освобождается тромбопластин, который не удаляется достаточно быстро, способствуя тем самым освобождению тромбина и превращению фибриногена в фибрин. Фибриноген создает между слоями тромбо-

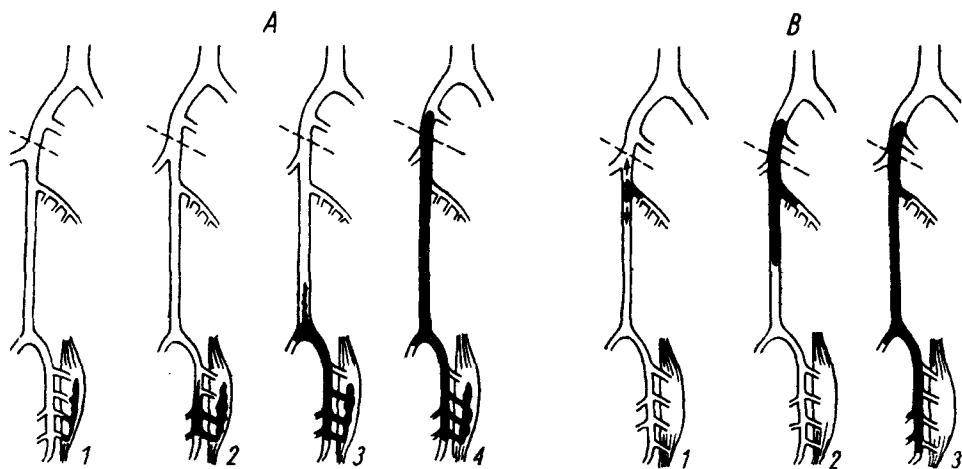


Рис. 189. Разрастание венозных тромбов в нижних конечностях (Cockett) *A*. 1 — ограниченный тромб в небольших венах камбаловидной мышцы, 2 — тромб переходит в заднюю большеберцовую мышцу, 3 — тромб доходит до подколенной вены, 4 — тромб охватывает всю бедренную вену; *B*. 1 — тромб, возникший в глубокой бедренной и бедренной венах, 2 — тромб разрастается кверху и книзу, 3 — тромб занимает уже всю бедренную вену

цитов подобие сетки, в которой дополнительно концентрируются лейкоциты и эритроциты. Как только полностью закрывается просвет сосуда, тромб усиливает свой рост, создавая таким путем пролиферирующий тромб, разрастающийся в соответствии с током крови до первых ответвлений. Если ток крови является достаточно активным, тромбоциты начинают концентрироваться в местах, откуда отходят ответвления, создавая в этих местах новый бусоподобный тромб. Такой же закупоривающий тромб организуется при последующих ответвлениях. Таким путем могут создаваться длинные тромбы (например, в нижних конечностях, где венозное кровообращение является относительно замедленным), размерами в 30—40 см (12). Очередные наслаивания тромба, начинающегося в венах икроножных мышц и таза, представлены на схеме Cockett (см. рис. 177, 188).

Литература

1. *Batson O. V.*: Annals of Surgery 112—138, 1940. — 2. *Bowkiewicz J.*: P. P. Rdg. — 3. *Boyd W.*: Pathology for the surgeon. Saunders, 1956. — 4. *Clark E. R., Clark E. L.*: Am. J. Anat. 66, 1, 1940. — 5. *Choróbski J., Stępień L.*: O chirurgicznym leczeniu zaburzeń naczynioruchowych. — 6. *Choróbski J.*: Układ współczulny i przywspółczulny, PZWL 1953. — 7. *Dodd H., Cockett F.*:

The pathology and surgery of the veins of the lower limbs. Livingstone-London, 1956. — 8. *McDonald D.*: Blood flow in arteries. London, 1960. — 9. *Frieman N. E., Smithwick N. R., White J. C.*: Amer. Journ. Physiology 107—529, 1934. — 10. *Goetz D. H. Murr J. G. S.*: Clin. Proceedings 3—102 — Mar., 1949.

11. *Green H. D.*: Methods in circulation. Medical Physics. Glaser O. The Year book publishers Chicago. Vol. I—II. 1950. — 12. *Hadfield C.*: Annals of the Royal College at Surgeons of England — 6—219, 1950. — 13. *Herrmann L. G., Bollack Ch.*: Surgery 38, 993—998, 1955. — 14. *Hoyer H.*: цит.. S. Nowicki (23). — 15. *Jacobs A. L.*: Arterial embolism in the limbs. E & S. Livingstone Ltd. Edinburgh—London, 1959. — 16. *Leriche R.*: Thromboses arterielles, Masson, 1946. — 17. *Linton R. R.*: Second Congress of the international Society of Angiology. Lisbon, 1953. — 18. *Linton R. R.*: Annals of Surgery 138—415, 1953. — 19. *Maximow A. A., Bloom W.*: A textbook of histology. W. B. Saunders. Praha — London, 1960. — 20. *Michejda K.*: P. P. Ch. 3, 477, 1950.

21. *Nielubowicz J.*: P. P. Ch. 6, T. 34, 1962. — 22. *Nielubowicz J.*: P. T. L. 3, 25, 27/28 1948. — 23. *Nowicki S.*: Choroby tętnic kończyn, PZWL, Poznań, 1958. — 24. *Olszewski W.*: Badania przepływu krwi w tętnicach kończyn dolnych. канд. диссерт. Мед. Акад. в Варшаве, 1961. — 25. *Pollack A. B., Taylor B. E., Meyers T. T., Wood E. H.*: J. Clin. Investig. 28, 559, 1949. — 26. *Starling E. H.*: J. Physiol., 19, 312, 1896. — 27. *Webber R. H.*: Annals of Surgery 145—365, 1957. — 28. *White J. W., Smithwick R.*: The anatomic nervous system. The Macmillan. Co. N. York, 1946. — 29. *Winsor T.*: Peripheral vascular diseases. Charles C. Thomas Springfield, 1959. — 30. Obrady XXXVIII Zjazdu Tow. Chir. Pol., Pol. Przegl. Chir. 6, P. P. Ch. 28, 7, 1956, 1957.

17

Патофизиология системы дыхания

Задачей системы дыхания является снабжение организма кислородом и удаление из него углекислоты. В работе системы дыхания различают две основные фазы: 1) вентиляция легких и 2) газообмен между воздухом в легочных альвеолах и кровью в легочных капиллярах.

ВЕНТИЛЯЦИЯ ЛЕГКИХ

Легкие находятся в грудной клетке в тщательно закрытом пространстве. Для того, чтобы заполнить это пространство, легкие всегда находятся в состоянии растяжения. Растяжению противодействуют эластические элементы легочного остова, которые отличаются своим постоянным напряжением. Последнее является показателем отрицательного давления (ниже атмосферного) в грудной клетке (в плевральной полости). Это давление колеблется от -6 до -2 мм Hg по отношению к атмосферному давлению; давление внутри дыхательных путей составляет от -2 мм Hg при вдохе до $+4$ мм Hg при выдохе. При резких дыхательных усилиях давление в плевральной полости колеблется и может снизиться до -40 мм Hg при очень глубоком вдохе, во время резкого выдоха или при позывах может увеличиться до соответствующих показателей выше атмосферного давления.

Вентиляция легких или газообмен между атмосферным воздухом и воздухом, находящимся в легочных альвеолах (альвеолярный воздух), происходит благодаря регулярным и постоянным дыхательным движениям грудной клетки и диафрагмы. При вдохе емкость грудной клетки увеличивается в периподулярных размерах, благодаря спазму и понижению диафрагмы и в передне-заднем и боковых размерах благодаря сокращениям межреберных мышц. Последние приподнимают ребра кверху и поворачивают их по отношению к позвоночнику, перемещая одновременно немного в сторону. Диафрагма и межреберные мышцы являются основными дыхательными мышцами. При усиленном вдохе или при одышке во время работы в акте дыхания принимают участие вспомогательные дыхательные мышцы (большая и малая грудные мышцы, передняя зубчатая и задняя зубчатая мышцы, все лестничные мышцы шеи). По окончании вдоха прекращается сокращение вдыхательных мышц и растянутые эластические элементы легких спадают, уменьшая объем грудной клетки.

В нормальных условиях выдох является пассивной фазой дыхания и происходит без участия мышц. Однако при усиленном выдохе, например, при вдувании или при наличии препятствия в дыхательных путях к акту дыхания подключаются и выдыхательные мышцы. К последним относятся мышцы стенки живота, которые увеличивают брюшной пресс и приподнимают диафрагму кверху. Некоторые из них прикрепляются к нижним ребрам и при сокращении тянут их книзу, уменьшая таким путем объем грудной клетки.

Во время нормального дыхания в состоянии покоя объем воздуха, попадающего в легкие при вдохе и удаляемого при выдохе, составляет около 500 мл. Этот воздух называем дыхательным воздухом. После нормального вдоха можно втянуть в легкие еще 1500—2000 мл воздуха, который называется резервной выдыхательной емкостью. После нормального выдоха, при максимальном напряжении выдыхательных мышц, можно освободить

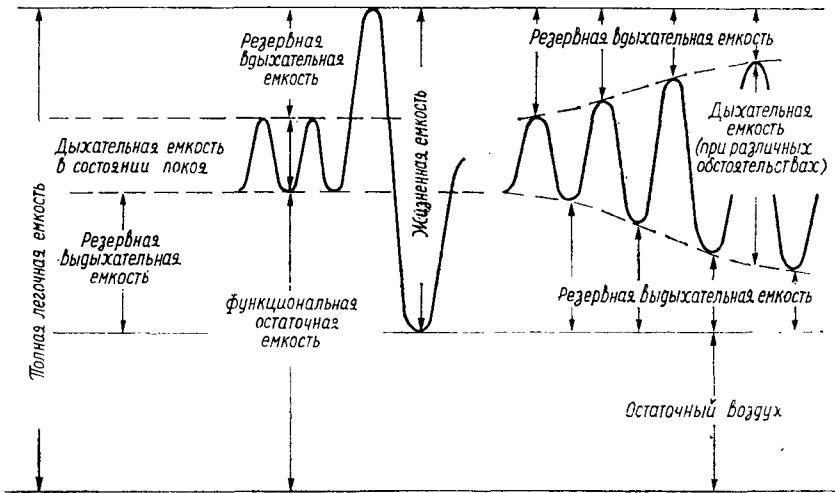


Рис. 190. Полная емкость легких и ее основные части (графическое изображение)

легкие от дополнительных 1500—2000 мл воздуха, который называется резервной выдыхательной емкостью. Дыхательный воздух и обе резервные емкости вместе составляют жизненную емкость легких. Этим термином обозначают то количество воздуха, которое можно после самого глубокого вдоха удалить из легких при максимальном выдохе. Жизненная емкость бывает различной в зависимости от возраста, пола, роста и веса тела. Она зависит от структуры грудной клетки и состояния дыхательной мускулатуры. Она меняется при перемене положения, достигая максимальных показателей при положении стоя и минимальных — при положении лежа с лицом, обращенным кверху. Имеются специально разработанные таблицы, определяющие нормы жизненной емкости легких для отдельных групп населения с учетом пола и возраста. Ориентировочно можно считать, что для взрослых мужчин нормальный показатель жизненной емкости составляет 3500—4000 мл, для женщин — 3000—3500 мл (рис. 190).

При самом глубоком выдохе в легких остается некоторое количество воздуха, которое называется остаточным воздухом; количество последнего равно около 1200—1500 мл, что составляет 20—30% всей легочной емкости. Полная

легочная емкость складывается из суммы жизненной емкости и остаточного воздуха. Сумма остаточного воздуха и резервной выдыхательной емкости составляет функциональный остаточный воздух или емкость равновесия.

Дыхательный воздух (в состоянии покоя 500 мл) не попадает полностью в легочные альвеолы, так как около 150 мл заполняют верхние и нижние дыхательные пути, этот воздух не принимает участия в газообмене. Это так называемое мертвое пространство. 350 мл воздуха смешиваются с функциональным остаточным воздухом или емкостью равновесия, составляющим около 3 л. Отсюда следует, что атмосферный воздух попадает в легочные альвеолы в 8—9-кратном растворенном состоянии; этот воздух благодаря

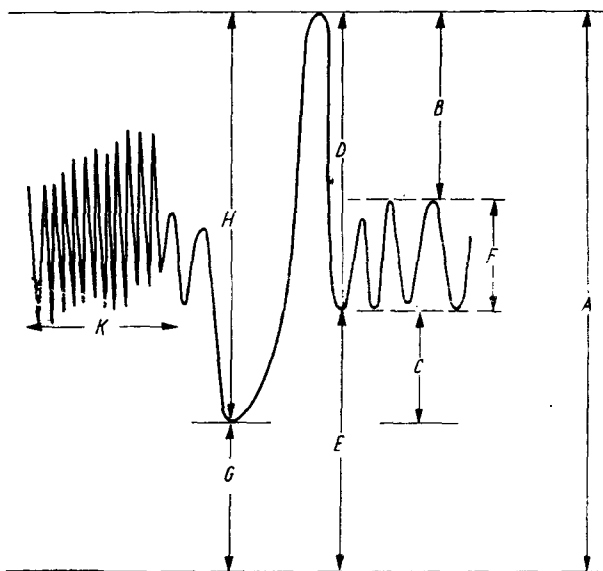


Рис. 191. Кривая спирографического исследования функциональной деятельности легких. Отклонение кривой вниз в отношении к отмеченному уровню указывает на расход кислорода. Сбоку приведена кривая, характеризующая максимальную дыхательную емкость

длительному пребыванию в альвеолах находится в состоянии газового равновесия с кровью капиллярных легочных сосудов. Ввиду этого состав альвеолярного воздуха подвергается в условиях дыхания в состоянии покоя только незначительным колебаниям.

Нормальное содержание CO_2 в альвеолярном воздухе составляет около 5,2%, кислорода — 13,3%. В атмосферном воздухе содержание кислорода составляет 20,96%, а CO_2 только 0,04%.

В выдыхаемом воздухе содержится 16,4% кислорода и 4,1% CO_2 ; объясняется это тем, что на 500 мл выдыхаемого воздуха имеется 150 мл воздуха из мертвого пространства, состав которого такой же, как и атмосферного.

Для оценки функциональной способности органов дыхания можно руководствоваться измерениями емкости легких и сравнением взаимоотношения отдельных составных частей полной емкости (рис. 191). Для этих измерений пользуются спирометрами. Однако при их помощи можно измерить только жизненную емкость легких.

Глубокое исследование вентиляционной функции можно произвести на спирометрах, записывающих как вентиляцию, так и расход кислорода во

время дыхания. При этом получается кривая вентиляции в состоянии покоя, дополненная измерениями жизненной емкости. Показателем расхода кислорода является отклонение кривой вниз по отношению к горизонтальной линии.

Чтобы проверить функциональную способность системы дыхания, сравнивается минутная вентиляция в состоянии покоя с максимальными вентиляционными возможностями больного. Для этой цели рекомендуется произвести ряд возможно глубоких и быстрых дыханий в течение от 15 до 30 секунд. Графическая регистрация этих дыханий позволяет произвести расчет количества воздуха, которое может исследуемый пропустить через свои легкие в течение определенного времени. Этот показатель пересчитывается на 1 минуту. Сравнение максимальной вентиляции, которую называют максимальной дыхательной емкостью с вентиляцией в состоянии покоя позволяет произвести оценку так называемого дыхательного резерва, которым располагает исследованный для того, чтобы проделать более тяжелую дыхательную работу.

Соответствующие показатели максимальной дыхательной емкости составляют для мужчин от 100 до 150 л в мин, для женщин — от 80 до 120 л в мин, в зависимости от роста, веса и возраста. Чтобы сделать возможным сравнение вентиляционной способности у различных лиц, введено понятие дыхательного резерва (процент максимальной дыхательной емкости).

$$\text{Дыхательный резерв} = \frac{\text{максимальная дыхательная емкость}}{\text{макс. дыхат. емкость} - \text{вентиляция в состоянии покоя}} \times 100$$

Нормальный дыхательный резерв должен составлять 93% максимальной дыхательной емкости.

Максимальная вентиляционная способность в большой степени зависит также от быстроты вдоха и выдоха. Показателем вентиляционной способности в связи с этим может быть измерение жизненной емкости по отношению к продолжительности выдоха (рис. 192). Исследуемый производит максимально возможный глубокий вдох, а затем старается как можно скорее произвести глубокий выдох. Эти действия регистрируются на быстро вращающемся кимографе спирометра. По Cournand и Richards в нормальных условиях 83% жизненной емкости должно выдуться в 1 секунду, 94% в течение 2 секунд и 97% в течение 3 секунд. Это исследование называется пробой Tiffeneau. При исследовании больных в Туберкулезном институте в Варшаве принято считать 70% жизненной емкости в течение 1 секунды за нижнюю границу нормы.

Skibiński ввел функциональную пробу, при которой учитывается жизненная емкость, частота пульса и время апноэ. Это так называемый показатель дыхательной деятельности и кровообращения (WKOS)

$$\text{WKOS} = \frac{\text{жизненная емкость} \times \text{время апноэ (в сек.)}}{\text{частота пульса в мин.}}$$

Для облегчения подсчетов жизненную емкость отмечают только двумя первыми цифрами: вместо 3500 в числителе пишут 35. Например, если у исследуемого жизненная емкость равна 3500 мл, время апноэ 50 секунд, а частота пульса 80 ударов в мин, то

$$\text{WKOS} = \frac{35 \times 50}{80} = 21,8$$

Считается, что если WKOS меньше 8, то это является признаком недостаточности кровообращения и дыхания. Норма для здоровых людей больше 12.

Значение этой пробы не велико, так как оно зависит в большей мере от силы воли, стало быть, от психического состояния и от соответствующего навыка.

Частота пульса во время исследования зависит также в некоторой степени от эмоциональных факторов. При этой пробе имеется слишком много неустойчивых факторов, чтобы можно было, основываясь на ней, дать оценку функциональной способности дыхательной системы. Положительной стороной этой пробы является простота и техническая легкость ее выполнения.

Легкие являются парным органом. Во многих ситуациях и прежде всего при установлении показаний для хирургического лечения легких очень полезным могут оказаться данные и показатели функциональной способности каждого легкого в отдельности. Сведения о функциональной способности

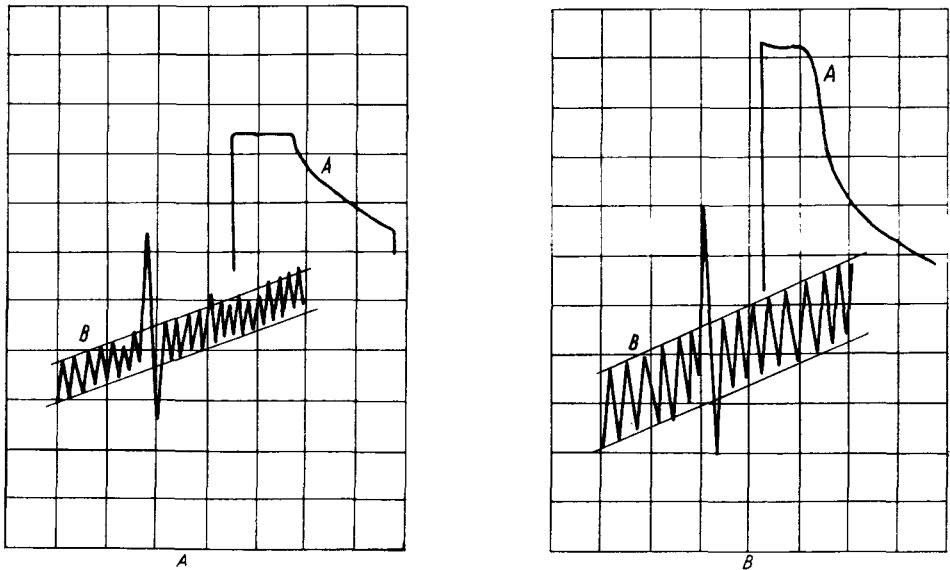


Рис. 192. Проба Тиффенеау определяет эластичность легочной ткани и грудной клетки. Скорость выдоха является единицей этой эластичности, А — проба в пределах нормы, В — удлиненный выдох

правого и левого легких получаем при помощи бронхоспирометрии (рис. 193). Исследование заключается в одновременной регистрации дыхательных кривых обоих легких. При исследовании необходимо использовать специальную двойную трубку Carlens, благодаря которой можно полностью разделить вентиляцию обоих легких. При оценке результатов бронхоспирометрии не обращают внимания на абсолютные цифры, так как минутная вентиляция является увеличенной, в результате эмоциональных факторов усиливается расход кислорода. Жизненная емкость обоих легких обычно является более низкой, чем жизненная емкость, измеряемая обычным способом, так как трубка Carlens создает препятствие в дыхательных путях. Бронхоспирометрия дает возможность сравнить, каково участие (в % отношении) обоих легких в общей функциональной деятельности дыхательной системы. Поскольку правое легкое немного больше левого, считается, что правильными соотношениями будут 52—58% для правого легкого и 42—48% для левого легкого. При оценке результатов принимается во внимание жизненная емкость, минутная

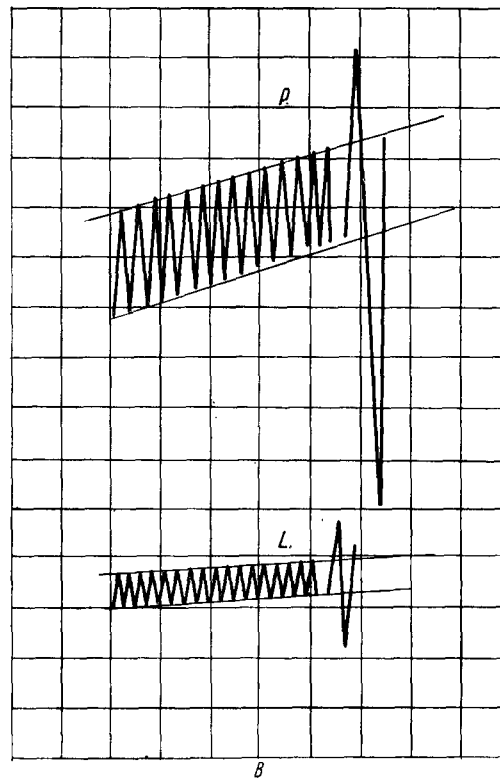
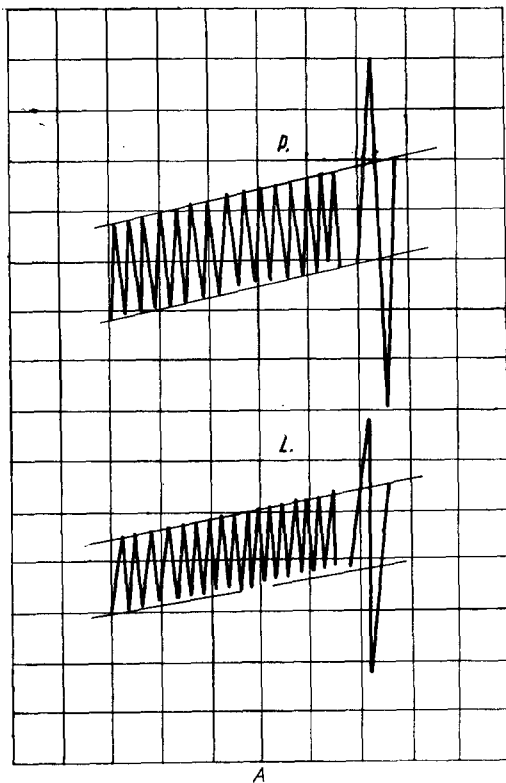


Рис. 193. Бронхоспирометрия. Одновременно снятая кривая функции каждого легкого в отдельности. Сравнивается процентное участие каждого легкого в минутной вентиляции, жизненной емкости и в расходе кислорода, *A* — здоровый человек, *B* — функциональная способность правого легкого (*P*) лучше левого (*L*)

вентиляция и минутный расход кислорода. Последний показатель является самым важным. Во время бронхоспирометрии не производят исследования максимальной дыхательной емкости, не производят пробы Tiffeneau, так как наличие толстой трубки в трахее извращает результаты и показатели этих проб.

ГАЗООБМЕН

В условиях покоя человек потребляет около 250 мл кислорода на минуту, выделяя в это же время около 200 мл CO_2 . Соотношение удаляемого CO_2 к поглощенному кислороду ($\text{CO}_2 : \text{O}_2$) называется дыхательным показателем. Величина последнего зависит от материала: при окислении углеводов он равен 1, белков = 0,81, жиров = 0,707. Исчезновение кислорода при окислении белка и жиров объясняется тем, что часть кислорода расходуется на окисление водорода и частичное окисление азота, а не только углерода.

Газообмен между атмосферным и альвеолярным воздухом, альвеолярным воздухом и кровью, кровью и тканями подчиняется физическим законам. Представим себе резервуар, в котором находятся одинаковые количества двух различных газов. В резервуаре давление равно одной атмосфере. Если количество газов по объему равно, то каждый из них вызывает давление в $\frac{1}{2}$ атмосферы или 380 мм Hg. Если, например, один газ составляет 20%, а другой 80%, давление в резервуаре равно 1 атмосфере, то первый газ вызывает давление, равное 20% атмосферного давления, т.е. около 152 мм Hg, а второй газ 80% или 608 мм Hg. Эти давления называются парциальным давлением газов.

Давление газа, находящегося в жидкости, не имеет столь прямой связи с объемом его. Лучше всего это объяснить на примере. Внесем определенное количество воды в камеру, заполненную CO_2 под давлением в 1 атмосферу. CO_2 будет растворяться в воде до тех пор, пока наступит насыщение им жидкости. В этот момент переход CO_2 из воды в окружающую среду будет происходить также быстро, как из окружающей среды в воду. Можно сказать, что давление, вызванное газом в воде, равно давлению, которое вызывает газ в атмосфере над водой (в нашем примере — 1 атмосфера). Другими словами, давление газа в жидкости является проявлением стремления газа к „уходу“ из жидкости и равняется давлению газа в летучем состоянии. Если исследуем воду на содержание CO_2 , то окажется, что каждый мл содержит 1,7 мл газа (при температуре 0°). Если повторить этот опыт, поместив воду в атмосферу кислорода вместо CO_2 , то в момент насыщения давление O_2 в воде равнялось бы 1 атмосфере, но в каждом мл воды находилось 0,049 мл кислорода. Повторяя этот опыт с другими жидкостями, мы получим другие результаты. Однако, сохраняя условия эксперимента, все газы (в состоянии насыщения), находящиеся в жидкостях, дают давление, равное 1 атмосфере. Стало быть, количество газа в жидкости зависит от его растворимости, с другой стороны, давление газа частично (если имеется смесь газов) в жидкости зависит от давления газа в летучем состоянии, когда жидкость достигла состояния равновесия. Это рассуждение можно применить к биологическим жидкостям. Если две пробы крови с различным содержанием гемоглобина будут насыщены атмосферным воздухом, то обе будут содержать кислород под давлением 159 мм Hg, но содержание кислорода в мл будет в обеих пробах различным в зависимости от концентрации гемоглобина. Эти же законы о пе-

реходе газа из летучей фазы в жидкое состояние относятся к двум растворам, отделенным перегородкой, которая пропускает эти газы.

Эритроциты и плазма, плазма и тканевая жидкость, тканевая жидкость и клетки отвечают условиям жидкостей, разделенных перегородкой, которая пропускает газы. Газ с более высоким давлением в одном растворе будет переходить в другой до тех пор, пока давление газа в обеих жидкостях станет одинаковым. Если давление газа в биологической жидкости равняется, например, 40 мм Нг, это значит, что стремление этого газа к уходу из жидкости уравновешено перемещением этой жидкости в атмосферу с парциальным давлением газа в 40 мм Нг.

При газообмене между кровью и тканями дыхательные газы находятся в небольшом количестве в обычном растворе, а их остальная часть — в свободных химических соединениях. Однако это незначительное количество газа в растворе определяет давление, а от последнего зависит то направление, по которому будет происходить диффузия газов. Физический раствор O_2 в крови составляет только 1% всего содержания O_2 в крови, но кислород из альвеол может попасть в гемоглобин эритроцитов, проходя только через фазу раствора в плазме. Переход кислорода из легочных альвеол в кровь происходит благодаря тому, что парциальное давление кислорода в альвеолах является более высоким, чем в физическом растворе плазмы. Следует подчеркнуть, что давление, вызываемое небольшими количествами газов в физическом растворе, влияет на направление обратимых химических реакций, связывающих большинство газов, переносимых кровью. Как уже отмечалось, состав альвеолярного воздуха подвергается очень малым изменениям и то благодаря тому, что небольшое количество дыхательного воздуха растворяется в относительно большом количестве функционального резервного воздуха. Даже небольшие изменения состава альвеолярного воздуха и в особенности изменения содержания CO_2 отчетливо влияют на дыхательный центр и вызывают изменения в дыхательном ритме. При увеличенном содержании CO_2 дыхание становится более частым и глубоким, и благодаря этому излишек газа удаляется из легких. Нормальное содержание CO_2 в альвеолярном воздухе равняется 5,2%, кислорода — 13,3%. Колебания содержания кислорода должны быть значительно большими, чтобы могли вызвать изменения дыхательного ритма.

Частичное давление дыхательных газов в альвеолярном воздухе артериальной и венозной крови представлено на нижеследующей таблице.

Частичное давление в мм Нг

Газы	Венозная кровь	Альвеолярный воздух	Артериальная кровь
O_2	40	101	90
CO_2	46	40	40
N_2	572	572	572
Водяной пар	47	47	47
	705	760	749

Эти цифры иллюстрируют диффузию газов между различными средами в зависимости от разницы парциальных давлений. Эта разница для кислорода в альвеолярном воздухе и в венозной крови составляет больше, чем 60 мм Нг, артериальная кровь, оттекая из легких, не находится в состоянии полного равновесия с альвеолярным воздухом, если иметь в виду давление кислорода.

Давление CO_2 в венозной крови выше только на 6 мм Hg давления этого же газа в альвеолярном воздухе, однако имеется полное равновесие в парциальном давлении CO_2 между альвеолярным воздухом и артериальной кровью. Это доказывает, что диффузия CO_2 происходит очень быстро. Сумма парциальных давлений в артериальной крови, в особенности в венозной, является ниже атмосферного давления. Это зависит от CO_2 тканей, переносимого в большей части через кровь в химических соединениях в негасовом состоянии. Более низкое, чем атмосферное, давление газа в крови составляет основу для абсорбции газов из полостей тела, как например, при пневмотораксе или из легочной доли при закупорке бронха.

Кислород находится в крови, главным образом, в свободной связи с гемоглобином и только около 1% его в виде молекулярного кислорода, растворенного в плазме.

В 100 мл нормальной крови находится 15—16 г гемоглобина. Один г его может связать 1,4 мл O_2 . Нормальное насыщение кислородом артериальной крови составляет около 95%. Отсюда следует, что каждые 100 мл артериальной крови содержат в нормальных условиях 19,5 — 20 мл O_2 . В венозной крови насыщение кислородом составляет около 70%, и она содержит 14—15 мл O_2 на 100 мл крови. Отсюда следует, что каждые 100 мл крови оставляют в тканях, протекая через капиллярные сосуды, около 5 мл кислорода. В состоянии покоя минутный сброс сердца составляет около 6 л, отсюда расход кислорода в минуту — 300 мл.

Соединение O_2 с гемоглобином можно представить в виде обратимой реакции $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$. Равновесие этой реакции зависит, главным образом, от парциального давления кислорода в крови. Давление кислорода в артериальной крови (около 90 мм Hg) передвигает равновесие реакции в правую сторону, и около 95% гемоглобина соединяется с кислородом, создавая оксигемоглобин. При более низком парциальном давлении кислорода в венозной крови уже только 70% гемоглобина образует оксигемоглобин. Остальной гемоглобин не связан с кислородом, стало быть, редуцирован. При том же парциальном давлении кислорода количество оксигемоглобина зависит от парциального давления CO_2 .

Более высокое давление CO_2 вызывает уменьшенное количество оксигемоглобина, или, другими словами, CO_2 уменьшает способность гемоглобина связываться с кислородом. Графическое изображение этих явлений в виде так называемой кривой диссоциации гемоглобина (рис. 194) облегчает понимание этих далеко не простых зависимостей. Из рассмотрения этих кривых следует, что соединение гемоглобина с кислородом зависит от парциального давления кислорода. Кровь в легких должна находиться в состоянии равновесия с альвеолярным воздухом, и она действительно достигает уровня давления кислорода в 90 мм Hg. При этом уровне давления гемоглобин почти полностью окисляется. Когда артериальная кровь доходит до капиллярных сосудов, давление кислорода в плазме падает, так как выравнивается с парциальным давлением кислорода в тканях, где он меньше 50 мм Hg.

Снижение давления кислорода вызывает расстройство равновесия в уравнении $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$, что приводит к освобождению O_2 , который диффундирует по направлению к более низкому давлению, поочередно переходя через оболочки, окружающие эритроциты, плазму крови, сосудистый эндотелий, тканевую жидкость и, наконец, стенки клеток. В легких этот процесс является обратимым, и оксигемоглобин восстанавливается. Из кривой диссоциации гемоглобина следует, что при высоком парциальном давлении изменения его влияют незначительно на процесс насыщения кислородом гемогло-

бина. Падение парциального давления кислорода от 100 мм Hg до 50 мм Hg вызывает (при нормальном давлении CO_2 в 40 мм Hg) снижение насыщения гемоглобина с 99% до 89%; дальнейшее падение парциального давления от 50 до 0 мм Hg вызывает полную редукцию гемоглобина. Практически это значит, что даже в довольно широких границах парциального давления в легких гемоглобин артериальной крови в большой степени насыщен кислородом. Зато в тканях, в которых парциальное давление кислорода является низким (ниже 50 мм Hg), даже небольшое падение парциального давления кислорода освобождает больше кислорода, чем это возможно при высоком давлении.

Реакция $\text{Hb} + \text{O}_2 \rightleftharpoons \text{HbO}_2$ происходит очень быстро, продолжается всего лишь 0,05 секунды, в то время как переход эритроцита через капиллярный сосуд легких продолжается около 1 секунды. Артериальная кровь в нормаль-

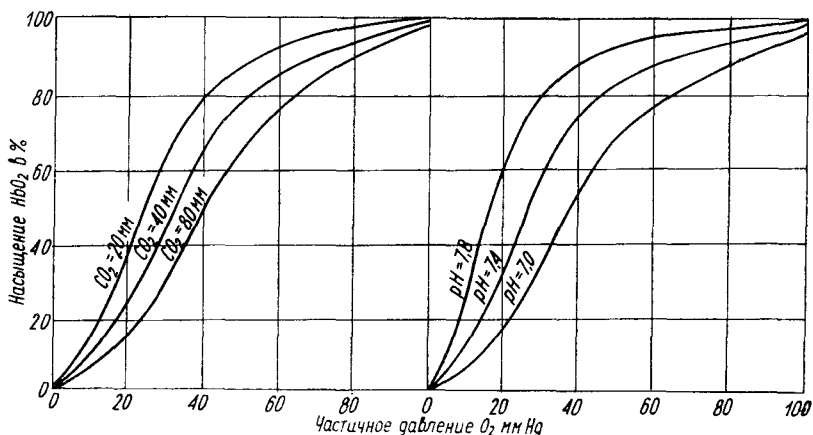


Рис. 194. Кривая диссоциации гемоглобина. Чем больше парциальное давление CO_2 и чем более кислой является среда, тем легче отделяется свободный кислород от оксигемоглобина

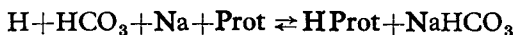
ных условиях насыщается кислородом не больше, чем в 95%. Это зависит от неполной вентиляции легких, так как некоторые альвеолы вовсе не вентилируются; кроме того, неокисленная кровь из бронхиальных вен попадает в легочные вены.

Ткани поглощают из каждой 100 мл крови около 5 мл кислорода и отдают этой же крови 4—5 мл CO_2 . Переход этого газа из тканей в кровь и из крови в легочные альвеолы зависит также (как и при переходе кислорода) от разницы парциальных давлений. В обычном физическом растворе в 100 мл крови находилось бы 2,5—3 мл CO_2 ; измерения же показывают, что содержание CO_2 в крови составляет 50—60 мл CO_2 в 100 мл крови. Это содержание CO_2 объясняется тем, что газ обладает качествами кислотного ангидрида и связан с рядом буферных тел крови. CO_2 в крови быстро растворяется в плазме и кровяных клетках и вступает в реакцию с водой $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} = \text{H}_2\text{CO}_3$. В обычных условиях это свободная реакция, однако внутри эритроцитов реакция благодаря наличию в них ангидразы карбоната заметно ускоряется. Направление реакции устанавливается разницей парциальных давлений, но фермент отчетливо ускоряет синтез угольной кислоты из CO_2 и воды и, наоборот, освобождает CO_2 из угольной кислоты.

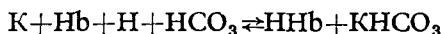
В плазме диссоциация H_2CO_3 ограничивается следующей реакцией:



Кислота нейтрализуется белками плазмы, которые являются более слабыми кислотами, чем угольная кислота, и выступают в виде карбонатных солей.



Благодаря наличию в кровяных клетках карбоангидразы ускоряется синтез угольной кислоты. Эта кислота соединяется с гемоглобином и, по сути дела, является ее калиевой солью.



Быстрый синтез и нейтрализация угольной кислоты в кровяных клетках приводит к снижению молекулярного давления CO_2 в плазме, что вызывает переход CO_2 в кровяные клетки при схожей реакции. В кровяных клетках создается большая концентрация ионов HCO_3^- . Поскольку клеточная оболочка кровяных клеток пропускает анионы (но не катионы), постольку усиленное давление приводит к диффузии ионов бикарбоната в плазму.

Отсутствие соответствующего катиона, который мог сопутствовать HCO_3^- , вызывает образование дополнительного электростатического заряда в кровяных клетках, что в свою очередь притягивает к ним анионы из плазмы, главным образом Cl^- . Этот обмен, известный под названием движения хлоридов или феномена **Hamburger**, продолжается до наступления равновесия.

Указанное течение реакции наблюдается при просачивании крови через периферические капиллярные сосуды. В венозной крови имеется равновесие между HCO_3^- и Cl^- в кровяных клетках и плазме. При просачивании через капиллярные сосуды легких разница молекулярных давлений вызывает переход CO_2 из крови в легочные альвеолы. При падении молекулярного давления CO_2 реакция $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{CO}_3$ передвигается влево и заметно ускоряется благодаря наличию карбоангидразы.

Реакция $\text{K} + \text{Hb} + \text{H}^+ + \text{HCO}_3^- \rightleftharpoons \text{HHb} + \text{KHCO}_3$ при удалении H_2CO_3 и синтеза оксигемоглобина передвигается влево. Оксигемоглобин является более сильной кислотой, чем угольная кислота и выталкивает последнюю из солей угольной кислоты. Таким образом, благодаря увеличению в легких окисления гемоглобина, облегчается освобождение CO_2 и, как следует из кривых диссоциации оксигемоглобина, увеличение в тканях молекулярного давления CO_2 ускоряет освобождение CO_2 из оксигемоглобина. Уменьшение количества ионов HCO_3^- в кровяных клетках вызывает нарушение равновесия диффузии HCO_3^- из кровяных клеток в плазму и хлора из плазмы в кровяные клетки. Это равновесие восстанавливается путем перехода HCO_3^- из плазмы в кровяные клетки и хлора из кровяных клеток в плазму. Таким образом возвращаемся к исходным данным.

Механизм движения хлоридов нарушает связь CO_2 в кровяных клетках с основной и облегчает буферную функцию, которую выполняет гемоглобин по отношению к окружающей плазме.

Гемоглобин способствует движению CO_2 еще и иначе, а именно: 1) через непосредственную связь CO_2 с группой NH_2 гемоглобина; 2) путем создания карбаминных соединений. Эта реакция происходит очень быстро и, как кажется, в небольшой степени зависит от молекулярного давления CO_2 . Физиологическое значение этой реакции заключается в том, что редуцированный

гемоглобин легче, чем оксигемоглобин связывает CO_2 со своими аминными группами. В связи с этим окисление гемоглобина в легких разлагает аминные соединения, синтезированные во время перехода крови через ткани.

Это количество CO_2 составляет небольшую часть общего количества CO_2 , содержащегося в крови, примерно пятую часть или несколько больше освобожденного из крови во время перехода через легкие.

РЕГУЛЯЦИЯ ДЫХАНИЯ

В нормальных условиях регуляция дыхания зависит от дыхательного центра, находящегося в продолговатом мозгу. Этот центр очень чувствителен к CO_2 , усиление парциального давления этого газа в артериальной крови усиливает функциональную деятельность его, углубляя и ускоряя процесс дыхания. Ускорение дыхательного ритма уменьшает содержание и парциальное давление CO_2 в альвеолярном воздухе. Разница давлений CO_2 в венозной крови и в альвеолярном воздухе увеличивается, усиливается удаление CO_2 из легких кнаружи. Уровень CO_2 в крови понижается, дыхательный центр ослабляет свою функцию — дыхание возвращается к норме. Взаимозависимость функции дыхательного центра и давления CO_2 в альвеолярном воздухе способствует удержанию уровня давления в очень точных границах. Например, увеличение содержания CO_2 в альвеолярном воздухе на $\frac{1}{18}$ двукратно увеличивает вентиляцию легких. Увеличение CO_2 в дыхательном воздухе усиливает вентиляцию, однако только до определенных границ. Увеличение CO_2 свыше 9—10% вызывает паралич дыхательного центра, чему предшествуют оглушение и потеря сознания. Понижение давления CO_2 в легких вызывает понижение возбудимости дыхательного центра и может вызвать апноэ. Этого можно достичь путем сознательной гипервентиляции или применяя искусственное дыхание. Известно, что можно задержать дыхание в течение нескольких секунд, но это время можно продлить, если до этого сделать ряд глубоких дыханий. При гипервентиляции уменьшается процентное содержание CO_2 в легочных альвеолах и происходит быстрый переход CO_2 из крови в легкие. Если применить в течение длительного времени гипервентиляцию, то уровень CO_2 в крови значительно понизится и тогда апноэ можно удержать значительно дольше. Ясно, что гипервентиляция кроме понижения уровня CO_2 в альвеолярном воздухе повышает также парциальное давление кислорода; можно, стало быть, предполагать, что удлинение апноэ зависит от увеличенного количества кислорода в легких. До некоторой степени это верно. Однако энергичная гипервентиляция приводит у некоторых лиц к столь длительному апноэ, что у них отсутствие кислорода проявляется синюшностью, а раздражение дыхательного центра еще не наступило. Отмечалось, что CO_2 принимает участие в процессе отделения O_2 от оксигемоглобина. Если организм лишит CO_2 , то это неблагоприятно влияет на процесс окисления тканей. опыты на животных показывают, что длительное и энергичное искусственное дыхание может привести к летальному исходу, несмотря на то, что кровь была хорошо насыщена O_2 .

Уменьшение количества кислорода в атмосферном воздухе вызывает ускоренное дыхание, что в свою очередь уменьшает количество CO_2 в альвеолярном воздухе, в итоге — уменьшение возбудимости дыхательного центра. Как следует из кривой диссоциации кислорода в крови, уровень насыщения гемоглобина кислородом остается довольно высоким даже при довольно большом снижении парциального давления O_2 в крови. Уменьшение количества

кислорода в границах 13—14% оказывает незначительное влияние на ритм дыхания в состоянии покоя. Однако при небольшой нагрузке очень быстро возникает кислородное дыхание. Это же явление наступает при дыхании чистым воздухом на больших высотах, где процентное содержание кислорода в воздухе нормальное (20,9%), однако атмосферное дыхание, а затем парциальное давление кислорода уменьшается. Уменьшение количества кислорода ниже 10%, в особенности, если оно происходит быстро, приводит к синусе, одышке, оглушению и потере сознания. Увеличение процента кислорода в воздухе в нормальных условиях не влияет на дыхательный центр и ритм дыхания, так как гемоглобин почти полностью насыщен O_2 в легких уже при нормальном составе воздуха. Понижение рН крови (ацидоз) влияет на увеличение вентиляции прежде всего в результате увеличения парциального давления CO_2 . Одно лишь подкисление незначительно влияет на ритм дыхания.

Раздражения передаются в центральную нервную систему через блуждающий нерв. В нормальных условиях регуляция дыхания зависит от дыхательного центра. При патологических состояниях, при пораженной или ослабленной деятельности этого центра функции последнего принимают на себя хеморецепторы, находящиеся в шейном синусе, каротидном клубке и в дуге аорты. Рецепторы реагируют на химические изменения, происходящие в их окружении, и создают стимулы, которые переносятся в мозговые центры. Эти стимулы вызывают раздражение и поддерживают способность клеток центральной нервной системы отвечать на различного рода изменения. Без раздражителя клетки не могли бы демонстрировать свою активность. Действие хеморецепторов лучше всего проявляется во время одышки или наркоза. Патологическими факторами являются увеличенное парциальное давление CO_2 , уменьшенное давление O_2 и понижение рН.

Незначительные изменения в давлении CO_2 регулируются центром, находящимся в продолговатом мозгу, значительное увеличение CO_2 в крови вызывает паралич этого центра. В таких случаях хеморецепторы усиливают свою деятельность, независимо от уровня CO_2 . Раньше считалось, что отсутствие кислорода регулировалось центром дыхания (ускорение дыхания). В настоящее время считается, что уменьшение количества кислорода сначала угнетающим образом влияет на дыхательный центр, зато возбуждает через хеморецепторы усиленную вентиляцию легких. В равной мере понижение рН (усиление кислотности) возбуждает хеморецепторы.

КИСЛОРОДНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Имеются 4 основные причины кислородной недостаточности:

1. Недостаток кислорода, вызванный недостаточным парциальным давлением его в альвеолярном воздухе. При этой форме кислородной недостаточности легкие слишком мало доставляют кислорода крови. К этой группе причин относится также кислородная недостаточность, появляющаяся на больших высотах и недостаток кислорода в атмосфере, которым дышат, например, при применении несоответствующей смеси газов во время наркоза;

2. Недостаток гемоглобина, способного связывать кислород. Парциальное давление кислорода в крови и кислородное насыщение гемоглобина может быть нормальным, однако недостаток гемоглобина, который может связывать кислород, является причиной того, что из легких мало кислорода поступает в ткани. Таким образом, здесь существенной причиной ки-

слородной недостаточности является недостаточная транспортировка кислорода. Наиболее типичными примерами такой формы кислородной недостаточности являются недостаток гемоглобина в крови (анемия), а также отравление окисью углерода, который вызывает образование карбоксигемоглобина, дезактивирующего возможность окисления гемоглобина и превращения последнего в оксигемоглобин;

3. Недостаток кислорода, вызванный застоем. Появляется при значительном уменьшении тока крови в результате, например, шока, обезвоживания, недостаточности кровообращения. Уменьшение циркулирующей в организме массы крови влияет на уменьшение доставки кислорода в ткани;

4. Недостаток кислорода, вызванный токсическими изменениями в тканях, неспособных к ассимиляции кислорода. В этих случаях парциальное давление кислорода и его объемная компактность в крови являются нормальными, гемоглобин переносит кислород; недостаточность кислорода в тканях объясняется наличием токсических факторов, расстраивающих тканевое дыхание. Чаще всего этими токсическими факторами являются циан, алкоголь и барбитураты.

Кислородная недостаточность при хирургических заболеваниях чаще всего вызывается причинами, которые можно причислить к одной из вышеперечисленных групп. При шоке, вызванном кровотечением, имеется дело с недостатком кислорода, недостатком гемоглобина, а также небольшим количеством циркулирующей крови. Острая кислородная недостаточность повреждает органы и их функции. Это повреждение прямо пропорционально степени недостатка кислорода, а также времени кислородного голодания. Органы неодинаково реагируют на недостаток кислорода. Быстрее всего повреждается мозг. Уже спустя 3—4 минуты после полного прекращения поступления кислорода в мозг наступает необратимое повреждение мозговой коры. Сердце выдерживает гораздо более длительный период кислородного голодания.

Одним из наиболее важных с практической точки зрения последствий затяжной и длительной кислородной недостаточности является увеличенная проницаемость капилляров для жидкостей и белковых молекул. Таким образом, механизм, поддерживающий равновесие водного баланса, подвергается значительным и часто необратимым расстройствам. Клиническая картина этого явления хорошо известна хирургам при так называемом необратимом шоке, когда переливание крови и плазмы не в состоянии увеличить количество циркулирующей крови, именно потому, что белок и жидкость из сосудистого русла проникают в ткани.

РАССТРОЙСТВА ВЕНТИЛЯЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С ТРАВМАМИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

ОТКРЫТЫЙ ПНЕВМОТОРАКС

При нормальных условиях внутри плевральной полости имеется давление немного ниже, чем атмосферное (рис. 195). Как уже отмечалось, отрицательное давление заставляет эластический легочный остов занять минимальный объем. При закрытой грудной клетке легкие не могут сократиться. Этот механизм напоминает действие при вытягивании поршня из шприца при закрытом устье, куда насаживается игла: если шприц цел, нельзя вытянуть поршень, если не будет открыто устье. Если в результате травмы создается отверстие в стенке грудной клетки, воздух попадает в плевральную полость.

При этом ничто не противодействует сокращению легкого — легкое спадается.

При открытом пневмотораксе (рис. 196) объем легкого уменьшается до $\frac{1}{3}$ нормального его размера: уменьшение объема легкого вызывает рефлекторное ускорение и углубление дыхательных движений. Дыхательные движения грудной клетки с травмированной стороны не влияют на объем легкого. При вдохе воздух из окружающей атмосферы свободно проходит через дефект

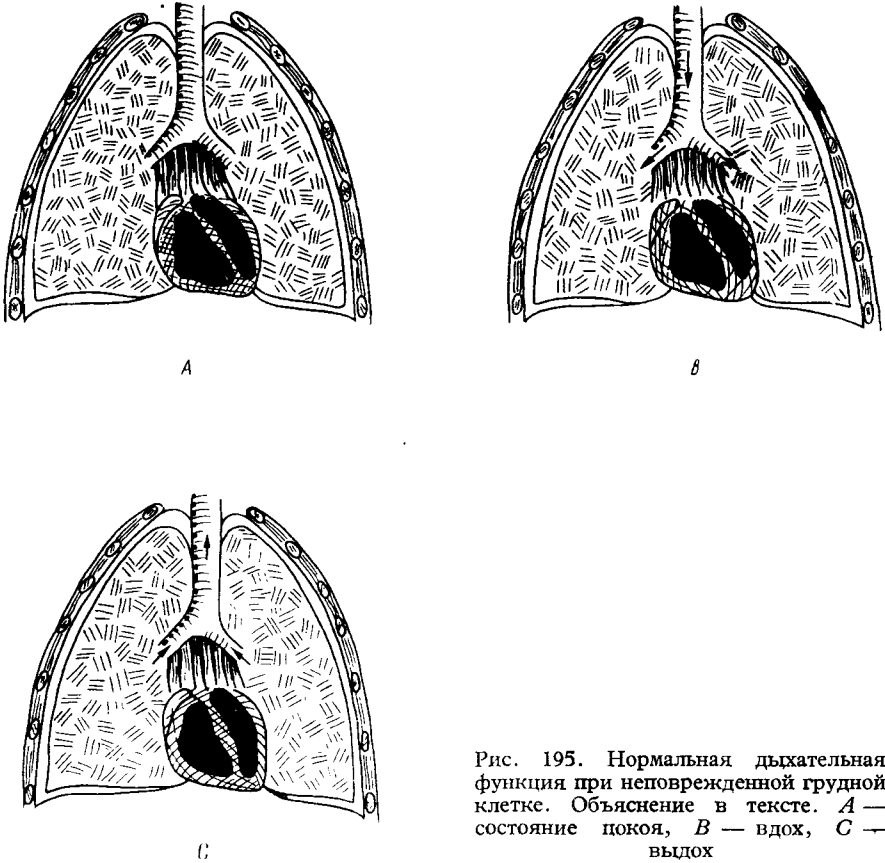


Рис. 195. Нормальная дыхательная функция при неповрежденной грудной клетке. Объяснение в тексте. А — состояние покоя, В — вдох, С — выдох

в грудной клетке в плевральную полость, а при выдохе уходит наружу. Изменения емкости грудной клетки по стороне травмы не влияют на изменения давления в плевральной полости; оно будет постоянно равно атмосферному. Усиление дыхания вызывает возникновение увеличенных отрицательных и положительных колебаний на неповрежденной стороне. Увеличение отрицательного давления должно вызвать увеличенное расширение легкого и увеличенную дыхательную емкость. Обычно атоническое средостение во время вдоха передвигается в сторону увеличенного отрицательного давления и таким образом уменьшается вдыхательная емкость легкого с неповрежденной стороны. При резком выдохе в закрытой половине грудной клетки возникает положительное давление, которое передвигает средостение в сторону открытого пневмоторакса и таким образом неповрежденное легкое освобождается от воздуха хуже, чем это должно происходить. Другими словами,

функциональный резервный воздух (емкость равновесия) значительно увеличивается. Неправильные дыхательные движения средостения, возникающие при открытом пневмотораксе, называются мерцанием средостения.

В нормальных условиях средостение остается неподвижным и не участвует в акте дыхания.

При запавшемся легком в нем остается около $\frac{1}{3}$ полной емкости воздуха. Как уже отмечалось, в этом легком отсутствует физиологическая вентиляция.

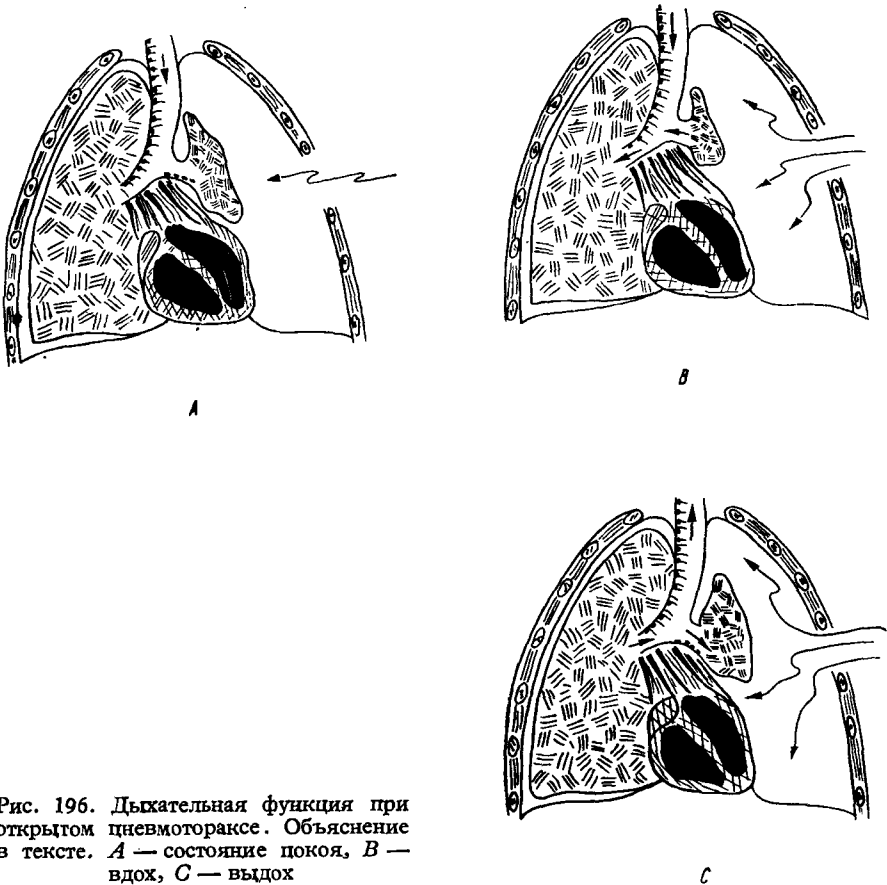


Рис. 196. Дыхательная функция при открытом пневмотораксе. Объяснение в тексте. А — состояние покоя, В — вдох, С — выдох

ция. Однако, поскольку дыхательные пути обоих легких связаны между собой, постольку при отрицательном давлении, которое возникает на здоровой стороне во время вдоха, воздух из легкого на поврежденной стороне переходит в здоровое легкое. Во время выдоха на здоровой стороне возникает положительное давление, более высокое, чем атмосферное на поврежденной стороне. В связи с этим часть выдыхательного воздуха попадает в запавшееся легкое с тем, чтобы при следующем вдохе вновь попасть в здоровое легкое. Создается парадоксальное дыхание. Этот термин характеризует такое патологическое состояние, когда во время вдоха часть легкого уменьшает свой объем, а во время выдоха увеличивает его. При парадоксальном дыхании возникает ситуация, которую можно сравнить с огромным увеличением мертвого пространства.

Сопоставление всех вредных факторов открытого пневмоторакса можно в сжатом виде представить в следующих клинических картинах:

- 1) выключается из процесса дыхания одно легкое;
- 2) значительно уменьшается эффективность дыхательной функции второго легкого в результате:
 - а) уменьшения вентиляции этого легкого, связанной с неправильным движением средостения,
 - б) расстройств в доставке кислорода и удаления CO_2 из альвеолярного воздуха, вызванных парадоксальным дыханием.

Возникшее в результате травмы большое отверстие в грудной клетке может в очень короткое время вызвать смертельный исход. Небольшие отверстия обычно закрываются во время выдоха и открываются во время вдоха: Это зависит от расширения грудной клетки во время вдоха и уменьшения ее во время выдоха. Небольшие раны с описанным выше клапанным механизмом способствуют движению воздуха к середине грудной клетки. Возникает пневмоторакс под давлением. При небольших ранах грудной клетки обычно появляется во время вдоха характерный звук засасывания воздуха. С поврежденной стороны легкое западает, средостение передвигается в здоровую сторону, неправильные дыхательные движения средостения не появляются. Уменьшается также парадоксальное дыхание, так как легкое на больной стороне сжимается благодаря положительному давлению, которое имеется в поврежденной половине грудной клетки. Во время выдоха воздух из здорового легкого легко выделяется наружу через трахею. В итоге при пневмотораксе с гипертензией внезапные дыхательные расстройства встречаются гораздо реже, чем при открытом пневмотораксе с большим отверстием; однако постепенно возрастающее давление на органы средостения и другое легкое приводят в короткое время к тяжелым жизнеопасным расстройствам. Расстройства дыхания при открытом пневмотораксе могут быть значительно меньшими, если легкое в результате имеющихся спаек полностью не спадется и если средостение вследствие перенесенных воспалительных изменений обездвижено.

При наличии раны, соединяющей плевральную полость с наружным воздухом, необходимо безотлагательно закрыть эту рану при помощи тщательной повязки, густо покрытой вазелином. В примитивных условиях следует закрыть рану даже частью одежды и положить больного на поврежденный бок так, чтобы рана была аккуратно, но тщательно закупорена. При сшивании раны следует руководствоваться правилами, относящимися к первичной обработке раны и накладывания швов.

Путем дренажа удаляется из плевральной полости воздух и кровь. Нельзя оставлять дренаж открытым; его следует соединить с постоянно отсасывающим аппаратом или, по крайней мере, поместить его конец в сосуд с водой, который ставится на 50 см ниже грудной клетки больного. Если установить сосуд с водой на уровне грудной клетки или немного ниже, то это неизбежно приведет к всасыванию воды из сосуда в грудную клетку.

При всех операциях, производимых внутри грудной клетки, имеется дело с открытым пневмотораксом. Эти операции сделались возможными благодаря введению в практику интратрахеального обезболивания по замкнутому кругу. Основа метода заключается в том, что трахея больного соединена при помощи системы трубок с резиновым резервуаром, заполненным кислородом в смеси с другими газами или парами, необходимыми для наркоза. Резервуар постоянно восполняется кислородом в таком количестве, которое равняется израсходованному (использованному больным) количеству кислорода плюс то его количество, которое теряет больной благодаря дефектам системы. Легкие

больного не сообщаются с атмосферным воздухом (поглощение CO_2 происходит в специальном поглотителе, заполненном натронной известью). Дыхательные движения грудной клетки выключаются при помощи средств, расслабляющих мышцы, или путем ослабления функции дыхательного центра в результате гипервентиляции или элиминацией CO_2 из крови. Вдох происходит путем сжатия резинового резервуара. Таким путем вводится в легкие определенное количество кислорода. Выдох происходит пассивно в результате действия эластических элементов легочного остова — происходит то же, что и при нормальном дыхании. Таким образом нейтрализуется отрицательное действие открытого пневмоторакса.

ЗАКРЫТЫЕ ТРАВМЫ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ

Тупые травмы грудной клетки чаще всего получают при транспортных несчастных случаях. При этих травмах может повреждаться костная система грудной клетки. С точки зрения функциональных дыхательных расстройств, связанных с травмами грудной клетки, наиболее серьезными осложнениями являются парадоксальное дыхание, которое возникает при повреждении костной системы грудной клетки, пневмоторакс с гипертензией, зависящий от повреждения трахеи, бронха или легкого, внутригрудной и подкожной пневмотораксы, зависящие от повреждения тех же органов, что и при пневмотораксе с гипертензией, наконец, плевральная гематома и так называемое послетравматическое „мокрое легкое“.

А. Парадоксальное дыхание создается при переломе ребер или ребер с грудиной, когда костная система грудной клетки становится подвижной и независимой от дыхательных движений остальной костной части грудной клетки. Для парадоксального дыхания характерен перелом нескольких ребер спереди и сзади той же стороны грудной клетки или нескольких ребер с обеих сторон грудины. При вдохе подвижная часть грудной клетки западает, при выдохе — чрезмерно выпячивается. Таким образом создается положение, похожее на то, которое было описано при открытом послетравматическом пневмотораксе. Эффективность дыхательной функции заметно уменьшается.

Б. При повреждении легкого или разрыве бронха создается пневмоторакс с гипертензией, который быстро вызывает спадение легкого с травмированной стороны, а затем перемещение средостения на здоровую сторону. Пневмоторакс с большой гипертензией может вызвать быструю смерть, если воздух не будет немедленно отсосан при помощи аппарата или дренажа. Если отверстие в легком или в бронхе закроется плеврой, тогда воздух попадает в средостение и подкожную клетчатку, вызывая медиастинальный и подкожный пневмоторакс. Это чаще всего не опасно для жизни, хотя иногда больной, будучи „накачанным воздухом“, производит весьма драматическое впечатление.

В. При повреждении легкого чаще всего возникает гематома в плевральной полости, которая сдавливает легкое и вызывает расстройство дыхательной функции. Кровотечение может быть жизнеопасным. Кровь, сначала жидкая, спустя несколько дней свертывается, и ее нельзя уже отсосать. Создается плотная организованная гематома, которая как бы панцирем охватывает легкое. Развиваются фиброзные изменения и плевральные спайки, которые в конечном итоге иммобилизируют эту сторону грудной клетки.

Г. Термин „мокрое послетравматическое легкое“ означает, что в легких и бронхиальном дереве после травмы собирается жидкость и бронхиальное отделяемое. Это не отек легких, так как жидкость собирается внутри

альвеол и бронхах, а не в межклеточных пространствах. До сих пор неизвестна этиология этого состояния. Внезапное увеличение внутрилегочного давления, которое может произойти во время травмы, может вызвать разрыв легочных альвеол и небольших кровеносных и лимфатических сосудов. Кровь и тканевые жидкости концентрируются в поврежденном месте. Просачивание жидкостей в бронхиальное дерево происходит в количествах, пропорциональных размерам травмы. Считается, что возникновение „мокрого легкого“ является результатом сосудодвигательных расстройств, возникших после травмы. Определенную роль может здесь играть спазм бронхов и бронхиол, значительно увеличивающий симптомы аноксии.

Все вышеперечисленные элементы создают тяжелую клиническую картину, которую можно наблюдать при тупых травмах грудной клетки.

РАССТРОЙСТВА ФУНКЦИИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НЕТРАВМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРЫ

Расстройства газообмена могут быть вызваны недостаточной вентиляцией легких, нарушенным составом вдыхаемого воздуха, недостаточностью кровообращения или повреждением механизмов, играющих роль при связывании кислорода и отдаче CO_2 .

Нарушение состава дыхательного воздуха имеет место при специальных условиях, например, на больших высотах, в шахтах (наличие CO_2 , CO). Хирургов интересует, главным образом, состав смеси газов, который дается больному для дыхания во время наркоза. Недостаточная вентиляция является одним из основных проблем патологии дыхания и особенно в хирургии грудной клетки. Вентиляция легких зависит от их емкости и количества дыхательных движений. Емкость легких зависит от возможности их расширения во время вдоха, стало быть, от эластичности самой легочной ткани и эластичности грудной клетки в целом, а также от проходимости дыхательных путей.

Под эластичностью легочной ткани (для более простого понимания проблемы) подразумевают все те изменения, которые создаются при консолидации легочной ткани или которые возникают при воспалительных процессах и новообразованиях. Термин „проходимость дыхательных путей“ включает в себя уменьшение размеров разреза бронхов, органические и функциональные изменения, которые возникают в результате скопления отделяемого бронхов и, наконец, спазм бронхов.

Изменения эластичности грудной клетки в большей мере зависят от активных или старых воспалительных плевральных процессов. Потеря вентиляционной способности легких после перенесенной эмпиемы плевры может оказаться очень большой и равняться больше, чем половине вентиляционных показателей пораженной стороны. При таком положении возможно также полное выключение легкого из вентиляционного акта. В меньшей степени описанные явления могут иметь место при уплотнении плевры, которое наступает в результате хронического воспаления легочной паренхимы (например, при туберкулезе легких). Только после введения в практику бронхоспирометрии стало возможным оценить все те изменения, которые отмечались при вентиляционных способностях легких и при патологических процессах в плевре. Следует, однако, иметь в виду, что клиническая и рентгенологическая картины дают основание предполагать, что имеются серьезные повреждения венти-

ляционных способностей легких. Повреждение легочной паренхимы также отрицательно влияет на вентиляцию, однако при отсутствии обширного ателектаза, при котором обычно изменения в легких бывают более рассеянными, отмечается, что вентиляция поврежденного легкого нарушается в меньшей степени. В общем, точная оценка состояния вентиляционной способности легких без бронхоспирометрии в настоящее время невозможна. Следует, однако, подчеркнуть, что расстройства вентиляции, вызванные паренхиматозными изменениями, обычно переоцениваются; одновременные расстройства, вызванные изменениями в плевре, недооцениваются.

Расстройство вентиляции сводится не только к уменьшению жизненной емкости, уменьшается также отношение резервного воздуха к полной емкости. При нормальных условиях резервный воздух составляет около 20%, а емкость равновесия, или резервный воздух + резервная выдыхательная емкость составляет около 35% всей емкости. При ограниченной вентиляции нарушается прежде всего резервная выдыхательная емкость, в меньшей степени — резервная выдыхательная емкость. Резервный воздух не меняется или даже объем его увеличивается. В результате отношение емкости равновесия к полной емкости увеличивается до 50% и даже больше. Увеличивается также, как при ателектазе и бронхоэктазии, мертвое пространство. В условиях покоя эти изменения отражаются на процессе дыхания в незначительной степени. При нагрузке, когда расход кислорода и продукция CO_2 увеличиваются, усиливается вместе с этим и газообмен. В нормальных условиях каждые 350 мл эффективного дыхательного воздуха смешиваются с 8—9-кратным количеством функционального резервного воздуха. В измененных условиях это отношение увеличивается до 15 и больше раз. При увеличенном спросе на кислород емкость дыхательного воздуха увеличивается за счет емкости выдыхательного и выдыхательного резерва и таким путем ускоряется дыхание. Если эти резервы оказываются уменьшенными и к этому присоединяются трудности, связанные с изменениями в составе функционального резервного воздуха, у больного появляется одышка. При абсолютной непроходимости дыхательных путей легко возникает полный ателектаз. Спавшаяся доля или все легкое выключаются из процесса вентиляции. Однако расстройства в процессе насыщения крови кислородом не ограничиваются только исключением этой части легкого из вентиляции. Через спавшуюся часть легкого кровь проходит дальше и не окисляется. В результате возникают условия, которые наблюдаются при неправильном соединении малого и большого кругов кровообращения. Такое же положение создается при отсутствии вентиляции части легких, вызванного воспалительным процессом в паренхиматозной ткани. Организм „защищается“, уменьшая ток крови через ателектатические участки легкого.

Частичная непроходимость дыхательных путей вызывает ряд расстройств. Она может создать клапанный механизм, при котором воздух может проходить в альвеолы, но не обратно. Таким путем постоянно увеличивается давление газов вне препятствия. Эти условия особенно сильно проявляются при резких дыхательных движениях, например, при кашле. Все вместе взятое влияет на возникновение ателектаза; что часто наблюдается при ранних формах новообразований, которые сдавливают бронхи. В этих случаях сначала отмечается частичная эмфизема, а затем, когда проходимость бронха путем сжатия его полностью исчезает, вместо эмфиземы образуется ателектаз.

Уменьшение проходимости бронхов значительно увеличивает нагрузку и усилия, необходимые для того, чтобы воздух проходил через суженный просвет бронха. Если представить себе трубки, одну диаметром в 2 мм и другую диаметром в 1 мм, то прохождение через них одного и того же количества

газов и с одной и той же скоростью требует через трубку диаметром в 1 мм затраты энергии в 16 раз больше, чем через участок трубки диаметром в 2 мм. Положение ухудшается благодаря тому, что создается вихревое движение воздуха, которое обычно возникает при определенной скорости проходящего газа и в особенности, когда он переходит из узкого в более широкий просвет. Если сужение касается отдельного бронха, обеспечивающего большой легочный участок, например, долевого и главный бронх, образуется ателектаз соответствующего участка легкого. Это состояние выравнивается путем ограничения тока крови через ателектатический участок и усиления вентиляции в остальной части легких. Даже потеря легкого (после пневмоэктомии) может компенсироваться путем усиления вентиляции второго легкого. Иначе обстоит дело при общем уменьшении проходимости дыхательных путей, что бывает при обильных выделениях в дыхательных путях. При этом доведение воздуха до дыхательных альвеол требует значительного снижения внутригрудного давления. Нормальные колебания этого давления облегчают приток крови в легкие во время вдоха и отток ее во время выдоха. Во время вдоха увеличивается сброс крови из правого сердца и уменьшается из левого. Обратное происходит при выдохе. В нормальных условиях эти изменения являются незначительными, и увеличенное количество крови в легких во время вдоха преимущественно находится в легочных венах. При дыхательном препятствии в связи с усилением дыхательных движений увеличивается отрицательное давление, и во время вдоха настолько много крови поступает в легкие, что расширяются капиллярные сосуды, усиливается лимфообращение, и появляются в лимфе кровяные тельца. Спустя несколько часов после появления препятствия в дыхательных путях может наступить отек легких, зависящий от проницаемости капиллярных сосудов. Последняя увеличивается при аноксии тканей. Отчетливая аноксия появляется при скоплении больших количеств бронхиальных выделений.

Причиной недостаточной дыхательной функции почти всегда являются легкие. Случай, когда первопричиной недостаточной дыхательной функции является легочное кровообращение, сводится исключительно к врожденному стенозу легочной артерии и к врожденному перемещению крупных сосудов.

Литература

1. Gordon B. L. (ред.): *Clinical Cardiopulmonary Physiology* (Sponsored by the American College of Chest Physicians). Grune & Stratton, New York, London, 1957. — 2. Grollman A.: *Clinical Physiology. The Functional Pathology of Disease*. Mc Graw-Hill Book Company Inc. New York, Toronto, London, 1957. — 3. Koziorowski A.: *Badania czynnościowe narządu oddechowego. Postępy fizjatrii i pneumonologii*. T. I. PZWL, 1956. — 4. Myers J. A.: *The Chest and the Heart*. Charles C. Thomas, Springfield III. USA, 1948. — 5. Nowicki J.: *Bronchospirrometria. Postępy fizjatrii i pneumonologii*. T. I. PZWL, 1956.

18

Патофизиология щитовидной железы

ОСНОВЫ ГОРМОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Основной функцией щитовидной железы является синтез, накопление и секреция гормона тироксина (тетрайодотиронин). У человека в возрасте 70 лет щитовидная железа поглощает ежедневно около 3 г йода для выработки около 5 г тироксина, который выделяется таким образом, чтобы обмен в со-

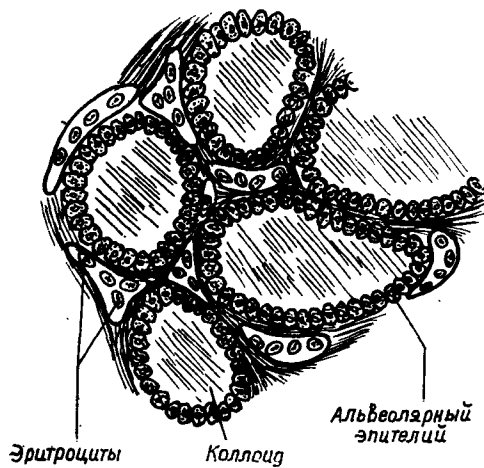


Рис. 197. Схема микроскопического строения щитовидной железы. Альвеолы железы заполнены коллоидом (Guyton, 1959)

стоянии покоя держался в пределах 37 кал/час/см^2 поверхности тела. Основой для синтеза тироксина являются йодные соединения и аминокислота тирозин. Организм легко может синтезировать тирозин, снабжение же йодными соединениями, которые щитовидная железа поглощает из крови, является неустойчивым и зависит от многих факторов. Васкуляризация играет очень большую роль в функциональной деятельности щитовидной железы. Кровоснабжение

щитовидной железы осуществляется верхними и нижними щитовидными артериями. В течение минуты через щитовидную железу проходит 4—5 мл крови на 1 г железистой ткани, что в 2 раза больше минутного тока крови через 1 г нервной ткани (около 3 мл/мин/1г). При гиперфункции щитовидной железы ток крови многократно увеличивается.

Щитовидная железа имеет альвеолярную структуру, содержащийся в альвеолах коллоид составляет 70% всей железистой массы железы (рис. 197).

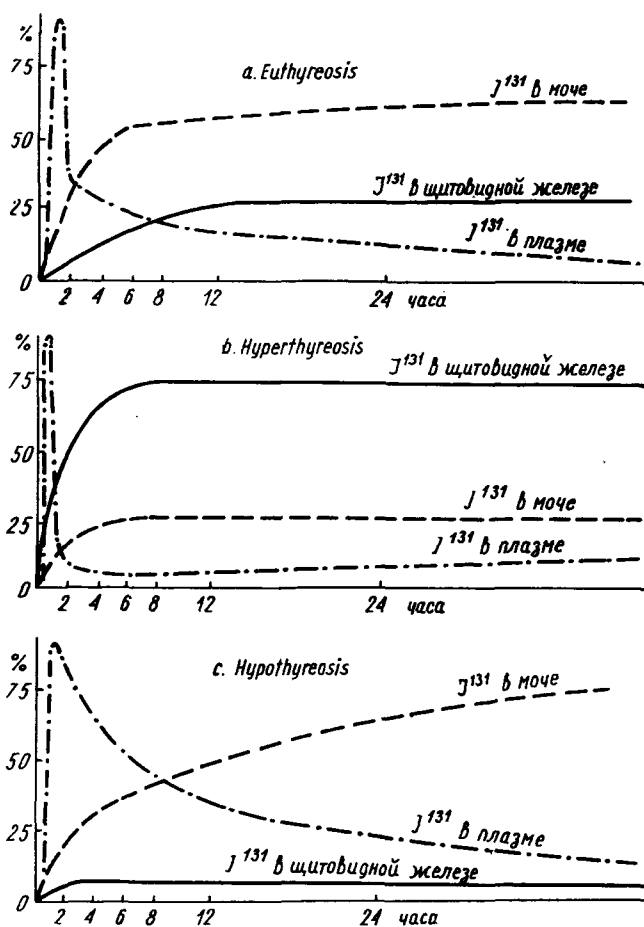


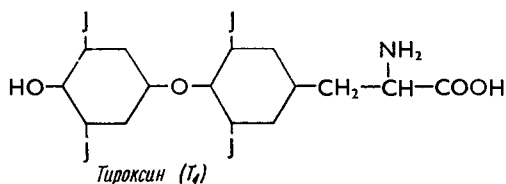
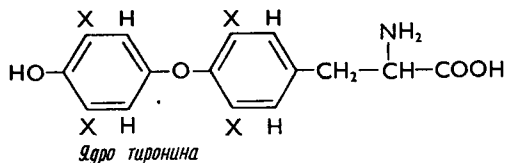
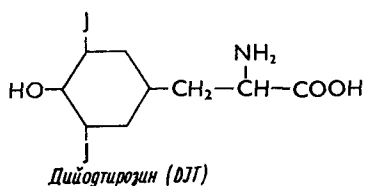
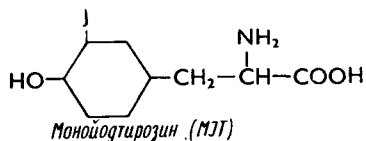
Рис. 198. Кривая распределения в организме йода при нормальной функциональной деятельности щитовидной железы, при ее гипер- и гипофункции (Williams и Bakke, 1962)

Интересные подробности строения щитовидной железы были обнаружены при помощи электронного микроскопа. Выявлено, что из поверхности клеток, покрывающих альвеолы щитовидной железы, отходят множественные нитевидные цитоплазматические микроворсинки, которые составляют большую поверхность между клетками и коллоидом. Благодаря этой поверхности клетки щитовидной железы гораздо легче поглощают йод (58). В нормальных условиях щитовидная железа в среднем содержит 8 г йода. Организм получает йод, главным образом, через пищу и воду, йод может попадать через неповреж-

денную кожу и легкие. Суточная потребность организма в йоде составляет 50—200 μ .

Щитовидная железа активно поглощает йод в виде йодистой соли: $\frac{1}{3}$ поглощенного йода используется для синтеза тирозина, а $\frac{2}{3}$ удаляется с мочой (рис. 198). Поглощение и удаление йода лучше всего иллюстрируются исследованиями потребления радиоактивного йода (J^{131}).

В альвеолах щитовидной железы йодные соединения сгущаются, причем в нормальных условиях концентрация их в 25 раз больше, чем уровень йодистых солей в плазме. В течение нескольких секунд йодистые соли, находящиеся в альвеолах щитовидной железы, окисляются, высвобождается йод



в активной форме. Эта реакция происходит в присутствии фермента пероксидазы. Свободный йод соединяется с тирозином, образуя одно-, дву- или трийодтирозин, в конце концов, синтезируется тироксин или тетраiodотиронин (T_4). Синтез тироксина происходит в молекулах тироглобулина в просвете альвеол щитовидной железы под контролем ферментов, выделяемых эпителиальными клетками. Тироглобулин, содержащий тироксин, является основной составной частью альвеолярного коллоида. Молекула тироглобулина по размерам большая и не может попасть в капилляры. Одновременно с этим соединением обнаружено еще 2 других белка, связанных в щитовидной железе с тироксином, имеющих более мелкие молекулы и отличающихся более легкой растворимостью (42).

Освобождение активного гормона щитовидной железы из альвеол и попадание его в кровь может происходить только на основе протеолитической реакции и распада соединения белок-тироксин. Это происходит благодаря ферментам протеиназы и пептидазы, которые выделяются из ткани щитовидной железы и активность которых стимулируется тиреотропным гормоном гипофиза

(TSH). Свободный тироксин попадает в вены щитовидной железы и в круг кровообращения. В нормальных условиях концентрация тироксина в плазме составляет 9 мкг/100 мл, что соответствует уровню йода, связанного с белком (protein-bound iodine PBI = 6 γ/100 мл) (13, 36, 41, 57).

Тироксин проходит через различные мембраны, легко проникает из пищеварительного тракта в кровь и выделяется из печеночной клетки в желчь. В незначительной степени тироксин проникает через гематоэнцефалический барьер. Концентрация тироксина увеличивается в гипоталамусе. Внутриклеточный белок (легко соединяющийся с тироксином) является фактором, облегчающим проникновение тироксина в клетки. Эти белковые соединения найдены, также в молоке, в лимфатических сосудах грудного протока, в асцитной в спинно-мозговой и в суставной жидкостях. В итоге сложных химических

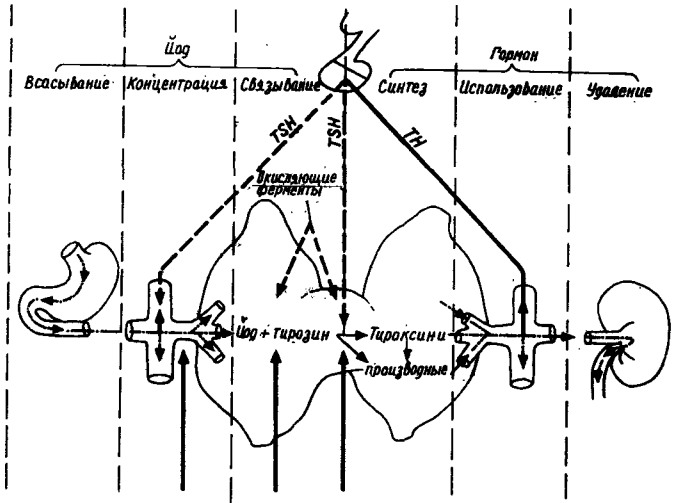


Рис. 199. Периодичность синтеза гормона щитовидной железы. Беспрерывная линия — переход йода в гормон, прерывистая линия — факторы, ускоряющие синтез гормона, точечная линия — факторы, тормозящие синтез гормона (Levitt, 1954). TSH — тиреотропный гормон гипофиза, TH — тиреостимулирующий гормон

реакций (отделение йода, дезаминация, декарбоксиляция) происходит распад молекулы тироксина. Этот распад отчетливо ускоряется при гиперфункции щитовидной железы и замедляется при ее гипофункции. Влияют на распад тироксина стресс, беременность, физическая нагрузка, холод, недостаток йода в пище. Освобожденный йод в 97% всасывается обратно из клубочкового фильтрата почек и вновь может быть использован щитовидной железой. Часть тироксина попадает в пищеварительный канал вместе с желчью и оттуда около $\frac{1}{3}$ этого количества всасывается, а около 10% удаляется вместе с калом (рис. 199) (32).

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И РОЛЬ ГОРМОНА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

На основании экспериментальных исследований известно, что тироксин не является окончательным и активным гормональным соединением. Пока еще неизвестно ни строение молекулы, ни механизм действия активной части

гормона щитовидной железы. Поскольку влияние тироксина на обмен обнаруживается почти во всех тканях организма, постольку ясным становится, что он (тироксин) возбуждает и вызывает основную реакцию, освобождающую энергию во многих тканях. Тироксин отчетливо стимулирует окислительные ферменты и усиливает расход кислорода в тканях (за исключением мозговой). После удаления щитовидной железы активность окислительных ферментов уменьшается и усиливается после дачи тироксина. На основании исследований *in vitro* и *in vivo* установлено, что гормон щитовидной железы вызывает в клетках отек митохондрий. Lehninger (57) доказал, что это связано с повреждением оксидоредукционных систем при дыхании митохондрий и образовании высокоэнергетических фосфорных соединений (аденозинтрифосфорная кислота). Следует однако подчеркнуть, что невзирая на это влияние действия гормона поджелудочной железы наиболее отчетливо проявляется в усвоении тканями кислорода, что измеряется путем определения обмена веществ в состоянии покоя. Это определение заключается в том, что измеряется расход кислорода на основании анализа атмосферного воздуха, содержащегося в замкнутом кругу в спирометре, и полученные результаты сравниваются по стандартным таблицам расхода кислорода для здоровых людей данного возраста при соответствующем росте и весе. Из полученных таким образом данных можно в среднем вычислить обмен веществ (SPM) в состоянии покоя. В нормальных условиях показатели SPM могут колебаться в пределах от -20 до $+20$.

Гормон щитовидной железы является необходимым фактором нормального роста организма. Отсутствие тироксина в эмбриональной жизни или недостаток этого гормона приводит к кретинизму и к необратимым изменениям в мозговой ткани. Млекопитающие не могут обойтись без тироксина, гормон щитовидной железы необходим для клеток передней доли гипофиза, где вырабатывается гормон роста (STH); тироксин стимулирует гормон роста. Кроме этого, тироксин способствует дифференциации и созреванию клеток, в особенности в области центров, ведающих ростом костей. Тироксин играет также важную роль в водном и минеральном обменах веществ. У здоровых людей увеличенные дозы тироксина вызывают усиление клубочковой фильтрации, потерю воды и калия, увеличенное удаление с мочой кальция и фосфора, следовательно, деминерализацию костной системы в результате отрицательного кальциевого обмена.

В физиологических условиях тироксин стимулирует начало синтеза белка и увеличивает задержку азота. В больших дозах тироксин ускоряет катаболизм белков и приводит к отрицательному азотному балансу с увеличением количества мочевины, удаляемой с мочой.

Поскольку в мышцах находится почти половина йода, имеющегося в организме, постольку этот факт наводит на мысль, что существует взаимозависимость между функцией щитовидной железы и обменом веществ в мышцах. Действительно, тироксин играет здесь важную роль; вводимый в организм в увеличенной дозе вызывает расстройство в процессе обмена креатина в креатинин и в образовании фосфорно-креатиновых соединений, которые являются источником энергии мышц. Недостаток этих соединений приводит к различной степени ослаблению мускулатуры. Функционально недостаточная мышца требует, по крайней мере, в 2 раза больше кислорода для производства определенной работы, чем этого требует мышца, находящаяся в нормальных условиях. При гиперфункции щитовидной железы и излишке тироксина мышцы ослабевают, повреждается также сердечная мышца. Тироксин влияет на сердечную мышцу, усиливая частоту и силу сердечной систолы, что, по всей вероятности, связано с усиленным потреблением кислорода. Дополнительной нагрузкой

для сердечно-сосудистой системы при гормональных расстройствах щитовидной железы являются имеющиеся на периферии, в особенности в щитовидной железе, артериально-венозные анастомозы.

Имеется определенная связь между тироксином и действием адреналина и норадреналина. Фармакодинамика этих последних соединений может быть заметно усилена путем введения тироксина, который сенсibiliзирует организм к адреналину и норадреналину. Эту чувствительность к адреналину использовали в пробах для обнаружения гиперфункции щитовидной железы.

Гормон щитовидной железы играет большую роль в углеводном обмене, увеличивая степень всасывания кишечником глюкозы и галактозы и расход глюкозы в клетках. Вместе с увеличением потребности глюкозы увеличивается распад гликогена и уменьшается его запас в печени, в сердце и в скелетной мускулатуре. Увеличивается уровень сахара в крови, что в свою очередь приводит к чрезмерной нагрузке поджелудочной железы и в отдельных случаях к так называемому диабету железисто-щитовидного происхождения. Тироксин влияет также на процесс обмена жиров. При недостатке тироксина отчетливо увеличивается в крови уровень холестерина, который возвращается к норме после введения тироксина. Понижение уровня холестерина в крови после дачи тироксина было использовано в клинике для лечения больных, страдающих атеросклерозом. Тироксин является необходимым ингредиентом для нормального синтеза витамина А из каротинов. Эта реакция происходит в печени. Очень большое влияние оказывает тироксин на развитие и функцию центральной нервной системы. Недостаток тироксина в эмбриональной жизни вызывает расстройство в процессе образования миелиновой субстанции и создает необратимые изменения в мозгу, которые наблюдаются при кретинизме. У взрослых недостаток тироксина приводит к ослаблению рефлексов и функции высших центров нервной системы. В отдельных случаях появляются симптомы психоза параноидного типа, так называемый гипофункциональный психоз. Больные с гипофункцией щитовидной железы отличаются замедленностью мышления и речи. При гиперпродукции тироксина усиливается нервная возбудимость, дрожание, иногда появляются судороги эпителиоидного типа и психические расстройства.

Тироксин влияет также на функцию системы кроветворения. При недостатке тироксина падает уровень гемоглобина. Создающаяся в этих условиях анемия сочетается с пониженным обменом веществ (в состоянии покоя). Это явление компенсирует пониженную потребность организма в кислороде и указывает на то, что костный мозг реагирует на кислородное голодание организма, отвечая специфической реакцией на уровень тироксина в крови. Недостаток тироксина вызывает концентрацию метакроматических соединений в кожной соединительной ткани, придавая последней отчетный вид, в особенности лица и конечностей. Концентрация этих соединений, характерная для слизистого отека, отличается тем, что одновременно увеличиваются белки, полисахариды, гиалуроновая и хондроитинсерная кислоты. Возможно, что эти изменения сначала зависят от тиреотропного гормона гипофиза, так как ограниченные изменения в коже (отеки на голени) наблюдались у больных с нормальной щитовидной железой или даже при ее гиперфункции. Наконец, тироксин оказывает немалое влияние на функцию пищеварительного тракта. При недостатке тироксина уменьшается перистальтика кишечника, появляются запоры, при гиперфункции щитовидной железы часты поносы, отмечается уменьшение гликогена в печеночных клетках и расстройство функции этого органа.

Многие факторы влияют на синтез, распространение и обмен тироксина

в организме. К наиболее важным следует отнести состояние щитовидной железы, тиреотропное влияние, концентрацию йода, концентрацию тироксина, стресс и влияние надпочечниковых гормонов, возраст, беременность.

Для синтеза нормального количества гормона необходимо достаточное количество альвеол и клеток щитовидной железы.

Гипофункцию щитовидной железы вызывают: патологический процесс (воспаление, новообразование), приводящий к деструкции железистой ткани и физические факторы (ионизирующее излучение). В отдельных случаях кретинизма установлено, что у этих лиц имеется врожденный недостаток ферментов, необходимых для синтеза тироксина. Сложные химические процессы, происходящие при синтезе тироксина могут протекать нормально при условии нормальной функции TSH (рис. 200). Снижение уровня его приводит к атрофии железы и понижению всех ее функций.

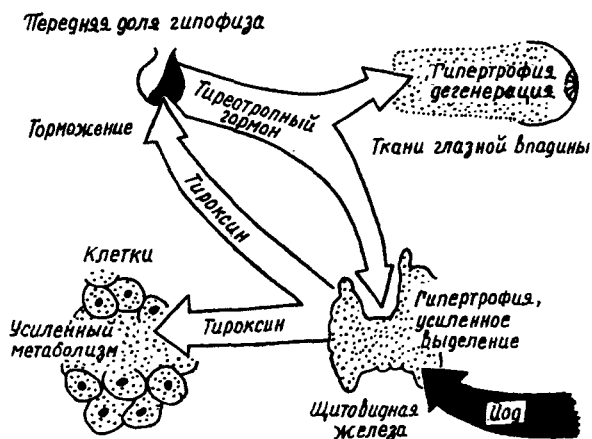


Рис. 200. Функциональная взаимозависимость между передней долей гипофиза и щитовидной железой (Guyton, 1959)

Некоторые наблюдения говорят о том, что существуют два вида тиреотропина: один стимулирует рост щитовидной железы, другой — обмен йода в щитовидной железе. Выделение TSH регулируется уровнем тироксина в крови; увеличение уровня тироксина тормозит образование тиреотропина и наоборот. Другим фактором, который влияет на выделение TSH, является сложная система в гипоталамусе, которая реагирует на такие раздражители, какими являются уровень тироксина, тепло или холод, нервное и психическое возбуждения (44).

Йод играет очень большую роль в обмене тироксина, так как является существенным элементом этого гормона и тормозит излишнее выделение тироксина при гиперфункции щитовидной железы. Это явление использовано в терапевтических целях. На основании экспериментальных и клинических наблюдений доказано, что функция щитовидной железы понижается под влиянием лекарственных средств, блокирующих синтез тироксина, некоторых стрессовых факторов (травма, действие холода и тепла, удар электрическим током) и, по всей вероятности — в холодном климате. С возрастом происходит атрофия щитовидной железы и понижается ее функция. Период созревания, менструация, в особенности беременность отчетливо усиливают функцию щитовидной железы.

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Увеличение щитовидной железы, независимое от причины, которая его вызывает, называется зобом.

Увеличение размеров щитовидной железы, как и ее тканевой массы, может быть вызвано: 1) функциональной гипертрофией и гиперплазией железы; 2) новообразованием; 3) воспалительным процессом.

Williams и Bakke (1962) делят болезни щитовидной железы на 3 группы:

А. Функциональная гипертрофия и гиперплазия

I. Нейтральные зобы (*struma neutralis*); обычно это компенсаторное явление при недостатке тироксина. Многие факторы (отсутствие или недостаток йода, расстройства в ассимиляции йода щитовидной железой, генетическое отсутствие ферментов для синтеза тироксина) могут вызвать расстройства синтеза тироксина.

II. Зоб с гиперфункцией (*struma toxica*) может быть также компенсаторной реакцией организма:

1) обширные зобы с гиперфункцией (болезнь Graves-Basedow);

2) узловые зобы с гиперфункцией (*struma nodosa toxica* или болезнь Plummer).

Б. Новообразования (модифицированное деление Shields-Warren)

I. Доброкачественные (аденома)

II. Злокачественные:

1) с небольшой или потенциальной злокачественностью (*adenoma malignum, cystadenoma papillare malignum*);

2) с умеренной злокачественностью (*adenoma papillare, adenocarcinoma alveolare*);

3) с большой злокачественностью (*carcinoma anaplasticum*).

В. Воспалительные изменения

I. Острые — острое не гнойное воспаление щитовидной железы (*thyreoiditis acuta non suppurativa*).

II. Хронические

1) болезнь Hashimoto (*struma lymphomatosa*)

2) зобы Riedel (*thyreoiditis chronica fibrosa*)

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ГИПЕРТРОФИЯ И ГИПЕРПЛАЗИЯ

Нейтральные зобы (*struma neutralis*). Увеличение щитовидной железы, или зоб, наступает в результате биохимических и функциональных расстройств, которые приводят к нарушениям процесса синтеза тироксина. Относительный или полный недостаток гормона щитовидной железы вызывает чрезмерное выделение TSH и прогрессирующую гипертрофию и гиперплазию ткани щитовидной железы. Рис. 201, 202 иллюстрируют роль различных факторов в патогенезе зоба.

Наиболее частым видом зоба является обычный, или эндемический зоб, который возникает в результате недостатка йода. Нижеследующие данные говорят о зобообразующем влиянии недостатка йода:

а) в щитовидных железах у людей, живущих в районах эндемического зоба, имеется очень мало йода;

б) йодная профилактика уменьшает количество случаев эндемического зоба;

в) экспериментально можно вызвать зоб, давая пищу, бедную йодом.

Недостаток йода ощущается прежде всего тогда, когда усиливается потребность йода для синтеза тироксина. Это наблюдается в периоде созревания, во время беременности и при тяжелых инфекционных заболеваниях. Компенсаторная гипертрофия щитовидной железы обеспечивает ее нормальную функцию (*euthyrosis*). В некоторых случаях зоб связан с гипофункцией щитовидной железы. Назначение йода или препаратов щитовидной железы может привести к инволюционным изменениям. Если, однако, щитовидная железа в течение длительного времени подвергается действию зобообразующих факторов, то тогда появляются структурные изменения в железистой ткани железы с очагами гиперплазии и инволюции. Из гиперпластических очагов



Рис. 201. Механизм образования зоба (Williams и Bakke, 1962) (схема)

развиваются бугорки, среди которых одни отличаются плотной консистенцией и узелковым строением, другие подвергаются регрессивным процессам, заполняются коллоидом и создают кистоподобные пространства. Этот процесс вызван неравномерной васкуляризацией железистой ткани на участке гипертрофии щитовидной железы (10, 20, 26, 41).

Taylor (52) методом ауторадиографии выделил пять периодов образования бугорков щитовидной железы. Начинаются они с обширной гиперплазии до образования участков с увеличенной восприимчивостью к ассимиляции йода. Эти участки являются, по всей вероятности, зачатком бугорков, которые здесь полностью оформляются. Таким образом, обширные зобы (*struma diffusa*) превращаются в узловатые зобы (*struma nodosa*) (рис. 203).

Использование радиоактивного йода J^{131} и применение гаммаграфии и скинтографии оказывают неоценимые услуги при исследовании узловатого зоба. Узелки (бугорки) щитовидной железы в скинтографической картине делятся на „теплые“, „холодные“ и „горячие“. В „теплых“ узелках йод собирается в таком же количестве, как и в остальной части паренхимы железы. „Холодные“ узелки являются менее йодовсасывающими или в них вовсе отсутствует

йод. Наконец, „горячие“ узелки отличаются тем, что в них больше, чем в других частях паренхимы железы концентрируется йод. Это деление имеет большое практическое значение, так как при микроскопическом исследовании установлено, что „холодные“ узелки в 25—31% случаев являются злокачественными, „теплые“ узелки только в 10% бывают злокачественными. „Горячие“ узелки являются аденомами, тормозящими функцию оставшейся паренхимы железы (9). Появление в щитовидной железе инволюционных изменений (узелкового характера) создает условия для неодинаковой реакции клеток

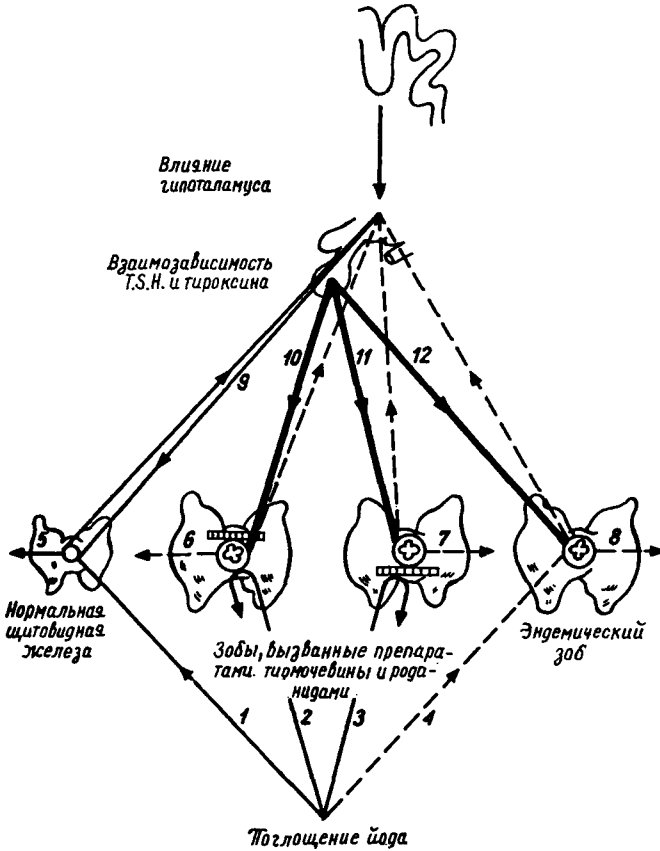


Рис. 202. Функция нормальной щитовидной железы и при зобе, вызванном химическими лекарственными средствами и недостатком йода. Поглощение йода: 1 — правильное в нормальной щитовидной железе, 2, 3 — расстроенное в результате действия химических лекарств, 4 — отсутствие при эндемическом зобе, образование тироксина, 5 — правильное в нормальной щитовидной железе, 6, 7, 8 — нарушенное при послелекарственном и эндемическом зобах (Levitt). Выделение тиреотропного гормона гипофиза: 9 — правильное в нормальной щитовидной железе, 10, 11, 12 — при зобе

на действие тиреотропного гормона. Одни части паренхимы железы могут не реагировать на TSH, в других частях влияние гормона может быть очень сильным, стимулирующим дальнейший рост и увеличение узелков. Некоторые узелки со временем освобождаются от действия TSH и начинают проявлять собственную, автономную гормональную функцию („горячие“ узелки). Узловатые зобы могут в течение ряда лет протекать при нормальной функции щитовидной железы; однако по мере увеличения продукции тироксина по-

являются симптомы гиперфункции щитовидной железы (гипертиреоз) (18, 27, 51). Рядом с недостатком йода, играющего основную роль в патогенезе эндемического зоба, при спорадическом зобе выявляется влияние других факторов, нарушающих синтез и действие гормона щитовидной железы, усиливая потребность организма в гормоне. Нарушение синтеза тироксина наступает в результате того, что щитовидная железа перестает поглощать йод (влияние роданидов), задерживается действие ферментов, которые окисляют йодиды и освобождают йод (препараты тиомочевины) и, наконец как следствие генетического отсутствия этих ферментов.

Нейтральный зоб является болезнью, которая, в основном, не нарушает состояние здоровья. Только при очень большом зобе могут появиться симптомы сжатия трахеи, пищевода и шейных сосудов.

Массовая профилактика эндемического зоба заключается в прибавлении 8 мл йодистого калия к каждому кг поваренной соли. Индивидуальную профилактику следует применять у беременных женщин, у которых имеется увеличенная щитовидная железа. Если давать беременной женщине во второй половине беременности ежедневно по 1 капле раствора Люголя, то это предохраняет от развития у плода зоба, а мать от дальнейшего увеличения щитовидной железы. При обычном зобе лечение заключается в применении йода (2 капли раствора Люголя ежедневно в течение 4—6 недель).

Многие авторы рекомендуют лечение препаратами щитовидной железы. Увеличение щитовидной железы у детей в возрасте 12—16 лет связано с внутрисекреторными расстройствами в периоде полового созревания и не требует специального лечения, так как в большинстве случаев оно исчезает к 18—20 годам.

При зобе, который не поддается консервативному лечению и вызывает симптомы сжатия, рекомендуется хирургическое удаление щитовидной железы. Лечение йодом узловатого зоба безэффективно и создает угрозу гиперфункции щитовидной железы. Поэтому целесообразнее лечить такой зоб препаратами щитовидной железы (тиреоидин в дозе 100—200 мг в сутки) (3, 27).

Показания для хирургического вмешательства более широки при узловатом, чем при эндемическом зобе.

Хирургическое вмешательство показано при:

- 1) подозрении на рак (твердый, несимметричный зоб, с неровной поверхностью, наличие ранних симптомов сжатия);
- 2) наличии зоба у лиц моложе 20 лет (в этих случаях значительно увеличиваются новообразования);
- 3) установлении при помощи сцинтиграфии „холодных“ узелков;
- 4) безэффективном фармакологическом лечении;
- 5) наличии симптомов сжатия.

Зоб с гиперфункцией щитовидной железы (*struma hyperthyreosis — struma toxica*). Зоб с гипертрофией железы наблюдается при болезни Graves-

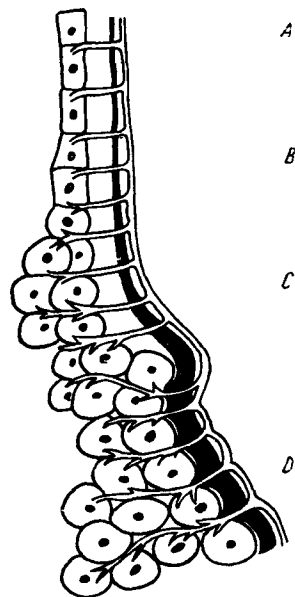


Рис. 203. Схема развития гиперплазии эпителиальных клеток щитовидной железы: А — нормальный эпителий, В — гипертрофия эпителиальных клеток, С — ранний период гиперплазии эпителия, D — более поздний период гиперплазии эпителия (Levitt, 1954)

-Basedow и при болезни Plummer. Этиология обоих заболеваний различная. При болезни Graves-Basedow имеется разлитая гиперплазия щитовидной железы и пучеглазие, а при болезни Plummer гиперплазия сочетается с узловым зобом и протекает без пучеглазия. Болезнь Graves-Basedow является первичной гиперфункцией, болезнь Plummer — вторичной, появляющейся при уже ранее измененной щитовидной железе. Передозировка тиреотропного гормона может экспериментальным путем вызвать симптомокомплекс гиперфункции щитовидной железы.

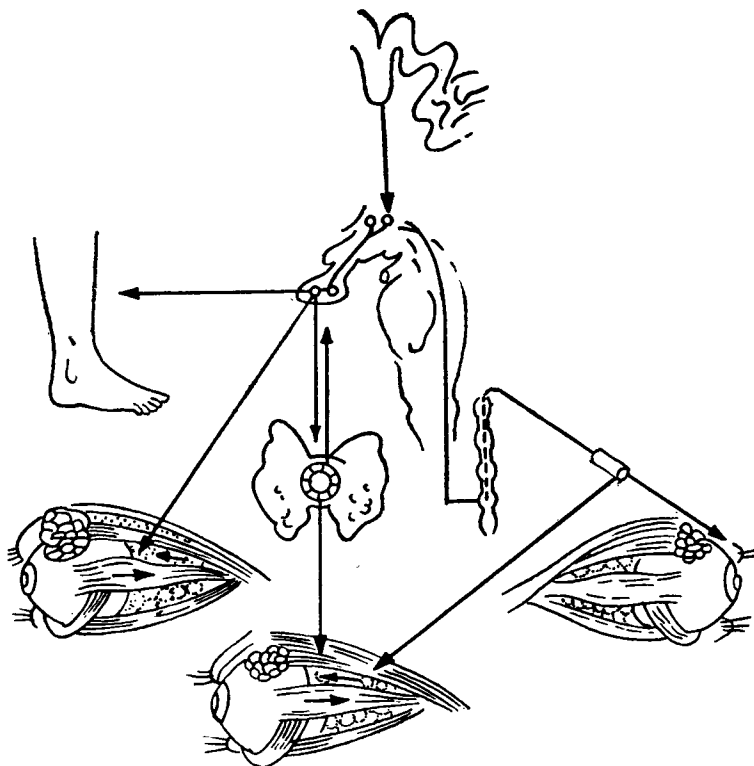


Рис. 204. Механизм пучеглазия. В нормальных условиях действие тиреотропного гормона гипофиза и тироксина уравниваются. Гипофиз не выделяет в излишке фактора, вызывающего пучеглазие

Adams, Purves и Mc Kenzie (1, 40, 44) провели исследования особого фактора в плазме крови больных, страдающих болезнью Graves-Basedow. Этот фактор играет важную роль в возникновении пучеглазия и гиперфункции щитовидной железы; называется он „exophthlmo-hyperthyroid factor“ (EHF). Действие EHF схоже с действием тиреотропного гормона гипофиза, но оно более замедленное и продолжается дольше. Фактор EHF вызывает:

- 1) гипертрофию и гиперплазию клеток в альвеолах щитовидной железы;
- 2) увеличенное выделение тироксина;
- 3) увеличение йода, связанного с белком;
- 4) активизацию обмена веществ в состоянии покоя.

В экстракте гипофиза фактор EHF не был найден. Следует выяснить еще много неясных вопросов, связанных с действием EHF и TSH.

Ряд данных говорит о том, что первичная причина гиперфункции щитовидной железы при болезни Graves-Basedow находится вне этой железы и что

в патогенезе заболевания играет роль сложная цепь функциональных нервно-гормональных расстройств в системе промежуточный мозг — гипофиз — щитовидная железа. Развитие симптомов болезни после психического шока отчетливо указывает на роль, которую играет при этом центральная нервная система (6, 17).

Классическими симптомами гиперфункции щитовидной железы являются зоб, пучеглазие и тахикардия (рис. 204, 205). Болезнь приводит к глубоким биохимическим расстройствам в организме. Эти расстройства характери-

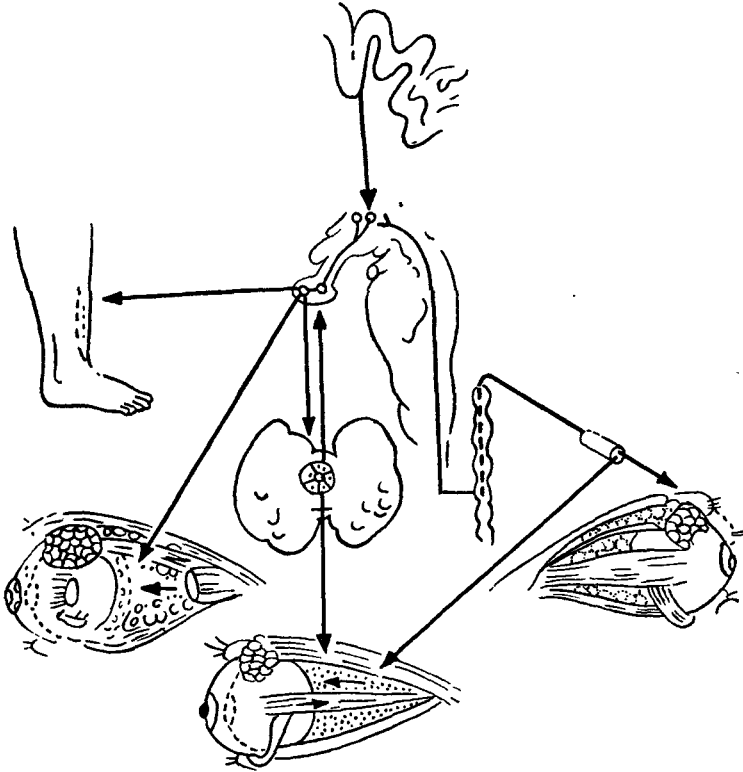


Рис. 205. Механизм пучеглазия — гиперфункция щитовидной железы. Излишек выделенного тиреотропного гормона гипофиза тормозит образование тироксина. Имеет место усиленная гормональная функция гипофиза с образованием офтальмотропного фактора и усилением напряжения симпатической системы, увеличивающим внутриглазное давление. Коллагенотропное влияние обнаруживается при развитии отека на голенях (Levitt, 1954)

зуются усилением окислительных процессов, активизацией обмена веществ в состоянии покоя, потерей веса тела, гипергликемией и гликозурией.

По мере прогрессирования болезни истощается активность ферментов в тканях, мышцы слабеют, наступает мерцание предсердий и сердечная аритмия, происходит деминерализация костной системы, повреждение функции печени, поносы. В отдельных случаях гиперфункции щитовидной железы появляется на ограниченном участке отек голеней; до сих пор этиология этого отека остается невыясненной.

Пучеглазие зависит от накопления жировой ткани и воды в пространстве позади глазного яблока. Различают два вида пучеглазия: 1) доброкачественное

с нервным компонентом, вызванное гиперфункцией тироксина и раздражением симпатической системы. Этот вид пучеглазия обычно исчезает после удаления щитовидной железы и 2) злокачественное, зависящее от усиленной секреции офтальмотропного фактора, тесно связанного с образованием TSH в передней доле гипофиза.

В 4% случаев после удаления щитовидной железы пучеглазие усиливается. Мышечные изменения, происходящие при тяжелых случаях гиперфункции щитовидной железы, могут привести к клинической картине миастении. При гиперфункции щитовидной железы отмечаются симптомы со стороны нервной системы: усиленная раздражительность, дрожание, усиление рефлексов, психозы. У больных, длительно страдающих этим недугом, может наступить так называемый щитовидный криз. Он наблюдается после операций на щитовидной железе, после тяжелых инфекций и внезапных эмоциональных переживаний. Клиническая картина криза отличается резким беспокойством больных, гиперпирексией, тахикардией, психическими расстройствами, спячкой. Причина этого состояния не выяснена. Чаще всего криз бывает у больных, неправильно подготовленных к операции (43).

Узловатые зобы с симптомами гиперфункции (*struma nodosa toxica*, болезнь Риттера или вторичная гиперфункция) встречаются в пожилом возрасте, преимущественно у женщин. Это состояние вызвано образованием избыточного тироксина. Источником щитовидных гормонов может быть также межузелковая ткань. Симптомы развиваются медленно и нарастают по мере увеличения гормональной активности узелков. Пучеглазие отсутствует. Для симптомокомплекса гиперфункции щитовидной железы характерными являются следующие результаты лабораторных исследований:

- 1) увеличение обмена веществ в состоянии покоя от +30 до +100%;
- 2) увеличение уровня РВЖ до 10—15% (норма 4—8 %);
- 3) резкое захватывание J^{131} — 30% в течение 5 часов, 45—50% в течение 24 часов;
- 4) снижение уровня холестерина в крови до 100—150 мг % (норма 180—240 мг %).

Имеются 3 метода лечения гиперфункции щитовидной железы.

Хирургический, почти полное удаление щитовидной железы. Метод почти всегда применяется при узловатом токсическом зобе. Операция дает улучшение и обычно обеспечивает полное излечение. Послеоперационная летальность не больше 1% (4, 56).

Хирургическое лечение

Положительные стороны

1. Быстрый эффект
2. Быстрое выздоровление
3. Возможность лечения во всех стадиях и степенях гиперфункции и зоба любых размеров.

Отрицательные стороны

1. Неприятно для больного
2. Риск послеоперационной летальности (1%).
3. Послеоперационные осложнения (спазмофилия, парез гортани, слизистый отек).
4. Возможность рецидива болезни.

Для успешного проведения операции необходимо соответствующим образом подготовить больного.

Консервативное лечение лекарствами, тормозящими синтез тироксина, показано при небольших зобах и умеренной гиперфункции.

Уменьшенное образование тироксина увеличивает выделение TSH, что приводит к гипертрофии и к дальнейшему увеличению щитовидной железы. Фармакологическое лечение не рекомендуется проводить у беременных жен-

щин ввиду опасности зоба и возможного развития кретинизма у ребенка. Из лекарственных веществ наиболее часто применяются производные тиомочевин

Фармакологическое лечение

Положительные стороны

1. Неограниченное время лечения.
2. Возможность постоянного или предоперационного применения.
3. Возможность перемены лекарства и дозировки.
4. Возможность лечения в амбулаторных условиях.
5. Отсутствие недомоганий, связанных с методом лечения.

Лечение радиоактивным йодом показано у пожилых больных с тяжелой гиперфункцией, изменениями в системе кровообращения и при гиперфункции с сопутствующими болезнями (туберкулез, диабет). Лечение J^{131} показано также при сенсбилизации больных к препаратам тиомочевин и при послеоперационных рецидивах болезни (16, 18, 57).

Положительные стороны лечения J^{131}

1. Специфическое действие.
2. Незначительное недомогание во время лечения.
3. Дешевизна лечения.
4. Возможность применения в амбулаторных условиях.
5. Не препятствует хирургическому лечению в более поздний период

При лечении больных с гиперфункцией щитовидной железы необходимо применять успокаивающие лекарственные средства, калорийную богатую белками и углеводами диету, большие дозы витаминов А, В и С, а также препараты кальция и фосфора.

НОВООБРАЗОВАНИЯ

Все чаще диагностируются новообразования щитовидной железы; часть из них возникает на участке узлового зоба, во многих случаях они возникают в ранее совершенно здоровой щитовидной железе. На основании экспериментальных данных следует, что TSH отчетливо влияет на развитие и стимулирование многих новообразований щитовидной железы. Длительное воздействие его вызывает гиперплазию клеток железы и образование аденом, которые по мере своего разрастания приобретают „автономные“ признаки, независимые от влияния TSH. Со своей стороны, аденомы могут подвергаться злокачественному превращению (рак). Факторы, тормозящие образование тироксина (генетически обусловленное отсутствие ферментов, разрушение щитовидной железы ионизирующим излучением, операция или воспалительный процесс, недостаток йода) увеличивают выделение TSH и непосредственно способствуют появлению новообразования в щитовидной железе. Особо важную роль в этом отношении играет ионизирующее излучение.

В настоящее время имеются данные, подтверждающие, что применение рентгеновых лучей на область щитовидной железы в молодом возрасте и длительное лечение J^{131} может оказать канцерогенное влияние.

Отрицательные стороны

1. Не только специфическое действие.
2. Опасность агранулоцитоза.
3. Увеличение размеров зоба и гиперваскуляризация щитовидной железы.
4. Затруднительные диагностические пробы и увеличение риска более позднего применения J^{131} .
5. Длительное лечение и более частые рецидивы (18, 30, 51, 56).

Отрицательные стороны лечения J^{131}

1. Технические трудности.
2. Иногда длительное лечение.
3. Осложнения (воспаление, или новообразования щитовидной железы, слизистый отек, повреждение костного мозга).
4. Результаты лечения выявляются поздно, трудно на основании клинических данных дать им оценку.

К предраковым состояниям щитовидной железы относятся: узловатые зобы, аденома щитовидной железы. В этих случаях довольно часто можно микроскопически установить рак щитовидной железы:

1) в случаях аденомы злокачественное строение устанавливается в 10—20% случаев; 2) при узловатом зобе, в особенности у мужчин, рак развивается в 10% случаев.

Waggen предложил деление новообразований щитовидной железы, основываясь на данных микроскопического строения и роста новообразования. Показателем злокачественности является врастание новообразования в просвет лимфатических и кровеносных сосудов. В соответствии с этим делением различают (47, 48) доброкачественные (аденома) новообразования и злокачественные новообразования: 1) с небольшой или потенциальной злокачественностью; 2) с умеренной злокачественностью; 3) с большой злокачественностью.

Доброкачественные аденомы встречаются наиболее часто. Поскольку клинически часто невозможно дифференцировать доброкачественную аденому от злокачественной, постольку аденома щитовидной железы должна быть безоговорочно удалена хирургическим путем, независимо от ее размеров и продолжительности заболевания.

К злокачественным новообразованиям с небольшой злокачественностью относятся аденомы, врастающие в сосуды, кисто-аденомы бородавчатые. Гистологическое строение этих опухолей доброкачественное, однако они могут давать метастазы в близлежащие лимфатические узлы. Они отличаются медленным разрастанием и даже при наличии клинически установленных метастазов дают хороший прогноз.

К новообразованиям с умеренной злокачественностью относятся бородавчатые аденомы и альвеолярные аденомы. Новообразования этой группы отличаются инфильтративным ростом, который происходит однако медленно, метастазы возникают поздно. Бородавчатые раки распространяются, главным образом, по лимфатическим путям и дают метастазы в близлежащие лимфатические шейные узлы. Альвеолярные раки чаще всего дают метастазы (по кровеносным путям) в кости, легкие, средостение и печень.

Новообразования с большой злокачественностью и с анапластической структурой отличаются быстрым течением, распространенной инфильтрацией в соседние ткани и органы, а также отдаленными метастазами. В раннем периоде благодаря отсутствию патогномичных симптомов очень трудно диагностировать рак щитовидной железы. Функциональные пробы с использованием теста J^{131} , определение обмена веществ в состоянии покоя и биохимическое исследование крови — все это не имеет диагностического значения. Некоторое значение имеет гистологическое исследование ткани, полученной путем биопсии или исследование послеоперационного материала. Хирургическое вмешательство является основным методом лечения. В зависимости от микроскопического строения опухоли и степени злокачественности объем операции может колебаться в пределах от удаления доли щитовидной железы вместе с опухолью, удаления доли железы вместе с лимфатической шейной системой той же стороны до полного удаления всей щитовидной железы (47, 48).

Рентгенотерапия дополняет хирургическое вмешательство, при неоперабельных случаях является самостоятельным лечебным мероприятием. Бородавчатые и анапластические раки проявляют только некоторую чувствительность к рентгенотерапии.

Радиоактивный йод J^{131} применяется при некоторых функционально зрелых новообразованиях щитовидной железы. Этот метод оказывается эффектив-

ным в 15% случаев злокачественных опухолей щитовидной железы (35). Основываясь на гормональной зависимости новообразований щитовидной железы и влияния на их рост TSH, показано гормональное лечение этих опухолей при помощи препаратов щитовидной железы в дозе около 3 г в сутки. Это лечение не дает побочных явлений, тормозит действие TSH и иногда приводит к длительным ремиссиям (12, 35).

Прогноз при новообразованиях щитовидной железы зависит от степени их злокачественности и стадии заболевания. При опухолях с потенциальной или умеренной злокачественностью 5-летняя выживаемость после лечения составляет 60—80%, в группе опухолей с большой злокачественностью не выше 20%.

ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Воспаление щитовидной железы и зоба (*thyreoiditis et strumitis*). Воспаление щитовидной железы и зоба отличается гиперплазией соединительной ткани и лимфоцитарными инфильтратами. Они чаще всего выявляются на секции, реже в клинике.

Этиология и патогенез воспалений до сих пор не выяснены. Различают 3 вида воспалений:

1. Болезнь Hashimoto (*struma lymphomatosa, struma Hashimoto, thyreoiditis chronica lymphocytica*);

2. Острое негнойное воспаление щитовидной железы (*thyreoiditis Quervain, thyreoiditis gigantocellularis, thyreoiditis subacuta*).

3. Воспаление щитовидной железы Riedl (*thyreoiditis chronica fibrosa, struma Riedeli, thyreoiditis lignosa*);

При каждом виде поражения обнаружены в сыворотке больных специфические антитела, которые указывают на то, что эти заболевания вызываются иммунологической реакцией антиген-антитело. Roitt, Doniach и Balfour выявили, что в реакциях основную роль играют 3 антигена: 1) тиреоглобулин; 2) коллоид, не содержащий тиреоглобулина и 3) антиген, происходящий из клеток щитовидной железы. Эти антигены вызывают образование антител, наличие которых можно обнаружить при помощи реакции агглютинации и преципитации (5, 14, 45).

В свете исследований, проведенных за последнее время, можно принять следующий порядок развития болезненного процесса при зобе Hashimoto. Первичное повреждение щитовидной железы может быть вызвано инфекцией, в особенности вирусной, кровотечением, ионизирующим излучением, избытком тиреотропного гормона, новообразованием. Разрушение альвеол щитовидной железы связано с распадом эпителиальных клеток, освобождением микросомальных частиц и коллоида, которые являются антигенами. Эти субстанции попадают в межпаренхиматозные пространства и вызывают острую воспалительную реакцию с инфильтратами, состоящими из гигантских и плазматических клеток. В организме появляются антитела, реакции антиген-антитело приводят к дальнейшему разрушению щитовидной железы. Антигены и антитела концентрируются в сыворотке крови, и их можно обнаружить при помощи лабораторных методов.

Лимфоцитарные инфильтраты являются показателем воспалительного процесса в железе. Эти инфильтраты встречаются у 40% больных с нейтральным узловатым зобом и у 80% больных с токсическим зобом. Очень трудно разграничить имеющиеся в щитовидной железе отдельные патологические процессы. Известно, что неоднократно при токсическом зобе развивается

слизистый отек. Это связано с аутоиммунологической реакцией щитовидной железы.

Наиболее частым видом воспаления щитовидной железы является болезнь Hashimoto. Первичным фактором, повреждающим щитовидную железу, может быть инфекция, ионизирующее излучение (J^{131} , рентгеновы лучи), наконец, хирургическое вмешательство. Происходящие в щитовидной железе патологические процессы могут иметь различную интенсивность и поражать различные участки этой железы. В отдельных случаях это может быть небольшой воспалительный очаг, в других случаях процесс захватывает всю железу.

Патологически измененная ткань имеет очень плотную консистенцию, со слабо выраженной васкуляризацией; в микроскопической картине отмечается гиперплазия соединительной ткани, деструкция альвеолярной структуры и лимфоцитарные инфильтраты.

Болезнь встречается почти исключительно у женщин в среднем возрасте и часто протекает без ясных клинических симптомов. Со временем у некоторых больных может развиваться гипопункция щитовидной железы и слизистый отек. Клинически щитовидная железа бывает обычно симметрически увеличенной, поверхность ее гладкая, мелкодольчатая. При помощи функциональных проб щитовидной железы можно установить: уменьшенный обмен веществ в состоянии покоя (у 20% больных наблюдается слизистый отек); РВЖ — нормальный или сниженный; поглощение J^{131} в основном нормальное.

Иммунологические реакции резко положительны. Среди других отклонений следует подчеркнуть ускоренную РОЭ, уменьшение альбуминовой и увеличение глобулиновой фракций белков плазмы.

Нелеченные случаи болезни Hashimoto быстро прогрессируют. Происходит деструкция железистой ткани щитовидной железы и появляется слизистый отек. В большинстве случаев хороший лечебный эффект получается от применения гормона или препаратов щитовидной железы (обычная доза 60—120 мг сухой щитовидной железы в сутки). Гормон щитовидной железы уменьшает активность эпителиальных клеток щитовидной железы, уменьшается образование тиреоглобулина и антигенов, разрушается порочный круг иммунологических реакций. В некоторых случаях, когда щитовидная железа резко увеличивается и сдавливает соседние органы, необходимо прибегнуть к хирургическому вмешательству и частично ее удалить.

Острые негнойные воспаления щитовидной железы чаще всего вызываются вирусной инфекцией. По всей вероятности, повреждение щитовидной железы в большей мере вызывается первичным действием вредного фактора и в меньшей мере — более поздней иммунологической реакцией. Так же, как и при болезни Hashimoto, имеет место образование антигенов (тиреоглобулин, микросомальные элементы) и антител. При этих заболеваниях щитовидная железа незначительно увеличивается в своих размерах, консистенция ее плотная и заметно отличается от нормальной железы. При микроскопическом исследовании обнаруживается, что воспалительный процесс отличается дегенеративными изменениями и деструкцией эпителиальных клеток, а также инфильтратами с нейтрофильными лейкоцитами. В межальвеолярных пространствах имеется множество гигантских клеток и лимфоцитов. Фибринизация менее отчетлива, чем при болезни Hashimoto. В большинстве случаев острое негнойное воспаление щитовидной железы встречается у женщин в среднем возрасте, у которых увеличение этой железы отмечалось несколько месяцев тому назад. Появлению зоба предшествуют боли в горле, в шее, лихорадка и общее недомогание. Клинически отмечается увеличение и уплотне-

ние щитовидной железы; изменения отмечаются только в одной доле. Характерным является болезненность при надавливании. В немногих случаях развиваются симптомы гипофункции железы (50, 55).

При функциональных пробах щитовидной железы отмечается: обмен веществ в состоянии покоя в пределах нормы; РВJ снижен; поглощение J^{131} нарушено.

В начальном периоде заболевания трудно обнаружить антитела. В более поздних периодах их можно обнаружить, однако в значительно меньшем количестве, чем при болезни Hashimoto.

Отмечаются при остром негнойном воспалении щитовидной железы еще следующие отклонения от нормы: ускоренная РОЭ, лейкоцитоз, увеличение α_2 -глобулина, γ -глобулина и фибриногена.

При лечении применяют препараты щитовидной железы и кортизон. Высушенная щитовидная железа дается в дозе 120—240 мг на один прием, кортизон — в дозе 80—160 мг в день. Это лечение является весьма эффективным и дает быстрое улучшение (уже спустя 3—4 дня). Для предупреждения рецидива болезни необходимо лечение проводить в течение ряда недель и продолжать его до полного исчезновения симптомов болезни. Эти виды воспаления щитовидной железы не оперируются.

Зоб Riedl является редким видом воспаления щитовидной железы. Чаще всего страдают женщины. Этиология болезни до сих пор неясна. Зоб Riedl отличается гигантской гиперплазией соединительной ткани в щитовидной железе. Последняя увеличивается часто несимметрично, консистенция ткани твердая „как камень“, в связи с этим появляются симптомы сжатия соседних органов: удушье, расстройства при глотании, охриплость голоса (при сжатии нижнего гортанного нерва). Близлежащие лимфатические узлы неизменены, температура тела, пульс и лейкоцитоз без отклонений от нормы. В связи с появлением симптомов сжатия необходимо удалить часть щитовидной железы. Поскольку же при этом виде зоба имеется распространенная инфильтрация окружающих тканей, операция является трудным хирургическим вмешательством даже для опытного хирурга.

ГИПОФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (HYPOTHYREOSIS)

Под этим термином подразумевается состояние, которое создается в результате пониженной продукции гормона щитовидной железы. Это наблюдается при недостатке ткани щитовидной железы (*athyreosis*) или когда последняя отличается увеличенной активизацией своей функции, но в то же время не в состоянии синтезировать тироксин. Симптомы гипофункции щитовидной железы появляются в зависимости от возраста больного, продолжительности заболевания и индивидуальной чувствительности организма. В большинстве случаев причиной гипофункции щитовидной железы является: 1) уменьшение количества секреторных клеток щитовидной железы, что может произойти в результате а) радиоактивного излучения (J^{131} , лучи Рентгена); б) хирургического удаления паренхимы щитовидной железы; в) разрушения щитовидной железы другим патологическим процессом (новообразование, воспаление); г) недоразвития щитовидной железы, 2) недостаток ферментов, необходимых для продукции гормона: а) в результате генетического недостатка; б) в результате действия некоторых зобосоздающих факторов, 3) уменьшение секреторной функции клеток щитовидной железы, вызванное

отсутствием активности со стороны TSH (деструкция или недостаточная секреторная деятельность гипофиза, повреждение гипоталамуса).

Клинический симптомокомплекс, связанный с гипофункцией щитовидной железы, можно объединить в три группы (24) поражений:

Слизистый отек (*myxoedema*). Характерным признаком этого симптомокомплекса является расстройство многих физиологических функций организма и связанное с этим многообразие клинической картины. При слизистом отеке щитовидная железа может заметно увеличиться. Однако бывают случаи полного отсутствия ткани щитовидной железы. Появляется дряблость сердечной мышцы, замедление сердечной деятельности, снижение артериального давления. Объем сердечного сброса уменьшается. Эти симптомы сопровождаются увеличенным уровнем белка и холестерина в крови, а также гипохромной анемией, реагирующей на лечение железом. Реже встречается макроцитарная, или злокачественная, анемия. При слизистом отеке кожа становится бледной, сухой, атрофичной. В более поздних периодах болезни развиваются бледные мягкие отеки, преимущественно нижних конечностей. Волосы становятся сухими, ломкими, легко выпадают. Нарушена мимика лица, губы толстеют, голос становится низким. Наиболее характерными симптомами со стороны центральной нервной системы является расстройство памяти, замедление психических реакций, безразличие, глухота. При тяжелых случаях может развиваться психоз. Больные жалуются на отсутствие аппетита и запоры, половые расстройства, бесплодие, нерегулярные или полное отсутствие менструации. Слизистый отек у молодых людей (*myxoedema juvenile*) является как бы промежуточным заболеванием между симптомокомплексом у взрослых и кретинизмом. Сначала рост и развитие этих больных протекают нормально, затем они начинают отставать. Созревание происходит позже, чем у здоровых людей. Дети, страдающие слизистым отеком, являются гипокинетическими, не участвуют в коллективных занятиях и школьных играх, трудно осваивают учебу, память у них плохая и малоприспособленная для корреляции и ассоциации мыслей.

Постоянная гипофункция щитовидной железы без симптомов слизистого отека встречается редко и является результатом биохимических расстройств в системе ферментов, без которых не может происходить синтез тироксина. Эти расстройства могут быть врожденными или приобретенными. В этих случаях щитовидная железа функционирует с максимальной нагрузкой для того, чтобы преодолеть секреторную недостаточность, иногда подвергается значительной гипертрофии и гиперплазии. У больных этой группы, как правило, бывают зобы и симптомы гипофункции щитовидной железы. В большинстве случаев диагностика слизистого отека благодаря характерным клиническим симптомам является довольно легкой. Следует думать о гипофункции щитовидной железы при психических расстройствах, нарушениях менструального цикла, бесплодии и анемии.

Результаты вспомогательных исследований подтверждают клинический диагноз. Для гипофункции щитовидной железы характерными являются уменьшение обмена веществ в состоянии покоя (—30 до —45); увеличение уровня холестерина в крови, обычно выше 300 мг%; уменьшение йода, связанного в плазме с белком, ниже 3,5 мг%; уменьшенная концентрация J^{131} (меньше 20% в течение 24 часов); увеличенная толерантность галактозы, что является показателем гипофункции железы (31).

Больные, у которых был правильно поставлен диагноз и которых соответствующим образом лечили, дают хороший прогноз. Результаты лечения гипофункции щитовидной железы являются лучшими во всей эндокринологии. Применение экстракта щитовидной железы оказалось более эффективным,

чем применение чистого гормона (тироксина). Дозировка строго индивидуальная, зависит от степени гипофункции (2). У большинства больных применение 90—100 мг (в день) экстракта щитовидной железы выравнивает (ориентировочно в течение 30 дней) гипофункцию. Лечение длительное, иногда продолжается в течение всей жизни. Польским препаратом является *thyreoidesicca* (доза 0,18 г) или *thyreal*.

Кретинизм появляется в результате недостатка в организме гормона щитовидной железы и встречается в районах, где имеется эндемический зоб. Причинами кретинизма являются а) чрезмерное влияние зобообразующих факторов; б) недостаток йода; в) недоразвитие щитовидной железы; г) генетическое отсутствие ферментов, необходимых для синтеза тироксина; д) разрушение щитовидной железы, вызванное воспалительным процессом.

Симптомы кретинизма появляются у ребенка спустя несколько месяцев после рождения и со временем усиливаются. Происходит задержка роста, голова становится непропорционально большой в отношении ко всему телу, лоб низкий, нос широкий, веки отечные, рот открыт, толстые губы и язык. Руки и стопы становятся короткими, широкими и мягкими, живот делается большим, торчащим, часто можно наблюдать пупочную грыжу. Отмечается психическая заторможенность, физические рефлексы вялые. Ребенок поздно начинает самостоятельно вставать и ходить. Дополнительные исследования указывают на то, что недостаточность щитовидной железы достигла высокой степени.

Имеющиеся данные говорят о том, что количество случаев кретинизма может быть заметно уменьшено применением у беременных женщин (страдающих зобом) гормонов щитовидной железы. Лечение кретинизма сводится к приемам гормона щитовидной железы. У новорожденных препараты щитовидной железы применяются в дневной дозе 30—90 мг, у более старших детей 90—240 мг в день. Лечение продолжается в течение всей жизни больного. Наиболее важным фактором, определяющим эффективность лечения, является степень повреждения центров центральной нервной системы. Чем позже после рождения появляются симптомы кретинизма, тем лучше результаты лечения. У детей, у которых в течение первых месяцев после рождения появляются психические расстройства, прогноз в целом неблагоприятный. Но если эти расстройства появляются между 1 и 2 годами жизни, то тогда в результате лечения препаратами щитовидной железы в 90% случаев имеется возможность достигнуть у ребенка нормального уровня интеллекта.

Литература

1. Adams D. D.: A comparison of the rates at which thyrothropin and the human abnormal thyroid Stimulator disappear from the circulating blood of the rat. *Endocrinol.*, 66, 685, 1960. — 2. Asper S. P.: Physiological approach to correction of hypothyroidism. *Arch. Int. Med.*, 107, 112, 1961. — 3. Astwood E. B., Cassidy C. E., Aurbach G. D.: Treatment of goiter and thyroid nodules with thyroid. *JAMA*, 174, 459, 1960. — 4. Bogusz J.: Chirurgicalne leczenie wola zwykłego, tyreotoksykozy i choroby Graves-Basedowa. *Pam. XX Zjazdu Tow. Chir. Pol. Wrocław* 97—114, 1952. — 5. Blizzard R. M.: Thyroglobulin antibodies in multiple-thyroid diseases. *N. Engl. J. Med.* 260, 112, 1959. — 6. Brown-Grant K.: Hypothalamus and the thyroid gland. *Brit. Med. Bull.* 16, 165—169, 1960. — 7. Butkiewicz T.: Wole — rozpoznanie i leczenie. *Pam. XX Zjazdu Tow. Chir. Pol. Wrocław* 1952, 49—64. — 8. Cegielski M., Renc B.: Krzywa cukrowa w przebiegu operacyjnego leczenia obojętnego wola i nadczynności tarczycy. *Pol. Przegl. Chir.*, 10, 967—973, 1960. — 9. Chomiczki O., Górowski T.: Podstawy teoretyczne i znaczenie kliniczne scyntygrafii tarczycy PTL 8, 308—311, 1962. — 10. Clements F. W.: Naturally occurring goitrogens. *Brit. Med. Bull.* 16, 133—137, 1960. — 11. Crile G. jr.: Practical aspects of thyroid diseases. Saunders-Philadelphia 1949. — 12. Crile G. jr.: Endocrine dependency of tumors of the thyroid. *Am. J. Surg.* 99, 533—537, 1960. —

13. *Davis H. A.*: Surgical Physiology. Hoeber-Harper New York 1957. — 14. *Domiach D., Roitt J. M., Hudson R. V.*: Autoimmunity and thyroid disorders. Postgrad. Med. J. 35, 324—329, 1959. — 15. *Domiach I.*: Types of thyroid growth Brit. Med. Bull. 16, 99—101, 1960. — 16. *Dybicki J.*: Jod^{131} w leczeniu nadczynności tarczycy. Pol. Przegl. Chir. 3, 217—231, 1960. — 17. *Eayrs J. T.*: Central nervous system and the thyroid. Brit. Med. Bull. 16, 122—127, 1960. — 18. *Engbring N. H., Lennon E. J., Engstrom W. W.*: The diagnosis and treatment of toxic nodular goiter. Postgrad. Med. 29/1, 57—64, 1961. — 19. *Eylan E., Zmucky R.*: Mumps virus and subacute thyroiditis. Lancet 172, 1062, 1957. — 20. *Falkiewicz A.*: Patomechanizm powiększenia tarczycy. Pam. XX Zjazdu Tow. Chir. Pol. Wrocław 36—48, 1952.
21. *Fraser R.*: Exophthalmos. Pract. 176, 600—612, 1956. — 22. *Fraser R.*: Clinical tests of thyroid function. Lancet, Sept. 22, 581—586, 1956. — 23. *Gąsiorowski W., Araszkiwicz Z., Chomicki O., Czech W.*: Wtórna niedoczynność tarczycy określona metodą izotopową. PTL 2, 51—53, 1962. — 24. *Goolden A. W. G.*: Use of radioactive iodine in the diagnosis of thyroid disorders. Brit. Med. Bull. 16, 105—112, 1960. — 25. *Godsmith R.*: Classification, diagnosis and treatment of hypothyroidism. Postgrad. Med. 29, 46—50, 1961. — 26. *Górowski T.*: Patogeneza wola obojętnego. PTL 12, 1584, 1957. — 27. *Górowski T.*: Współczesne poglądy na patologię i terapię wola obojętnego guzkowego. PTL 48—49, 1869, 1904, 1961. — 28. *Gray C. H.*: Clinical chemical pathology. Arnold Publ. London 1959. — *Guyton A. C.*: Function of the human body. Saunders-Philadelphia 1959. — 30. *Hartwig W., Rużyłło E.*: O leczeniu choroby Graves-Basedowa pochodnym tiomocznika. PTL 20—21, odb. 24, 1947.
31. *Hartwig W., Rużyłło E., Suciński A., Tulczyński M.*: Ambulatoryjne rozpoznawanie i leczenie chorób tarczycy. PZWL, 29, 1953. — 32. *Ingbar S. H.*: Clinical and physiologic implications of thyroxine turnover in man. Clin. Endocrinol. Ad Astwood. New York, Grune-Stratton 1960. — 33. *Jasiński W.*: Leczenie raka tarczycy jodem promieniotwórczym. Nowotwory, 1, 65—82, 1958. — 34. *Kitchin F. D., Evans W. H.*: Genetic factors in thyroid diseases. Brit. Med. Bull. 16, 148—153, 1960. — 35. *Kołodziejska H., Glińska H., Skotyszewski J.*: Leczenie hormonalne raka tarczycy. Nowotwory 1/2, 135—142, 1961. — 36. *Levitt T.*: The Thyroid. Livingstone, Edinburgh-London 1954. — 37. *Lindsay S.*: Carcinoma of the thyroid gland. Springfield, Ill., CC. Thomas 1960. — 38. *Manteuffel L.*: Leczenie chirurgiczne wola. P. A. Med. Wewn. 22 4, 807, 1952. — 39. Materiały I Konferencji Naukowej Sekcji Tyreologicznej PTL — Warszawa — 13—14. XII. 1957. — 40. *Mc Kenzie J. M.*: Studies on the thyroid activator of hyperthyroidism. J. Clin. Endocrinol. 21, 635, 1961.
41. *Modern Concepts of Thyroid Physiology* — Ann. New York Ac. Sc. 86, 311, 1960. — 42. *Pitt-Rivers R.*: Biosynthesis of thyroid hormones. Brit. Med. Bull. 16, 118—121, 1960. — 43. *Platowski J.*: Zapobieganie i leczenie przełomu tarczycowego. Pol. Przegl. Chir. 10, 959—965, 1960. — 44. *Purves H. D., Adams D. D.*: Thyroid stimulating hormone. Brit. Med. Bull. 16, 128—132, 1960. — 45. *Roitt I. M., Domiach D.*: Thyroid auto-immunity. Brit. Med. Bull. 16, 152—158, 1960. — 46. *Rose E., Royster H. P.*: Invasive fibrous thyroiditis (Riedel's Struma) JAMA 176, 224—226, 1961. — 47. *Rudowski W.*: W sprawie podziału i wyboru sposobu leczenia w nowotworach tarczycy. Pam. XX Zj. Tow. Chir. Pol. Wrocław 159—166, 1952. — 48. *Rudowski W.*: Nowotwory tarczycy (в сборнике „Zarys onkologii“) ред. H. Kołodziejska, PZWL 1954. — 49. *Stefanowski M.*: Ogólna kliniczna charakterystyka wola. Pam. XX Zj. Tow. Chir. Pol. Wrocław 1952. — 50. *Steinberg F. M.*: Subacute granulomatous thyroiditis: a review. Ann. Int. Med. 52, 1014—1025, 1960.
51. *Taylor S.*: Physiologic considerations in the genesis and management of nodular goiter. Am. J. Med. 20, 698—709, 1956. — 52. *Taylor S.*: Genesis of the thyroid nodule. Brit. Med. Bull. 16, 1960. — 53. *Tenner J., Więckowski B.*: Własne doświadczenia w stosowaniu J^{131} w raku tarczycy w I. O. w Gliwicach. Nowotwory 1/2, 205—208, 1961. — 54. *Wayne E. J.*: Clinical and metabolic studies in thyroid disease. Brit. Med. J. 1, 1, 1960. — 55. *Wijnblad H.*: Leczenie zapalenia tarczycy i wola (thyreoiditis et strumitis). PTL 30, 11, 1956. — 56. *Wijnblad H.*: Leczenie nadczynności tarczycy według oceny chirurga. PTL 32, odb. 15, 1956. — 57. *Williams R. H., Bakke J. L.*: The Thyroid. Глава IV. in Williams Textbook of Endocrinology, Изд. III. Saunders, 1962. — 58. *Wisig S. L.*: Anatomy of secretion of the follicular cells of the thyroid gland. J. Bioph. Biochem. Cytol. 7, 419, 1960. — 59. *Wszelaki S.*: Wole zwykle a nadczynność tarczycy. P. Arch. Med. Wewn. 22, 781—806, 1952.

19

Патофизиология паращитовидных желез

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Патологические процессы, поражающие паращитовидные железы, вызывают в организме ряд изменений, среди которых на первый план выделяются расстройства обмена кальция и фосфора.

Кальций в нормальных условиях находится в организме человека в количестве около 1200 г, из которых 99% находится в костях, незначительное количество в плазме, а также в растворенном состоянии в тканевых жидкостях. Концентрация кальция во внеклеточной жидкости составляет около 5,0 мБг/л, около половины которого оказывается ионизированным. Несмотря на небольшую концентрацию в жидкостях организма ионов кальция, последний играет важную роль во многих физиологических функциях различных тканей и органов.

Кальций:

- 1) является необходимым элементом образования костей и зубов;
- 2) поддерживает нормальный механизм свертываемости крови;
- 3) регулирует проницаемость клеточных мембран и сосудистого эндотелия;
- 4) участвует в поддержании нормального сердечного ритма;
- 5) регулирует возбудимость нервов и мышц;
- 6) регулирует сократительную способность мышечных волокон;
- 7) влияет на физиологическую концентрацию жидкостей в почечных канальцах;
- 8) участвует в поддержании нормальной функции некоторых ферментативных систем.

Взрослый человек нуждается в течение суток в 0,5 г кальция. Дневная потребность кальция у детей в период роста и созревания, а также у беременных женщин — 1 г, в период кормления грудью — 1,5 г (21).

Фосфатные соединения являются основными минеральными ингредиентами костной системы; будучи внутриклеточными анионами, они имеют также значение и для других биологических функций организма. В обычной диете имеется достаточное количество фосфатов; суточная потребность организма составляет 0,88 г.

Фосфатные соединения:

- 1) участвуют в образовании костей и зубов;
- 2) участвуют в качестве органических соединений в энергетических процессах (нервная и мышечная системы);
- 3) поддерживают нормальную концентрацию водородных ионов в жидкостях организма (буферные фосфатные системы).

За последние годы проведены исследования о биологической роли кальция при соединении последнего с лимонной кислотой. До настоящего времени нет ответа на вопрос о том, принимает ли участие лимонная кислота в переносе, активизации и концентрации кальция в организме.

Ионы кальция и фосфора создают вместе плохо растворимые соединения, которые могут оседать в виде фосфорно-кальциевых кристаллов.

Витамин D играет важную роль в метаболизме кальция. Этот витамин ускоряет процесс всасывания кальция из пищеварительного тракта, что наблюдается и с фосфорно-кальциевыми соединениями. По всей вероятности, витамин D способствует отделению кальция от фосфорного иона и таким путем облегчает процесс его всасывания. Фосфаты остаются в кишечнике в растворенном состоянии и уже затем всасываются. Таким образом, витамин D также способствует процессу всасывания фосфора.

Как уже вспоминалось, паращитовидные железы благодаря выделяемому ими гормону оказывают заметное влияние на метаболизм кальция и фосфора.

У человека имеются 4 паращитовидные железы, расположенные на задней поверхности боковых долей щитовидной железы. Верхние железы находятся на границе верхней и средней трети задней поверхности щитовидной железы.

Васкуляризация желез происходит от ниже-щитовидной артерии.

Нижние паращитовидные железы расположены на задней поверхности нижних полюсов щитовидной железы и снабжаются кровью через нижнюю щитовидную артерию. Следует, однако, помнить о том, что в 1 случае на 10 исследованных больных обнаруживается иное топографическое положение желез, причем эти отклонения чаще всего касаются нижних паращитовидных желез. Последние могут находиться на участке паренхимы щитовидных желез, в нижнем средостении и зубной железе.

Нормальные паращитовидные железы имеют овальную форму, размер их $5 \times 3 \times 3$ мм. Средний вес всех 4 паращитовидных желез 118 мг. Цвет желез не постоянен — от красновато-коричневого до серо-желтого.

Паращитовидные железы окружены тонкой соединительнотканной сумкой, чем в значительной мере облегчается выделение их из окружающей ткани (3, 5, 10).

Паращитовидные железы построены из клеток, среди которых можно различить 2 группы:

- 1) основные, прозрачные клетки;
- 2) оксифильные клетки, сильнее окрашивающиеся ацидофильными красками.

Основные клетки отличаются тем, что:

- 1) содержат гликоген;
- 2) резко гиперплазируются перед периодом созревания (они тогда образуют почти полностью остов паращитовидных желез);
- 3) синтезируют активный гормон паращитовидных желез.

Оксифильные клетки по размерам больше предыдущих, не содержат гликогена, появляются в паращитовидных железах после периода созревания. До настоящего времени функция этих клеток не выяснена (21).

Гормон паращитовидных желез (обнаружен Collip и независимо от него Hanson в 1925 году) состоит из 3 различных полипептидов.

Наиболее активным является полипептид S (PTH-C), молекулярный вес которого равен 8500. До настоящего времени очень мало известно относительно системы аминокислот в полипептидах гормона паращитовидных желез. Известно, что окислительные процессы быстро приводят к ликвидации гормональной активности паратгормона.

В настоящее время господствует взгляд, что паращитовидные железы выделяют 2 активных гормональных соединения с различным влиянием на систему организма (рис. 206, 207).

- 1) соединение, действующее на почки и вызывающее фосфатурию;
- 2) соединение, влияющее на минеральные элементы костной системы и вызывающее активизацию кальция (21).

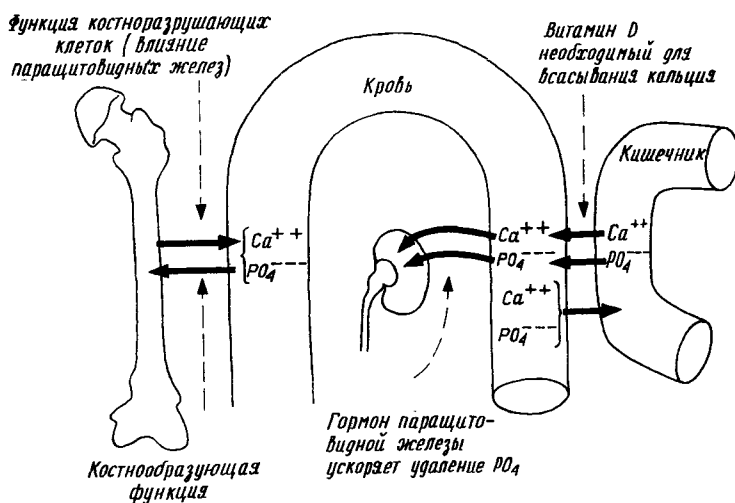


Рис. 206. Всасывание, концентрация и удаление кальция и фосфора (Guyton, 1959)

Основная физиологическая роль гормона паращитовидных желез состоит в том, чтобы сохранить в возможно узких границах равновесие активности ионов кальция в плазме и тканевых жидкостях. Несмотря на большие колебания, которые наблюдаются в процессе всасывания, выделения и концентрации кальция в костной системе — действие гормона направлено на эту же цель. Всякое изменение концентрации ионов кальция в плазме и во внеклеточной жидкости вызывает ослабление или усиление секреции паращитовидных желез. Гормон паращитовидных желез и уровень кальция в плазме создают механизм систем, которые находятся в тесной функциональной связи. Снижение уровня кальция в плазме увеличивает продукцию и секрецию паратгормона (15, 19, 21). Диета, содержащая мало кальция, приводит к гипертрофии и гиперплазии паращитовидных желез. У человека гипертрофия и гиперплазия паращитовидных желез наблюдается при таких заболеваниях, при которых отмечается низкая концентрация кальция в плазме (рахит, остеомаляция, некоторые виды почечной недостаточности, протекающие со значительной задержкой фосфатов).

Гормон паращитовидных желез влияет на почки в двух направлениях:

- 1) увеличивает всасывание кальция в почечных канальцах;

2) способствует усиленному удалению фосфатов через периферические участки почечных канальцев.

Имеются еще до сих пор не выясненные и другие механизмы влияния гормона паращитовидных желез на почки. На основании экспериментальных данных известно, что после внутривенного введения препаратов паращитовидных желез увеличивается выделение с мочой натрия, хлоридов и бикарбонатов, а при повторной инъекции создаются условия для обратного всасывания воды.

Паратгормон в костной системе:

- 1) уменьшает количество остеобластов и способствует исчезновению последних;
- 2) увеличивает количество многоядерных остеокластов;
- 3) растворяет основу костей;
- 4) вызывает структурные изменения в суставных хрящах;
- 5) вызывает гиперплазию соединительной ткани с возможным преобразованием остеобластов в фибробласты.

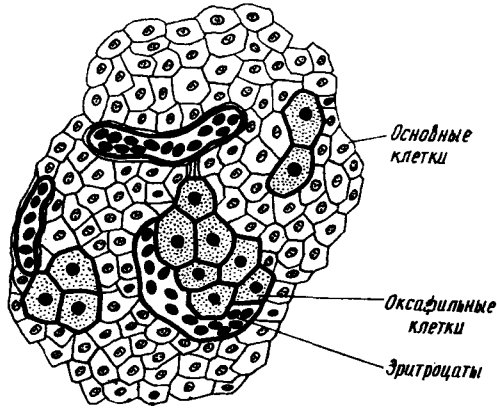


Рис. 207. Схема микроскопического строения паращитовидных желез

При микроскопических исследованиях установлено, что после применения гормона паращитовидных желез отчетливо усиливается активность остеокластов. В настоящее время почти с уверенностью можно утверждать, что паратгормон, активизируя остеокласты, вызывает уменьшение в костях натрия и фосфора, увеличивает в крови количество щелочной фосфатазы. Этот фермент создается в костной ткани. Он растворяет фосфорные соединения, образуя фосфорную кислоту, которая концентрируется в костях в виде фосфата кальция. Количество щелочной фосфатазы увеличивается не только при гиперфункции паращитовидных желез, но и при злокачественных новообразованиях костной системы (остеосаркомы, метастазы рака в кости, протекающие с образованием костной ткани — остеоплазия) (23). При недостатке паращитовидной ткани и недостаточном выделении паратгормона снижается уровень кальция в плазме, увеличивается концентрация фосфатов в крови, уменьшается количество выделяемых с мочой натрия и фосфатов и, наконец, снижается уровень соединений лимонной кислоты в плазме. В настоящее время эти наблюдения подтверждены в экспериментах на животных и при анализе клинических данных.

Патологические изменения в паращитовидных железах можно разделить на 2 главные группы:

· 1) расстройства, связанные с гипофункцией паращитовидных желез (*hypoparathyroidismus*);

2) расстройства, связанные с гиперфункцией паращитовидных желез (*hyperparathyroidismus*).

ГИПОФУНКЦИЯ ЭССЕНЦИАЛЬНАЯ ИЛИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ

Наиболее частой причиной гипофункции паращитовидных желез является их повреждение или удаление во время операции на щитовидной железе. Если паращитовидные железы или их сосуды повреждены, то спустя некоторое время они регенерируются и симптомы гипофункции исчезают. Очень редко наблюдается повреждение паращитовидных желез в результате кровотечения, инфекции или действия рентгеновых лучей. Редко причиной гипофункции паращитовидных желез является также эссенциальный недостаток секреции гормона. Это заболевание чаще всего встречается у детей, причем этот тип гипофункции в 2 раза чаще встречается у девочек, чем у мальчиков. Не наблюдались случаи эссенциальной недостаточности паращитовидных желез в результате расстройств секреторной деятельности гипофиза. Отмечались случаи гипофункции паращитовидных желез у членов одной и той же семьи. Такие же явления наблюдались после инфекции *Candida albicans (moniliasis)*, а также при сочетании последней с болезнью Addison. Судороги новорожденных могут быть также вызваны временной гипофункцией паращитовидных желез. Наблюдались случаи компенсированной секреторной деятельности этих желез у новорожденных, матери которых страдали гиперфункцией их.

Послеоперационная гипофункция паращитовидных желез наблюдается 1 раз на 100 хирургических вмешательств частичного или полного их удаления. Эссенциальная гипофункция встречается очень редко, в литературе описано до сих пор всего 85 случаев. Гипофункция характеризуется различными дегенеративными изменениями. У больных с эссенциальной гипофункцией обнаружено меньшее число паращитовидных желез, в их паренхиме отсутствовали секреторные клетки. На место последних имелись клетки жировой ткани. По мере того как снижается гормональная деятельность желез, происходит уменьшение выделения фосфатов в почечные канальцы и их задержка, что в свою очередь вызывает увеличение концентрации фосфатов в плазме. В результате усиливается связывание ионов кальция и концентрация натрий-фосфорных соединений в костной системе, отмечается снижение уровня натрия в плазме. Гораздо более существенным фактором, вызывающим гипокальцемию, является пониженное всасывание натрия из пищеварительного тракта и степень резорбции костной ткани. Со временем происходит торможение функции костнообразующих клеток и уменьшается количество кальция. Костная структура уплотняется. Снижение концентрации натрия в плазме вызывает уменьшение выделения его с мочой, что усиливает возбудимость нервов и мышц. Таким путем возникают основные симптомы спазмофилии (*tetania*). Усиление возбудимости нервов и мышц вызывает изменения в ЭКГ и в ЭЭГ. Однако следует подчеркнуть, что тетания не всегда появляется параллельно со снижением натрия в крови. Симптомы тетании могут зависеть от происходящих электролитических изменений в нервной клетке и проницаемости ее мембраны.

Наиболее существенные биохимические изменения при гипофункции паращитовидных желез

Натрий	сниженный уровень в крови — 4—8 мг% (норма 9,0—10,5 мг%), с мочой выделяется меньше.
Фосфор	увеличенный уровень в крови — 4—12 мг% (норма 3—4 мг%)
ЭКГ	удлиненное Q—T, плоское S—T аритмия

Наиболее характерными клиническими симптомами гипофункции паращитовидных желез являются приступы тетании (наблюдаются в 70% случаев): появляется чувство окованности в руках, ногах, губах, кистях рук. Появляются общие судороги. Верхняя конечность согнута в локтевом и запястном суставах; появляется изгиб в межхрящевых суставах, приведение большого пальца и все это вместе взятое придает характерное положение всей руке („рука акушера“). Другими симптомами тетании являются тетанические и клонические судороги мышц, парестезии, спазм бронхов и сфинктеров, расстройства глотания, светобоязнь, спазм мышц века, сердечная аритмия. Иногда наблюдаются психические расстройства в виде заметного возбуждения, чувство страха, депрессия.

При скрытой тетании больные жалуются на общую слабость мышц, на быструю утомляемость, на сердцебиение. Характерны 3 симптома болезни, которые облегчают постановку клинического диагноза: 1) симптом Chvostek — внезапный спазм мимической мускулатуры, который наступает после удара в область над местом прохождения ствола лицевого нерва; 2) симптом Trousseau — после сжатия резиновым жгутом мышц плеча происходит спазм пальцев руки и задержка кровосращения в этой же конечности в течение, по крайней мере, 3 минут; 3) симптом Erb — спазм мышцы под влиянием раздражения гальваническим током (напряжение не меньше 6 миллиампер) двигательного нерва. Все эти симптомы говорят о чрезмерной нервно-мышечной возбудимости, столь характерной для тетании.

При хронической гипофункции паращитовидных желез появляются вторичные трофические изменения в коже, инфицирование (*moniliasis*) и чрезмерная пигментация последней, деформация ногтей, недоразвитие мышц у молодых людей, обызвествление в области ядер основания мозга. На ЭКГ отмечается удлинение Q—T и неправильный зубец T. Редко встречаются симптомы увеличенного внутричерепного давления и еще реже — застойный сосок глаза. До сих пор не выяснен механизм возникновения этих изменений.

На основании лабораторных исследований доказано, что при отсутствии активности паращитовидных желез у молодых людей уровень кальция в крови 4 мг%, фосфора — 12 мг%. У более старших людей уровень фосфора обычно не выше 6 мг%, а уровень кальция в среднем 7—8 мг%. Уменьшение степени освобождения кальция из костной системы (гипокальцемия) и уменьшение удаляемого с мочой, а также гипофосфатурия с увеличением уровня фосфора в крови — все эти явления вместе характеризуют те биохимические расстройства, которые происходят в организме при гипофункции паращитовидных желез. При дифференциальной диагностике следует иметь в виду другие причины, вызывающие тетанию и так называемый псевдогипопаратиреозидизм. Тетанические приступы могут вызвать снижение концентрации ионизированного кальция в плазме. Это явление наблюдается при алкалозе, при котором нарушается связь белка плазмы с кальцием. При алкалозе характерны следующие симптомы тетании:

- 1) длительное применение алкалоидных лекарств, гипервентиляция, рвоты (по анамнезу);
- 2) нормальный уровень кальция в плазме;
- 3) нормальное выделение кальция с мочой;
- 4) увеличение щелочей в плазме и щелочная реакция мочи.

Алкалоз наблюдается при первичном альдостеронизме, при снижении уровня кальция, при некоторых костных заболеваниях и при некоторых видах почечной недостаточности; все это может вызвать скрытую тетанию.

Ложная гипофункция паращитовидных желез (*pseudohypoparathyroidismus*) (рис. 208) является редким симптомокомплексом, который описали Albright, Burnett, Smith и Parson (21). При этом синдроме у больных отмечаются те же клинические симптомы и биохимические расстройства, что и при тетании. Причиной болезни является отсутствие способности организма

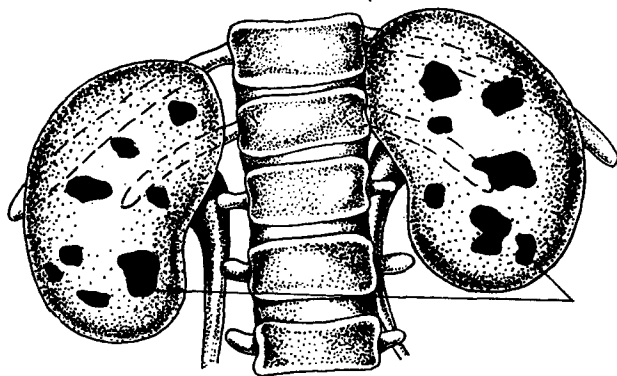


Рис. 208. На рентгенограммах при гиперфункции паращитовидных желез видна локализация обызвествленных очагов. Первичное обызвествление в почечной паренхиме (Maschan, 1953)

отвечать на влияние, которое вызывает паратгормон. У больных отмечаются некоторые расстройства развития (низкий рост, ожирение, косоглазие, брахидактилия). После инъекции гормона исчезает увеличенное удаление с мочой фосфатов (проба Ellsworth-Howard) (21). При ложной гипофункции больше, чем при истинной отмечаются усиленные приступы тетании и увеличенная кальцификация мягких тканей организма. Отсутствие нормальной реакции со стороны последнего на паратгормон является результатом генетически установленной неспособности почечных канальцев удалять фосфаты и вытекающих отсюда расстройств в фосфорно-кальциевом обмене организма.

Лучшие результаты при лечении этой болезни получены при применении диеты, богатой кальцием. Лечение гипофункции паращитовидных желез сводится к увеличению концентрации кальция в плазме. Наиболее эффективным является применение витамина D и диеты, богатой кальцием.

При острой тетании, которая может возникнуть после операции удаления щитовидной железы, лечение должно ограничиться внутривенным и парентеральным введением препаратов кальция (обычно 10 мл 10% раствора глюконата кальция, внутривенно). В наиболее тяжелых случаях рекомендуется внутримышечное введение препаратов паращитовидных желез (50—150 ед) через каждые 12—24 часов. При рецидивирующих тетаниях следует назначать малофосфорную, но содержащую много кальция диету с добавлением

10 мл 30% хлористого кальция (дается 3 раза в день после еды). При длительно текущем заболевании рекомендуется кальциферол. Доза в 250000 единиц в день обычно является достаточной для восстановления уровня кальция в крови (10 мг%). Применение дигидротрахистерола (А. Т. 10) необосновано, так как эффективность препарата не выше, чем эффективность кальциферола (21). Основываясь на случайных наблюдениях, связанных с тем, что при переломах костей исчезают симптомы тетании, введено как метод лечения гипофункции паращитовидной железы применение костного аутографта. Такой трансплантат, длиной 10 см, взятый из большеберцовой кости и пересаженный в мышцы бедра, постепенно рассасывается и является источником кальция, откуда организм по мере надобности восполняет и удовлетворяет свои потребности в нем (22).

Пересадка паращитовидных желез животных или лечение гормонотрансплантатом остаются, по сути дела, без эффекта, так как в результате иммунологической реакции трансплантат рассасывается. Czyżewski добился 11-месячной ремиссии при послеоперационной тетании путем пересадки гормонально активной аденомы паращитовидных желез.

ГИПЕРФУНКЦИЯ

Основным признаком гиперфункции паращитовидных желез является гиперсекреция паратгормона. Если, невзирая на потребность организма, происходит излишняя продукция гормона, тогда говорят о первичной гиперфункции (*hyperparathyroidismus*). В тех случаях, когда увеличенная гормональная активность паращитовидных желез происходит в результате усиленной потребности организма, эту гиперфункцию называем вторичной (*hyperparathyroidismus secundarius*).

Первичная гиперфункция паращитовидных желез. Основным толчком для увеличенной гормональной деятельности паращитовидных желез является пониженный уровень ионизированного кальция в плазме, что приводит к гипертрофии и гиперплазии желез. Она встречается наиболее часто (19, 21).

В настоящее время диагностика гиперфункции паращитовидных желез стала более доступной. В группе больных, страдающих камнями мочеполовых путей, около 5% страдают также гиперфункцией паращитовидных желез.

Можно провести следующую классификацию первичной гиперфункции паращитовидных желез (3, 5, 21):

- 1) изолированная аденома паращитовидных желез (90%);
- 2) множественные аденомы паращитовидных желез (3%);
- 3) множественные аденомы паращитовидных желез и других желез внутренней секреции (2%);
- 4) первичные гипертрофия и гиперплазия паращитовидных желез (4,5%);
- 5) рак паращитовидных желез (0,5%).

Изолированная аденома состоит из плотной массы основных клеток паращитовидной железы и является основной причиной первичной гиперфункции. В 90% случаев аденома развивается в типичных, топографически правильно расположенных паращитовидных железах.

Однако в 10% случаев изолированные аденомы можно найти в нетипичных местах: в средостении, в паренхиме щитовидной железы, в вилочковой железе и позади пищевода. В большинстве случаев аденомы были найдены в нижних полюсах паращитовидных желез. Множественные аденомы наблю-

дались в 3% случаев (3, 5). Во многих случаях после удаления одной аденомы происходило временное улучшение клинического состояния больного, а затем болезнь вновь рецидивировала. При повторной операции обнаружена вторая аденома.

Множественные аденомы паращитовидных желез появляются вместе с опухолями в других железах внутренней секреции — в поджелудочной железе или в передней доле гипофиза.

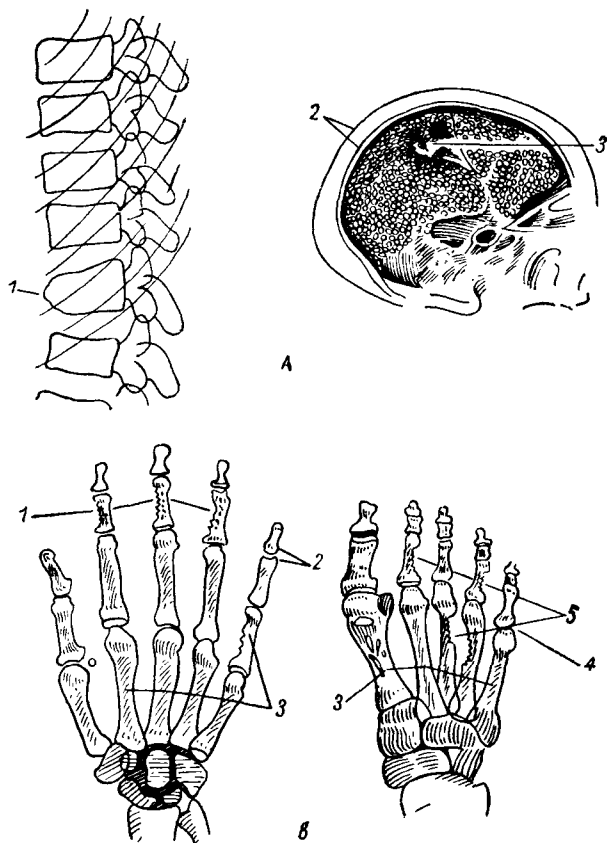


Рис. 209. Схема изменений в костной системе при гиперфункции паращитовидных желез: *A.* 1 — остеопороз позвонков, сдавленные поверхности этих позвонков создают кифоз, 2 — утолщение покровышки черепа, 3 — мелкопятнистое обызвествление черепа, *B.* 1 — изъеденность коркового слоя костей, 2 — эпифизы и суставы хорошо сохранились, 3 — отчетливый остеопороз; отверстие похоже на участок, изъеденный молью, 4 — эпифизы и суставы хорошо сохранились, 5 — вогнутая изъеденность корковой части костей (Maschan, 1958)

В 1938 г (21) Albright, Sulkovitsch и Bloomberg впервые описали гипертрофию и гиперплазию как причины гиперфункции паращитовидных желез. Эти изменения отличаются увеличением всех 4 паращитовидных желез, которые построены из клеток с прозрачной протоплазмой. Гипертрофия и гиперплазия в 4,5% случаев являются причинами гиперфункции.

Рак паращитовидных желез с симптомами гиперфункции является очень редким заболеванием. До настоящего времени описаны 20 случаев рака, документация которых не вызывает сомнения. Обычно рак этих желез

бывает по размерам более крупным, чем аденомы. Опухоль можно обнаружить при клиническом исследовании. Рак развивается медленно и часто, после его удаления, рецидивирует. Гиперфункция при раке паращитовидных желез протекает тяжело и сопровождается далеко зашедшими изменениями в костной системе. Клинические симптомы гиперфункции являются столь разнообразными и касаются столь многих органов, что трудно их систематизировать. Субъективно недомогание и объективные данные у различных больных являются столь разными, что постановка диагноза на основании клинических симптомов является очень трудной, а подчас вызывает целый ряд предположений от психоза до системных коллагенозов.

Согласно Rasmussen и Reifenstein юн. (1962) симптомы гиперфункции паращитовидных желез можно разделить на 5 групп:

- 1) симптомы, связанные с изменениями в почках;
- 2) симптомы, связанные с изменениями в костной системе;
- 3) симптомы, связанные с расстройствами в области пищеварительного тракта;
- 4) симптомы со стороны центральной нервной системы;
- 5) симптомы, вызванные увеличенным уровнем кальция в крови.

1. Симптомы, связанные с изменениями в почках, появляются в результате увеличенного удаления с мочой кальция и фосфора, образования камней в мочевых путях и обызвествлений почечной паренхимы. Больные часто жалуются на приступы болей в поясничной области, гематурию, рецидивирующую инфекцию мочевых путей, полиурию, чрезмерный аппетит. Образование камней и обызвествление почечной паренхимы вызваны не только чрезмерно высоким уровнем кальция в крови. Существенным фактором являются расстройства равновесия водородных ионов (18, 19). Далеко зашедшее обызвествление почечной паренхимы может привести к почечной недостаточности с явлениями уремии, отеков и гипертензии.

2. При изменениях в костной системе, которые наблюдаются в 70% случаев гиперфункции паращитовидных желез, отмечаются боли в костях, напоминающие ревматические, иногда патологические переломы после нанесения незначительной травмы. Общая рентгеновская картина при этих изменениях в костной системе соответствует фиброзно-кистообразному воспалению костей (*osteitis fibrosa cystica*) или болезни Recklinghausen.

Особенно характерные изменения наблюдаются на рентгенограммах черепа, на которых видны характерные мелкопятнистые обызвествления (5, 9, 20, 21). Для диагностики необходимо сделать рентгеновские снимки рук, бедренных костей, поясничной части позвоночника и черепа.

3. Увеличенный уровень кальция в крови вызывает ряд симптомов со стороны пищеварительного тракта: отсутствие аппетита, тошноты, рвоты, запоры и нелокализованные боли в животе различной интенсивности. У 30% больных, в особенности у мужчин, развивается язва желудка. По всей вероятности, паратгормон действует непосредственно на слизистую оболочку желудка, стимулирует секрецию желудочного сока. Такой же эффект получается при усиленном раздражении блуждающего нерва, которое всегда сопутствует увеличенному уровню кальция в крови (11, 19). Наблюдалось также острое воспаление паращитовидной железы. До сих пор не выяснена суть этого осложнения (5).

4. Нередко встречаются расстройства центральной нервной системы. Больные внезапно теряют сознание, память нарушается, появляются головные боли, галлюцинации, а иногда типичные эпилептические приступы.

5. Чрезмерно высокий уровень кальция в крови вызывает ряд симптомов со стороны центральной нервной системы. Уменьшается возбудимость

нервно-мышечного аппарата, а также напряжение мышц. Больные жалуются на общую слабость, сердцебиение, сопровождающееся аритмией, расстройствами слуха и зрения, они безразличны и малоподвижны (21).

Биохимические расстройства. Основным и наиболее важным явлением, которое наблюдается при гиперфункции паращитовидных желез, является увеличенный уровень извести в плазме (12, 14, 19, 21). На основании результатов, полученных при наблюдениях ряда случаев, установлено, что уровень кальция в крови доходит до 6,0—7,5 мEq/л (рис. 210).

Поскольку в нормальных условиях уровень кальция в плазме может подвергаться определенным колебаниям, постольку для точного определения гиперкальцемии необходимо многократно повторять лабораторные исследования. Особенно важным является определение всего кальция в плазме и сравнение этого показателя с результатами исследований уровня белка в плазме. Уровень кальция в крови выше 5,5 мEq/л при нормальном уровне

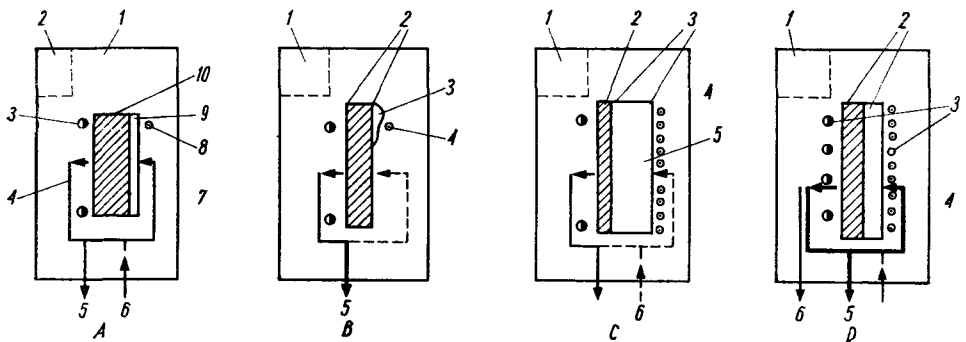


Рис. 210. Схема образования костей в нормальных условиях, при остеопорозе и размягчении костей и при гиперфункции паращитовидных желез. А. Образование костей в нормальных условиях: 1 — жидкости организма, 2 — сыворотка, 3 — остеокласты, 4 — обратное всасывание Са и Р, 5 — Са и Р удаляются почками, 6 — Са и Р удаляются из кишечника, 7 — концентрация Са и Р, 8 — остеобласты, 9 — материнская ткань кости, 10 — обызвествленная костная ткань; В. Образование костей при остеопорозе: 1 — сыворотка: Са и Р нормальные, фосфатаза, 2 — общее уменьшение костной массы, 3 — уменьшенное количество костноподобной ткани, 4 — гипоплазия остеобластов, 5 — увеличенное удаление Са и Р; С. Образование костей при остеомалации: 1 — сыворотка: Са — нормальный или пониженный, Р — пониженный или нормальный, фосфатаза +, 2 — уменьшенная масса обызвествленных костей, 3 — нормальная костная масса, 4 — гиперплазия остеобластов, 5 — увеличенная масса костноподобной ткани, 6 — слабое всасывание из кишечника Са и Р; D. Образование костей при гиперфункции паращитовидных желез: 1 — сыворотка: Са — увеличенный, Р — уменьшенный, фосфатаза +, 2 — уменьшенная костная масса, 3 — усиленная активность остеокластов и остеобластов, 4 — увеличенная концентрация Са и Р, 5 — усиленное удаление Са и Р, 6 — увеличенное обратное всасывание Са и Р (Albright, цит. по Gray, 1959)

белка должен рассматриваться как симптом гиперфункции паращитовидных желез. Увеличенный уровень кальция в плазме вызывает усиленное удаление его с мочой. Этот симптом не является специфическим для гиперфункции паращитовидных желез, однако он подтверждает наличие гиперкальцемии.

Суточное количество выделяемого с мочой кальция лучше всего выявляется в показателе Са-Кг (кальций-креатинин). При первичной гиперфункции паращитовидных желез этот показатель увеличивается выше 0,30 (в нормальных условиях он равен 0,23) (19). Снижение уровня фосфора в крови (*hypophosphataemia*) является обычным симптомом гиперфункции паращитовидных желез. Это явление не сопровождается другими какими-либо клини-

ческими симптомами, но зато характерным для гиперфункции паращитовидных желез является увеличенное удаление с мочой фосфатов. Для сравнения и подсчетов введен показатель очистки (клиренс) фосфаты-креатинин (PEI — phosphate excretion index), который в нормальных условиях колеблется от $-0,09$ до $+0,09$. Более высокие показатели говорят за гиперфункцию паращитовидных желез (14, 17, 19). При этом состоянии наблюдаются также уменьшенный уровень магния и калия в крови, увеличенный уровень щелочного фосфора в плазме, что обнаруживается на рентгенограммах при далеко зашедших изменениях в костной системе.

Поскольку основным симптомом гиперфункции паращитовидных желез является увеличенный уровень кальция в крови, постольку дифференциальная диагностика сводится к распознаванию причин гиперкальцемии. Следует иметь в виду отравление витамином D, саркоидоз, миеломатоз, метастазы новообразований в костях и много других заболеваний при которых появляется гиперкальцемия. Тщательный биохимический анализ крови и мочи облегчает постановку диагноза, однако в некоторых случаях необходимо произвести исследование костного мозга и биопсию участков измененных костей. Следует также дифференцировать первичную и вторичную гиперфункцию паращитовидных желез. Вторичная гиперфункция появляется при недостатке витамина D, при тяжелых патологических изменениях в почечных канальцах и при остеомаляции. Во время беременности и кормления грудью гиперфункция является временным расстройством. Дифференциация первичной и вторичной гиперфункции паращитовидных желез не является трудной; основные признаки этих состояний представлены на нижеследующей таблице (21):

Первичная гиперфункция паращитовидных желез

1. Высокий уровень кальция в крови; ацидоз отсутствует.
2. Низкий уровень фосфора в крови.
3. Щелочная фосфатаза увеличена только при далеко зашедших костных изменениях.

Вторичная гиперфункция паращитовидных желез

1. Низкий или нормальный уровень кальция в крови, ацидоз.
2. Нормальный или увеличенный уровень фосфора в крови.
3. Всегда высокий уровень щелочной фосфатазы в крови.

Биохимические изменения при гиперфункции паращитовидных желез

Кальций	Повышенный уровень в сыворотке — 11—16 мг% (норма 9—10,5 мг%). Увеличенное удаление с мочой.
Фосфор	Пониженный уровень в сыворотке — 1—2,5 мг% (норма 3—4 мг%). Уменьшенное всасывание в почечных канальцах — ниже 76% (норма 80—90%). Гиперфосфатурия.
Щелочная фосфатаза	Увеличенная в сыворотке при костных изменениях до 20 единиц Боданского (норма 5 единиц).

Лечение первичной гиперфункции хирургическое. Перед операцией необходимо провести курс диетического лечения (пища должна содержать мало фосфора и калия). Во время операции хирург наталкивается на ряд трудностей: 1) трудна ориентировка в топографическом расположении паращитовидных желез; 2) трудно распознавание патологических процессов и размеры хирургического вмешательства (размер удаляемой части паращитовидных желез). Всем известны трудности в нахождении желез, а оценка их топографического

расположения требует большого опыта (3, 5, 10). Локализация и диагностика изолированной аденомы паращитовидных желез не трудна. Обычно после радикального удаления паращитовидных желез исчезают все симптомы гиперфункции. Однако хирург должен всегда иметь в виду возможность существования многих аденом, в особенности у больных с высоким уровнем кальция в крови (7,0—7,5 мEq/л), поэтому он должен во время хирургического вмешательства обнаружить все 4 паращитовидные железы. С большими трудностями хирурги встречаются при гиперплазии паращитовидных желез (4, 5). Последнее обстоятельство следует всегда иметь в виду, в особенности тогда, когда размеры отдельных паращитовидных желез различны и различно окрашены (при гиперплазии преобладает темнокоричневая окраска) (рис. 211).

Макроскопический диагноз должен быть подтвержден немедленно гистологом. При гипертрофии и гиперплазии паращитовидных желез следует удалить 3 железы и часть четвертой, оставляя около 200 мг ткани, с тем чтобы избежать послеоперационную тетанию. После удачной операции

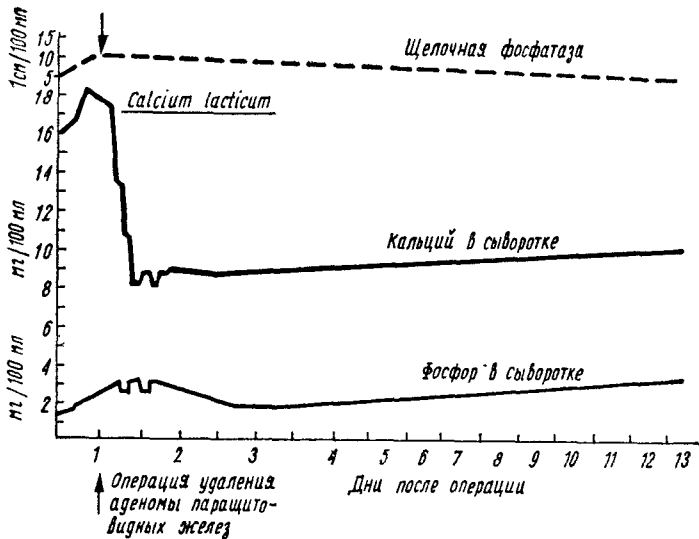


Рис. 211. Типичное исчезновение биохимических расстройств после удаления аденомы паращитовидных желез

(удаление аденомы или субтотальная резекция паращитовидных желез при их гипертрофии и гиперплазии) уровень кальция, как и фосфора в крови, возвращается в течение нескольких дней к норме. У большинства больных с костными изменениями быстро исчезают боли, усиленная функция костеобразующих клеток и концентрация минеральных элементов в костной системе приводит к постепенному исчезновению видимых рентгенологических изменений. Спустя 3 месяца после операции кальцификация костей становится совершенно отчетливой. Если операция производилась у больных с далеко зашедшими изменениями в почках, прогноз неблагоприятен. У этих больных по мере развития недостаточности почечной паренхимы и нарастающего ацидоза могут появляться симптомы вторичной гиперфункции паращитовидных желез. Смерть в этих условиях происходит в результате уремии или осложнений, которые зависят от почечной гипертензии.

Литература

1. *Aird I.*: „The operative exploration of the parathyroid gland“ *Lyon Chir.* 52/2, 242—245, 1956. — 2. *Black B. K., Ackerman L. V.*: „Tumor of the parathyroid — a review of twenty three cases“ *Cancer* 3, 415—444, 1950. — 3. *Black M. B., Zimmer J. F.*: „Hyperparathyroidism with particular reference to treatment“ *A. M. A. Arch. Surg.* 72, 830, 1956. — 4. *Cope O., Keynes W. M., Roth S. I., Castleman B.*: „Primary chiefcell hyperplasia of the parathyroid glands: a new entity in the surgery of parathyroidism“ *Ann. Surg.* 148—375, 1958. — 5. *Cope O.*: „Hyperparathyroidism: Diagnosis and Management, 99, 394—404, 1960. — 5a. *Czyżewski K.*: Die überpflanzung des Adenoms der Nebenschilddrüse in Tetanie“ XVIII Congr. Soc. Int. Chir. Munich, 296—298, 1959. — 6. *Davies B. M. A.*: „Extraction and estimation of human urinary parathyroid hormone“ *J. Endocrinol.* 16, 396, 1958. — 7. *Dent C. E.*: „Cortisone tests for hyperparathyroidism“ *Lancet* 2, 1258, 1958. — 8. *Dryjski J.*: „Choroba Recklinghausena“ *P. P. Chir.* XX, 3, 33—369, 1951. — 9. *Duncan J. G.*: „Radiological manifestation of hyperparathyroidism“ *Proc. Roy. Soc. Med.*, 49, 283, 1956. — 10. *Glenn F.*: „Surgical treatment in hyperparathyroidism“ *Ann. Surg.* 149, 305, 1959.
11. *Hellstrom J.*: „Hyperparathyroidism and gastroduodenal ulcer“ *Acta Chir. Scandinav.* 116, 207, 1958. — 12. *Hyde R. D., Jones R. V., McSwiney R. P., Prunty F. T. C.*: „Investigation of hyperparathyroidism in the absence of bone disease“ *Lancet* I, 250, 1960. — 13. *Mather G. H.*: „Hyperparathyroidism with normal serum calcium“ *Brit. M. J.* 2, 424, 1933. — 14. *Mc Geown M., Morrison E.*: „Hyperparathyroidism“ *Postgraduate M. J.* 35, 330, 1959. — 15. *Nordin B. E. C.*: „Primary and secondary hyperparathyroidism“ *Advances Int. Med.*, 9, 81, 1958. — 16. *Nordin B. E. C.*: „Assesment of calcium excretion“ *Lancet* 2, 368, 1959. — 17. *Nordin B. E. C., Fraser R.*: „Assesment of urinary phosphate excretion“ *Lancet*, 1, 947, 1960. — 18. *Nordin B. E. C.*: „The effect of intravenous parathyroid extract on urinary pH, bicarbonate and electrolyte excretion“ *Clin. Sc.*, 19, 311, 1960. — 19. *Nordin B. E. C.*: „Primary hyperparathyroidism“ *Postgard. Med. J.* 29/1, 65—75, 1961. — 20. *Randall R. V., Keating F. R.*: „Serendipity in the diagnosis of primary hyperparathyroidism“ *Am. J. M. Sc.* 236, 575, 1958.
21. *Rasmussen H., Reifenstein jr E. C.*: „The parathyroid glands“ гл. 11 *Williams Textbook of Endocrin.* Saunders Philadelphia, Изд. III, 1962. — 22. *Trawiński M., Wróblewski O.*: „W sprawie leczenia pooperacyjnej tężyczki“ *Pam. XXXVI Zj. Chir. Pol. we Wrocławiu, PZWL*, 174—176, 1953. — 23. *Wojnerowicz Cz.*: „O guzach gruczołu przytarczycy z objawami nadczynności“ *Nowotwory*, VI, 4, 241—258, 1956.



20

Патофизиология надпочечников

АНАТОМО-ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ СВЕДЕНИЯ

Надпочечники состоят из 2 отдельных внутрисекреторных органов: коры и мозговой субстанции. Они имеют различное генетическое происхождение, различное строение и различные функции.

Кора надпочечников развивается из мезодермы, мозговая субстанция — из невротодермы. Корковая часть во внутриутробной жизни является относительно широкой, а затем подвергается дегенеративным изменениям. Перед

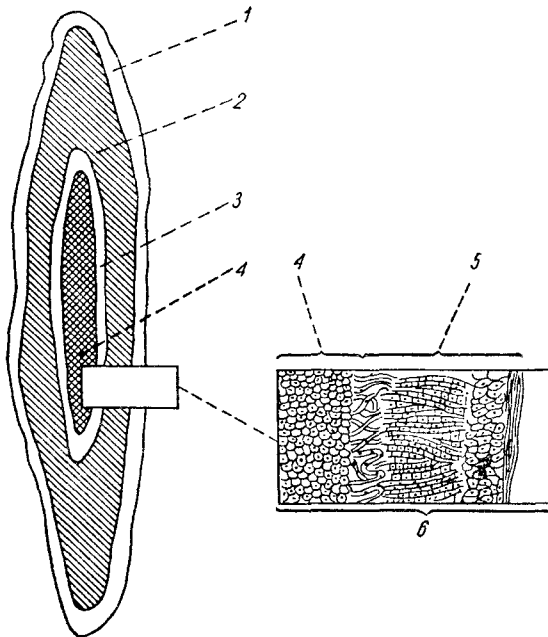


Рис. 212. Схема анатомического строения надпочечников. В корковом веществе видны 3 зоны, которые имеют различные секреторные функции: 1 — *zona glomerulosa* выделяет минералокортикоиды, 2 — *zona fasciculata* выделяет глюкокортикоиды, 3 — *zona reticularis* выделяет андрогены, 4 — медулла, 5 — кортекс, 6 — увеличенное изображение среза (Guyton, 1960)

периодом полового созревания кора надпочечников опять увеличивается в своих размерах, в среднем возрасте она постепенно атрофируется. Дифференциация строения коры на отдельные слои происходит на 2—3 году жизни (рис. 212). Наружный слой называется клубочковым (*zona glomerulosa*),

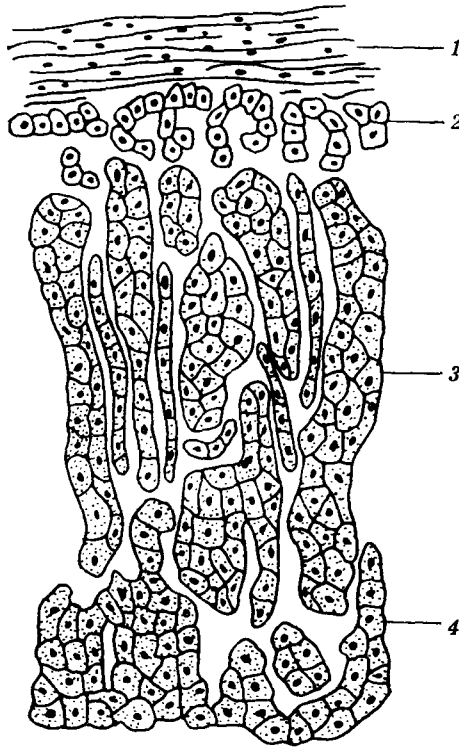


Рис. 213. Гистологическое строение коры надпочечников: 1 — сумка, 2 — *zona glomerulosa* (наружная), 3 — *zona fasciculata* (средняя), 4 — *zona reticularis* (внутренняя) (Jamieson и Kay, 1959)

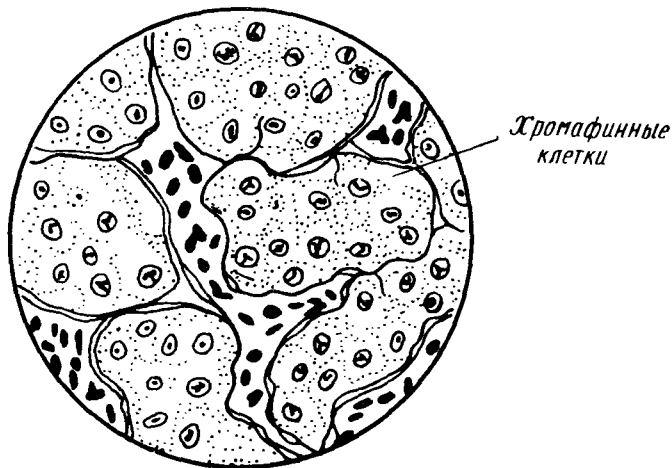


Рис. 214. Гистологическое строение мозгового слоя надпочечника, хромафинные клетки находятся вокруг круглых, сосудистых синусов (Jamieson и Kay, 1959)

средний — тяжистым (*zona fasciculata*), внутренний слой — ретикулярным (*zona reticulosa*) (рис. 213).

Мозговая субстанция надпочечников построена из больших гранулезных клеток, называемых хромафинными (рис. 214). Надпочечники хорошо васкуляризированы артериальными ветками, отходящими от диафрагмальной и почечной артерии, аорты, *a. ovarica* или *a. spermatica interna* и *aa. intercostales*. Артерии проникают в надпочечники через фиброзную сумку и создают богатую синусную сеть в корковом слое. Пройдя кору надпочечников, кровь расливается в больших венозных синусах, которые находятся уже в мозговой субстанции, и оттекает через большой ствол надпочечной вены. Короткая правая надпочечная вена впадает непосредственно в нижнюю полую вену, а левая соединяется с нижней диафрагмальной веной и затем впадает в почечную вену.

КОРА НАДПОЧЕЧНИКОВ

Гистологическое строение надпочечников изучено давно. Но только лишь за последнее время выяснена функциональная роль отдельных слоев. Это стало возможным благодаря биохимическим исследованиям и применению изотопных методов (C^{14}). Выяснилось, что клубочковый слой продуцирует гормоны, которые получили название минералкортикоиды (альдостерон), а в тяжистом и ретикулярном слоях синтезируются глюкокортикоиды, 17-кетостероиды, эстрогены.

Регуляция секреторной деятельности коры надпочечников. Надпочечники выделяют стероидные гормоны в различных количествах. Некоторые из этих гормонов являются очень активными в биологическом смысле, другие не отличаются активностью. В коре надпочечников в противовес мозговой субстанции отсутствуют секреторные нервы. Строение и функция корковой части (за исключением клубочкового слоя, продуцирующего альдостерон) зависит от гормона передней доли гипофиза — аденокортикотропина (АСТН). Это белковое соединение с крупными молекулами и молекулярным весом 23000. Аденокортикотропин человека в чистом виде получила в 1959 г. (15) Lee, Lappner и их соавторы. Источником АСТН являются базофильные и хромофобные клетки передней доли гипофиза. Регуляция АСТН происходит под влиянием (24):

1) стресса, когда в результате реакции организма стимулируется синтез аденокортикотропина. Это типичный неврогормональный рефлекс с участием центральной нервной системы;

2) механизма, существующего между секрецией АСТН и уровнем глюкокортикоидов в крови (рис. 215).

Стресс, действующий на кору мозга, раздражает центры гипоталамуса, где крупные секреторные нейроны создают фактор, освобождающий АСТН (CRF — Corticotropin releasing factor). Этот фактор является полипептидом, имеет гуморальный характер, попадает в систему воротного кровообращения гипофиза и его передней доли (15). С другой стороны, уровень глюкокортикоидов в крови влияет на секрецию АСТН. Увеличение этого уровня тормозит выделение гормона, а снижение его усиливает. Этот механизм обуславливает поддержание постоянного уровня циркулирующего в плазме кортизола. АСТН в крови сохраняется недолго, уже после 3—5 минут он инактивируется ферментативными системами крови и тканей.

При помощи био- и гистохимических методов изучено влияние АСТН на надпочечники. Гипофизарный кортикотропин стимулирует деление клеток

в клубочковом слое, уменьшает содержание липидов, уменьшает резерв аскорбиновой кислоты и холестерина в коре надпочечников. Холестерин, который составляет 5% веса коры, является как бы исходным материалом всех стероидных гормонов. Через короткое время после снижения содержания холестерина в надпочечниках увеличивается уровень кортикостероидов в оттекающей венозной крови (15, 24, 42).

По другому происходит регуляция секреции альдостерона, основного гормона из групп минералкортикоидов.

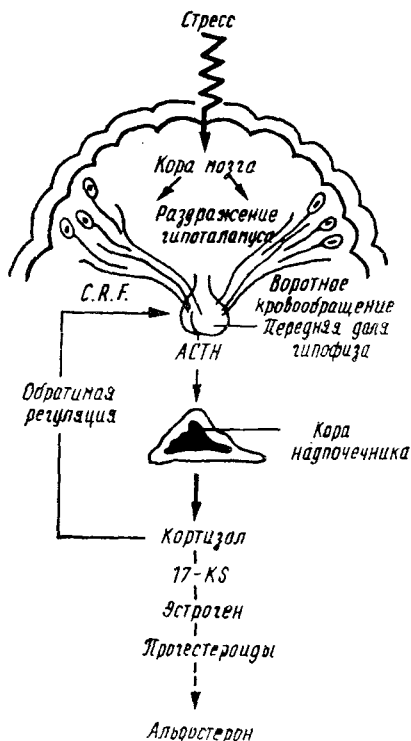


Рис. 215. Схема, иллюстрирующая механизмы, влияющие на секрецию АСТН через переднюю долю гипофиза (Forsham, 1962). CRF — Corticotropin releasing factor

Различные механизмы играют роль в этой регуляции:

1) уменьшение объема жидкостей, циркулирующих в системе сосудов, понижение количества натрия, кровотечение, обезвоживание (рис. 216);

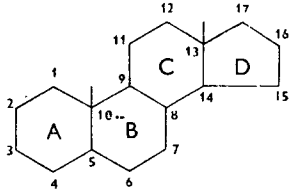
2) воздействие экстракта шишковидной железы, содержащей жировой фактор (адреногломерулотропин). Этот фактор увеличивает у животных секрецию альдостерона после удаления гипофиза;

3) влияние активного элемента в экстрактах из почечной ткани (ангиотензина II), стимулирующего исключительно образование альдостерона;

4) возможное, но в незначительной степени, влияние АСТН. Чрезмерное насыщение водой организма, излишек хлористого натрия в питании, переливание крови и внутривенное введение растворов альбумина — все вместе приводит к уменьшенному выделению альдостерона (14, 15).

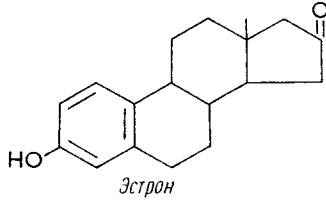
Секреторная функция коры надпочечников зависит от времени суток. Самый низкий уровень ее отмечается вечером. Этот секреторный ритм является врожденным и не зависит от средней тяжести физической нагрузки, пита-

Основная структурная формула стероидов

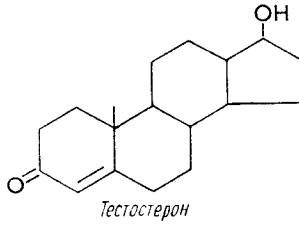
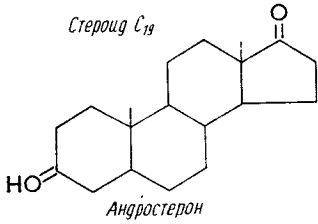


Ядро циклопентанпергидрофенантрена

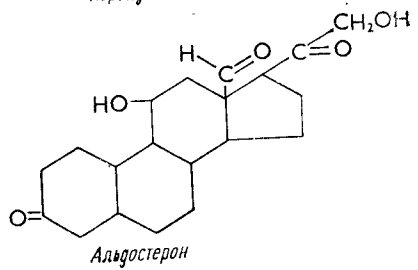
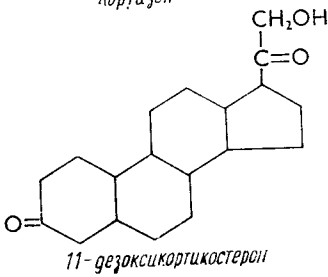
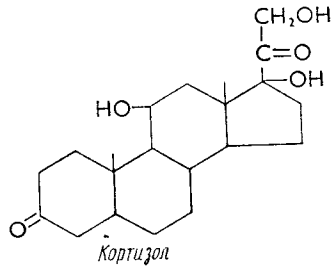
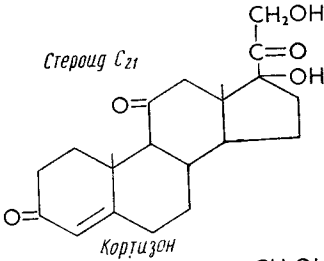
Стероид C_{18}



Стероид C_{19}



Стероид C_{21}



ния, пищевых ингредиентов (15, 24). Предполагается, что суточные колебания в секреторной деятельности корковой части надпочечников связаны с митотическими изменениями клеток их. При двусторонней гипертрофии коры и при синдроме Кушинга секреторный ритм исчезает.

Биосинтез гормонов коры надпочечников. До сих пор выделено из коры надпочечников 46 стероидных соединений и выяснена их химическая структура. Основным структурным элементом является циклопентанофенантроновое кольцо. С химической точки зрения стероиды делятся на 3 группы (в зависимости от количества атомов углерода в молекуле). Самой большой группой являются стероиды C^{21} (21 атом углерода в молекуле), к которой принадлежат собственные гормоны коры надпочечников: кортизон, кортизол, кортикостерон, альдостерон, 17-гидрокси-11-дезоксикортикостерон и выделенный за последнее время стероид SEF („sodium excretion factor“). Вторую

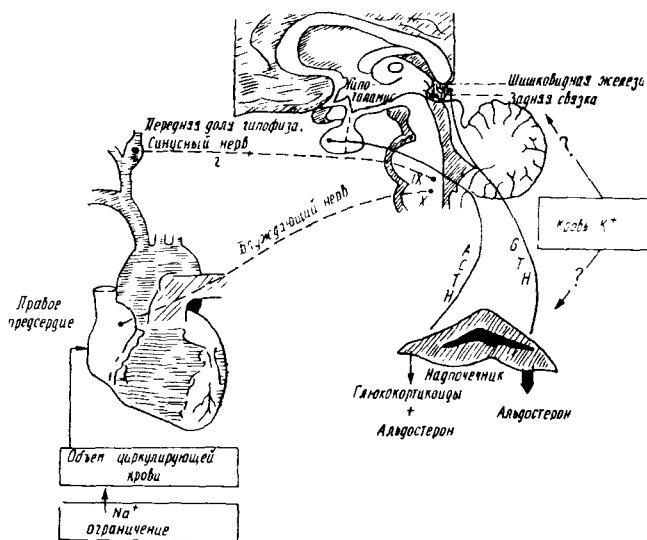


Рис. 216. Схема проводящих путей раздражителя. Последний влияет на секрецию альдостерона. К этим раздражителям относятся сосудистые рецепторы, центры в *diencephalon* АСТН и „гломерулотропный“ неврогормон Farrell (GTH) (Zimmerman и Moran (1960))

группу составляют стероиды C^{19} или андрогены, третью группу составляют соединения C^{18} с эстрогенным действием (10, 31, 47).

Благодаря усовершенствованию аналитических методов и хроматографии предложены условные обозначения гормонов надпочечников в крови и в моче. Это имеет большое практическое значение. Однако они являются лишь косвенными показателями гормональной функции коры надпочечников — продукция гормонов, расход их, обмен в печени, удаление через почки с мочой. Точное определение кортизола, синтезируемого в надпочечниках, стало возможным благодаря применению углерода C^{14} . Оказалось, что организм не различает отдельные виды этих гормонов и осваивает их при метаболическом процессе (23, 24, 42). Кортизон и кортизол (гидрокортизон) принадлежат к группе глюкокортикоидов; раньше всего была определена их роль в углеводном обмене организма, и только потом было доказано, что они имеют влияние и на электролитный обмен. Другие гормоны влияют только на электролитный баланс организма, и поэтому они называются минералкортикоидами.

В клинике чаще применяют синтетические гормональные соединения. Синтез новых кортикоидов ставит себе целью усиление влияния на углеводный и одновременное ослабление этого влияния на водноминеральный обмен. Получены сильно действующие глюкокортикоиды такие, как преднизон, преднизолон, 9- α -флюорокортизол. Все перечисленные соединения не влияют на электролитный обмен. Кортизол составляет около 80% всех 17-гидроксикортикоидов, вырабатываемых в надпочечниках, его суточное количество составляет 15—30 мг. Самым важным минералкортикоидом является альдостерон. Выделение его зависит от состояния электролитов в организме, а суточное количество у лиц, которые получают нормальную диету, 190 микрограммов.

Физиологическая роль коры надпочечников. Циркулирующие в крови кортикостероиды разносятся по всему организму и по пути захватываются отдельными клетками и тканями. Проникая во внутрь клеток, они активируют ферментативные системы, способствуя таким образом установлению внутреннего равновесия. Гормоны коры надпочечников влияют на течение органического, как и неорганического обмена. В части неорганического обмена основная роль кортикостероидов сводится к задержке натрия и удалению калия; самое сильное действие оказывают на эти процессы альдостерон и дезоксикортикостерон. В области органического обмена в основном действуют глюкокортикоиды, в особенности кортизол (гидрокортизон), а также кортизон и производные соединения (10, 15, 24, 42). Группа 17-кетостероидов имеет анаболическое и слабое андрогенное действие. Наконец, кора надпочечников продуцирует эстрогенные гормоны.

В физиологическом действии кортикостероидов нет точного функционального деления между группами минералкортикоидов и глюкокортикоидов. Однако альдостерон в 500 раз сильнее действует в процессе задержки натрия, чем кортизол, но играет совсем незначительную роль при метаболизме углеводов.

Физиологическая роль глюкокортикоидов. Глюкокортикоиды оказывают самое большое влияние на углеводный обмен, причем наиболее сильное влияние в этом направлении принадлежит кортизолу (гидрокортизону), более слабое — кортизону и кортикостерону. Это влияние заключается в активизации процессов глюконеогенеза. Глюкокортикоиды способствуют увеличению запасов глюкогена в печени и мышцах и удалению азота. Введение в повышенной дозе гормонов этой группы вызывает надпочечниковый диабет, отличающийся увеличенным уровнем сахара в крови, гликозурией и резистентностью к инсулину. Глюкокортикоиды увеличивают мобилизацию жиров и усиливают их концентрацию в печени. Увеличивается уровень холестерина и фосфолипидов в крови. Увеличенное выделение гормонов коры надпочечников благоприятствует развитию склероза. Влияние глюкокортикоидов на белковый обмен отражается в усиленном катаболизме белков. По мере уменьшения белка в соединительной и мышечной тканях увеличивается прогнатовоспалительное действие кортизола, который кроме того ослабляет реакцию соединительной ткани на травму, уменьшает гиперемию, отек и способствует рассасыванию воспалительных инфильтратов. Очень важное значение и влияние имеют глюкокортикоиды на увеличение сопротивляемости организма на действие таких факторов, как травма, инфекция, холод. Эти гормоны совершенно отчетливо уменьшают степень аллергических реакций.

Глюкокортикоиды в небольшой степени влияют на характер электролитного обмена, задерживая в организме натрий и увеличивая потерю калия. Кортизол влияет на кровообращение, усиливая чувствительность прекапиллярных артериол на норадреналин. Поэтому применение его во время шока может

восстановить нормальное давление крови (15). Наконец, гормоны из группы глюкокортикоидов уменьшают количество циркулирующих в крови лимфоцитов и, как отмечено выше, тормозят выделение АСТН.

Роль 17-кетостероидов. В группу 17-кетостероидов входят анаболические и андрогенные стероидные соединения, которые вызывают различные биологические реакции. Анаболическое влияние отличается увеличенным синтезом белка из аминокислот, уравнивая таким путем катаболическое действие глюкокортикоидов, под влиянием андрогенов отмечается чрезмерный рост волос, голос становится грубым, появляется акне на коже, гипертрофия наружных половых органов.

Роль гормонов коры надпочечников в водно-минеральном обмене. Сохранение водно-минерального равновесия в организме является безоговорочным условием существования нормальной структуры, а также ферментативных и биохимических функций клетки. В этом направлении наиболее

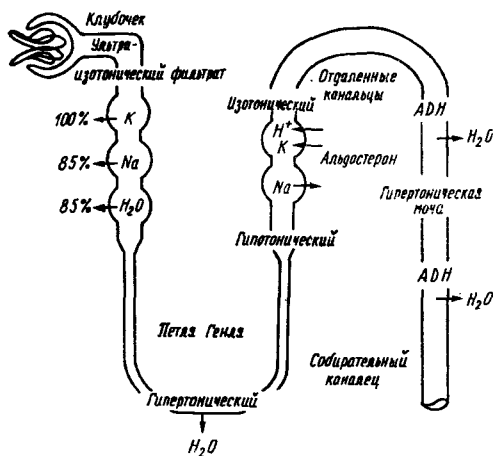


Рис. 217. Действие альдостерона и антидиуретического (ADH) гормона на почечные каналцы (Forsham 1962)

сильное действие проявляют альдостерон и дезоксикортикостерон (DOC), которые вызывают задержку натрия и хлора и ускоряют удаление из организма калия. Альдостерон в 30 раз активнее действует, чем дезоксикортикостерон. Вместе с задержкой натрия задерживается в организме вода, в результате появляются отеки и гипертензия. В сыворотке и во внеклеточной жидкости крови увеличение концентрации натрия не наблюдается (14, 54). С другой стороны, концентрация калия в сыворотке и во внеклеточной жидкости снижается, что в свою очередь вызывает значительное ослабление мышц. Первичная гиперпродукция альдостерона, вызванная гормонально активной опухолью коры надпочечников, вызывает ряд симптомов, известных под названием синдрома Conn, о котором будет речь ниже (рис. 217).

ГИПОФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Гипофункция коры надпочечников может быть первичной, как это бывает при болезни Addison и вторичной, возникающей в результате функциональной недостаточности гипофиза. Кроме того, различают острую и хроническую формы гипофункции коры надпочечных желез. Острая форма появляется

после разрушения коры надпочечных желез (инфекция; травма, кровотечение или осложнение в виде тромбофлебита сосудов надпочечных желез); эта форма гиподисфункции наблюдается после хирургических вмешательств или после обезболивания у больных, у которых понижено количество гормонов надпочечников и у которых в результате длительного лечения кортизоном или АСТН (2, 33, 49, 50) произошла атрофия части коры.

Хроническая недостаточность надпочечников наблюдается при:

- 1) болезни Addison, протекающей с гиперпигментацией кожи;
- 2) надпочечно-половом синдроме, при котором происходит увеличенная продукция 17-кетостероидов или уменьшается запас глюкокортикоидов;
- 3) при функциональной недостаточности гипофиза.

Острая недостаточность (надпочечный криз)

При острой недостаточности коры надпочечных желез больные жалуются на головную боль, общую слабость, обмороки, двигательное беспокойство, рвоты, боли в животе, резкое расстройство кровообращения — все это вместе в конечном итоге может привести к смертельному исходу.

Острая недостаточность коры надпочечных желез в сочетании с их разрушением, наступающим в результате кровоизлияния, встречается чаще всего у новорожденных. У 1% новорожденных, погибших внезапно после родов, установлены кровоизлияния в надпочечные железы. Они наблюдаются также после затянувшихся родов, после применения щипцов, при резко проводимом оживлении. При сильном похлопывании по поясничной области у новорожденных (для стимулирования и возбуждения акта дыхания) может произойти кровоизлияние в надпочечные железы. У взрослых людей запас гормонов коры надпочечных желез может исчезнуть после того, когда начнут действовать сильнодействующие стрессовые факторы.

Скрытая недостаточность надпочечных желез встречается:

- 1) у туберкулезных больных, в особенности при мочеполовом туберкулезе;
- 2) при хронических расстройствах пищеварительного тракта;
- 3) при изменениях в лимфатической системе у больных с малым (по размерам) сердцем и у женщин, у которых отсутствует подмышечная волосистость.

При острой недостаточности коры надпочечных желез происходят патолого-анатомические изменения в виде кровоизлияний в паренхиму железы, а также появляются флебиты надпочечных вен. Чаще всего кровоизлияния осложняют тяжелые менингококковые инфекции, сопровождают грипп, случаи пневмококковой инфекции или инфекции гемолитическим стрептококком. Тромбоз надпочечной вены чаще всего появляется в результате травмы поясничной области.

Клинические симптомы. Кровоизлияние в надпочечники у новорожденных сопровождается высокой лихорадкой, ускоренной сердечной деятельностью, синюшностью, судорогами и геморрагическим диатезом. В более позднем периоде кровоизлияние в области надпочечников проявляется в виде так называемого синдрома Waterhouse-Friederichsen (36). Этот синдром состоит из нижеследующих симптомов: повышенная нервная возбудимость, головные боли, разлитые боли в животе, тошноты, рвоты, поносы. По мере прогрессирования болезни повышается температура тела, появляются судороги, спячка и, наконец, наступает смерть. При общей синюшности и поверхностном быстром дыхании можно заподозрить пневмонию, однако появление кожной геморрагической сыпи окончательно решает диагностику. Под конец заболевания температура и артериальное давление внезапно снижаются, больной погибает от шока.

О тромбозе надпочечной вены, который является причиной недостаточности надпочечников, следует подумать тогда, когда после травмы в поясничной области внезапно появляется боль в животе, немного в стороне от пупка и на 2 см ниже реберной дуги.

Проявлению острой недостаточности коры надпочечников (после того как начинают действовать сильные стрессовые факторы) предшествует 8—12 часовая период предвестников. К последним относятся: общая слабость, подъем температуры, расстройства кровообращения, потеря сознания. Надпочечный криз со схожей клинической картиной наблюдается после внезапного прекращения кортикотерапии, а также после двустороннего удаления надпочечников.

Лечение острых форм недостаточности коры надпочечников сводится к применению кортизола, растворов электролитов и цельной крови. Все эти средства применяются для компенсации потери воды и для борьбы с шоком. Для подъема уровня сахара в крови применяется раствор декстрозы. Кортизол сначала применяется внутримышечно в дозе 100 мг, а затем 50 мг через каждые 6 часов.

Ранняя диагностика и лечение острой недостаточности коры надпочечников заметно снизили летальность. В нелеченных случаях летальность составляла 80%, а при соответствующем лечении уменьшалась до 25%.

Хроническая первичная недостаточность — болезнь Addison

Причинами являются двусторонний туберкулез надпочечников (68%), прогрессирующая атрофия железы (19%), амилоидоз (2%) и (редко) опухоли. Расстройства кровообращения (эмболии), флебиты вен надпочечников, а также сифилитическая инфекция гораздо реже являются причинами болезни (15%).

Клинические симптомы хронической недостаточности коры надпочечников появляются тогда, когда около 90% железистой ткани надпочечников разрушается. При туберкулезе на месте клеток коры появляются лимфоциты, плазматические клетки и моноциты, а также разрастающаяся соединительная ткань. До сих пор неизвестны причины, вызывающие прогрессирующую атрофию коры надпочечников; большую роль здесь отводят токсическим факторам. Болезнь Addison встречается у мужчин и женщин в возрасте 20—50 лет. Начало болезни скрытое, гормональная недостаточность надпочечников может внезапно появиться после травмы, операции или после родов. В разгаре болезни появляются следующие симптомы: 1) общая слабость и быстрая утомляемость; 2) более темная окраска кожи и слизистых оболочек; 3) прогрессирующая потеря веса и обезвоживание; 4) пониженное артериальное давление крови; 5) отсутствие аппетита, тошнота, рвота, поносы, головокружение; 6) гипогликемия; 7) нервная возбудимость и психические симптомы (депрессия, апатия).

Появляющаяся у больных общая слабость бывает очень сильной и адекватной степени недостаточности коры надпочечников. Самочувствие больного улучшается к утру, позже оно заметно ухудшается. Даже незначительные расстройства со стороны пищеварительного тракта могут привести к полной прострации. Гиперпигментация кожи, по всей вероятности, вызывается увеличенной секрецией гормона раздражающего меланоциты (MSH) и среднюю долю гипофиза. Темнокоричневая окраска кожи появляется сначала на открытых поверхностях тела, затем на тех участках, которые подвергаются какому-либо сжатию (коленные и локтевые суставы) и, наконец, на кожных складках. Со временем гиперпигментация распространяется на всю кожу и слизистые оболочки. При лабораторных исследованиях установлено умень-

шенное выделение 17-гидроксикортикоидов и 17-кетостероидов в моче; их количество не увеличивается при внутривенном введении АСТН; снижение уровня сахара в крови и увеличение уровня калия в сыворотке, вторичная анемия с эозинофилией и лимфоцитозом, низкое содержание соляной кислоты в желудочном соке. При рентгеновском исследовании грудной клетки отмечается уменьшенная конфигурация сердца (34).

При дифференциальной диагностике прежде всего следует исключить:

1) болезни, которые протекают при явлениях резкого общего ослабления и астении (гипофункция щитовидной железы, злокачественная анемия, злокачественные новообразования, неврастения). При всех этих заболеваниях не отмечается изменений в уровне кортикоидов в крови и в моче;

2) болезни, которые вызывают гиперпигментацию кожи (*hemachromatosis*, *argyria*, *acanthosis nigricans* и др.) и не вызывают выраженных отклонений в продукции гормонов надпочечников.

При лечении болезни Addison применяются гормоны коры надпочечников как из группы глюкокортикоидов, так и из группы минералкортикоидов. Кортизол в зависимости от веса тела применяется в дозах 15—30 мг, разделенных на 3 равные части. При неожиданных явлениях (стресс, операция, инфекция) эта доза увеличивается до 100 мг в день. Кроме этого, применяется 1—2 раза в день 9- α -флюорогидрокортизон и поваренная соль. Рекомендуется проводить лечение андрогенами, которые могут способствовать нарастанию веса больного. При активном туберкулезе показано одновременное проведение специфического лечения.

В нелеченных случаях прогноз плохой. Болезнь Addison кончается смертью приблизительно спустя 3 года от появления ее первых симптомов. При правильно проводимом лечении больные ведут нормальный образ жизни, а если умирают, то, пожалуй, от туберкулеза, а не от недостаточности коры надпочечников.

Для хирурга особенно важным является проблема хирургического вмешательства у больных с первичной хронической недостаточностью надпочечных желез. Гормоны коры надпочечников играют весьма существенную роль при обмене веществ в послеоперационном периоде, который отличается увеличенным расщеплением белка, увеличенным выделением азота в моче, задержкой натрия и чрезмерным выделением калия. Хирург должен всегда иметь в виду возможность послеоперационной недостаточности надпочечников у больных, страдающих болезнью Addison, затем у хронических больных, которые раньше лечились кортизоном или АСТН при алиментарной дистрофии и при хронических инфекциях. Кроме того, недостаточность надпочечников наблюдалась после операции на сосудах, когда нисходящая брюшная аорта была зажата в течение длительного времени. Если больной недостаточно внимательно подготавливается к операции (создание так называемых медленно всасывающихся гормональных депо или внутримышечное введение кортизона), дело может закончиться смертью. Подготовка больного путем дачи ему препаратов коры надпочечника отчетливо уменьшает операционный риск, который тогда является не большим, чем у больных, у которых отсутствуют расстройства секреторной деятельности надпочечников (33, 49, 50).

ГИПЕРФУНКЦИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Гиперфункция коры надпочечников может вызвать самые разнообразные клинические симптомы. При микроскопических исследованиях особенности того или иного патологического процесса уловить нельзя, так как клетки коры

надпочечника могут одинаково выглядеть при различных клинических симптомах. Поэтому классификация болезней, протекающих с гиперфункцией коры надпочечников, базируется не на морфологических основах, а на гормональной характеристике. Чрезмерное выделение кортизола вызывает клинический синдром Cushing, андрогенов — надпочечно-половой синдром, альдостерона — синдром Conn и, наконец, эстрогенов — редко встречаемые у мужчин расстройства в виде гинекомастии (15, 42).

Синдром Cushing.

При этом синдроме отмечается излишнее выделение кортизола, что в свою очередь вызывает расстройства в электролитическом, жировом, белковом и углеводном обменах. В 60% случаев этот синдром вызывается двусторонней гиперплазией коры надпочечников, в 30% — гормонально активной опухолью (аденома или аденокарцинома); в 10% случаев не обнаруживаются отчетливые изменения в коре надпочечников. Те симптомы, которые вызываются при первичной гиперфункции коры надпочечников, объединяются в синдром Cushing, а вызванные вторичной гиперфункцией коры (чрезмерное выделение АСТН) (34) называются болезнью Cushing.

При патологоанатомических исследованиях (синдрома Cushing) обнаруживают гиперплазию тяжистого слоя коры или гормонально активную опухоль. Последняя окружена слоем атрофической корковой ткани; в другом надпочечнике в этих случаях обнаруживают также атрофические изменения. Этим объясняется задержка секреции АСТН, что в свою очередь вызывается излишком кортизола, вырабатываемого опухолью. Увеличенная секреция кортизола и связанные с этим метаболические расстройства вызывают целый ряд характерных симптомов, таких, как ожирение с распределением излишка жира прежде всего на теле, круглая форма лица („лунообразное лицо“), истончение кожи и атрофия эластических волокон, в результате чего на животе, бедрах и ягодицах возникают красноватые дермозктазии, мышцы ослабевают, появляется остеопороз, склеротические изменения в сосудах, сопровождающиеся гипертензией, стероидный диабет, протекающий с чрезмерным аппетитом и полиурией, наконец, алкалоз с низким уровнем калия и хлора в крови. Вместе с чрезмерной секрецией кортизола увеличивается образование 17-кетостероидов с андрогенным влиянием. В результате в синдроме Cushing появляются такие симптомы, как чрезмерное оволосение, глухой голос, акне, задержка менструаций, гипертрофия клитора. Гипертензия, низкий уровень калия, увеличенный уровень натрия являются результатами усиленной продукции альдостерона. Трудно заметить начало заболевания. Обычно окружающие отмечают у больного прогрессирующее ожирение. Это и является первым симптомом болезни. Болезнь течет медленно, с ремиссиями и обострениями. В более позднем периоде могут появляться (в результате остеопороза) патологические переломы костей, в особенности позвонков. Нелеченные больные погибают спустя 5 лет от начала болезни, чаще всего в результате сосудистых осложнений и гипертензии, реже в результате диабетической комы (5, 42, 44, 45).

У всех больных, у которых имеет место ожирение вместе с гипертензией, расстройствами углеводного обмена, кожные дермозктазии и остеопороз, следует иметь в виду синдром Cushing (рис. 218). При обычных исследованиях устанавливается: нейтрофилия вместе с лимфопенией и эозинопенией, повышенный уровень сахара, гипокалиемия, гипохлоремия. При определении гормональной активности коры надпочечников отмечается повышенный уровень кортизола в сыворотке крови и увеличение уровня метаболитов кортизола в моче; показатели 17-кетостероидов в крови и в моче более высокие, чем

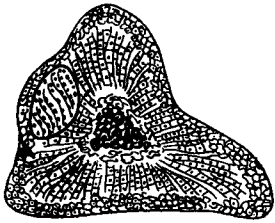

<p>Причины</p> 	<p>Гиперплазия (<i>zona fasciculata</i>) аденома, аденокарцинома</p> <p style="text-align: right;">—60% —30%</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-top: 10px;">  <p>КНИГИ ПО МЕДИЦИНЕ allmed.pro</p> <p style="text-align: center;">ALLMED.PRO/BOOKS</p> </div>			
<p>Гиперпродукция гормона</p>	<p>Кортизол</p>			
<p>Клинические симптомы</p>	<table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%; vertical-align: top;"> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ожирение 2. Остеопороз 3. Атероматоз 4. Стероидный диабет 5. Алкалоз 6. Гипертензия 7. Гирсутизм, акне </td> <td style="width: 5%; text-align: center; vertical-align: middle;"> } } } } } } } </td> <td style="width: 35%; vertical-align: middle;"> <p>Кортизол</p> <p>Альдостерон</p> <p>Андрогены</p> </td> </tr> </table>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ожирение 2. Остеопороз 3. Атероматоз 4. Стероидный диабет 5. Алкалоз 6. Гипертензия 7. Гирсутизм, акне 	} } } } } } }	<p>Кортизол</p> <p>Альдостерон</p> <p>Андрогены</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ожирение 2. Остеопороз 3. Атероматоз 4. Стероидный диабет 5. Алкалоз 6. Гипертензия 7. Гирсутизм, акне 	} } } } } } }	<p>Кортизол</p> <p>Альдостерон</p> <p>Андрогены</p>		
<p>Лабораторные тесты</p>	<p>I. Обычные: 1) лимфо-эозинопения 2) нейтрофилия 3) гипергликемия</p> <p>II. Гормональные: а) кортизол в сыворотке б) метаболиты кортизола в моче</p> <p>III. Пробы с АСТН: усиленное выделение — гиперплазия отсутствует — аденокарцинома нормальная — аденома</p>			
<p>Лечение</p>	<p><i>Adrenalectomia bilateralis, excisio tumoris</i></p>			

Рис. 218. Перечень основных симптомов синдрома Cushing

в норме. Очень важным является проведение проб, которые при помощи экзогенного АСТН раздражают и стимулируют деятельность надпочечников. При гиперплазии коры надпочечников и при гормонально активных аденомах отчетливо увеличивается секреция глюкокортикоидов, чего не наблюдается при неактивных аденомах. Торможение гормональной функции коры при помощи синтетического глюкокортикоида (Dexamethasone) способствует дифференциации случаев гиперплазии и аденом или аденокарцином. Эти исследования, а также клинические данные и наблюдения дают возможность провести довольно точную дифференциацию синдрома Cushing и таких заболеваний, как ожирение в юношеском возрасте (многие случаи появляются в одной и той же семье), артериальная гипертензия, синдром Stein-Leventhal (*degeneratio polycystica ovariorum*), первичный альдостеронизм (рис. 218).

Лечение хирургическое. Суть операционного вмешательства сводится к полному или к субтотальному удалению надпочечников. В 20% случаев операция сводится к удалению одного надпочечника вместе с гормонально активной опухолью. В 5% случаев применяется рентгенотерапия на область гипофиза или последний разрушается при помощи Yttrium — 90. Последнее мероприятие показано тогда, когда имеются симптомы гиперфункции передней доли и симптомы сжатия зрительных нервов. Если произвести полное удаление обоих надпочечников (двухэтапная операция), то это вмешательство

ликвидирует возможность рецидива, но больные должны в течение всей жизни принимать препараты коры надпочечников. При субтотальном удалении (один надпочечник полностью удаляется, а второго $\frac{9}{10}$, что позволяет 50% больных не применять замещающего лечения) болезнь может рецидивировать. Отдаленные наблюдения подтвердили, что у 8—10% больных после удаления надпочечников развиваются опухоли передней доли гипофиза (37). Больные, страдающие синдромом Cushing, должны как можно раньше подвергнуться хирургическому вмешательству, только тогда возможно полное их излечение. Проведенная в более позднем периоде болезни операция не предохраняет больного от осложнений со стороны кровообращения (12, 22, 43, 45)

Надпочечно-половой синдром

Этот синдром вызывается чрезмерным образованием андрогенных субстанций. Клиническая картина синдрома зависит от возраста больного и периода развития, в котором началось проявляться влияние на ткани излишка андрогенов.

Различают 3 вида синдрома (34) (рис. 219, 220): врожденный; у детей перед периодом полового созревания; у взрослых. Причиной врожденного синдрома является отсутствие ферментов в надпочечниках, которые в нормальных условиях вызывают переход прогестерона в гидрокортизон, кортикостерон и альдостерон. У детей перед половым созреванием и у взрослых расстройства функции коры надпочечников могут быть вызваны доброкачественными гиперпластическими изменениями или злокачественными опухолями. Однако


Причины	<ol style="list-style-type: none"> 1. Врожденная энзиматическая недостаточность синтеза гидрокортизона, 2. У взрослых: гиперфункция в области оси P—N гиперплазия коры или аденома
	
Гиперпродукция гормона	Андроген C ¹⁹
Симптомы	<ol style="list-style-type: none"> 1. Врожденные: <ol style="list-style-type: none"> а) псевдогермафродитизм у мальчиков, б) макрогонитосомия у девочек. 2. У взрослых: Гирсутизм + вирилизм
Лабораторные тесты	17-кетостероиды в моче уменьшены 17-гидроксикортикоиды норма или увеличены
Лечение	<ol style="list-style-type: none"> 1. Врожденные: <ol style="list-style-type: none"> а) кортизол, б) пластическая операция наружных половых органов 2. У взрослых: <ol style="list-style-type: none"> а) при гиперплазии и легких формах — консервативное лечение, б) аденома и в более тяжелых случаях — хирургическое лечение

Рис. 219. Перечень основных симптомов и тестов при надпочечно-половом синдроме

при повышенном образовании андрогена надпочечниками в последних нередко отсутствуют какие-либо морфологические изменения. Характерные признаки синдрома: преждевременное половое созревание у мальчиков; ложное преждевременное половое созревание с симптомами маскулинизации у девочек; вирилизация с чрезмерным оволосением (дефеминизация и маскулинизация) у взрослых женщин. У мальчиков, у которых симптомы надпочечно-полового синдрома развиваются перед периодом полового созревания, отмечается чрезмерное развитие наружных половых органов (*macrogenitosomia praecox*), а также развитие вторичных мужских половых признаков (появление волос на лице, лонном бугорке и в подмышечных областях).

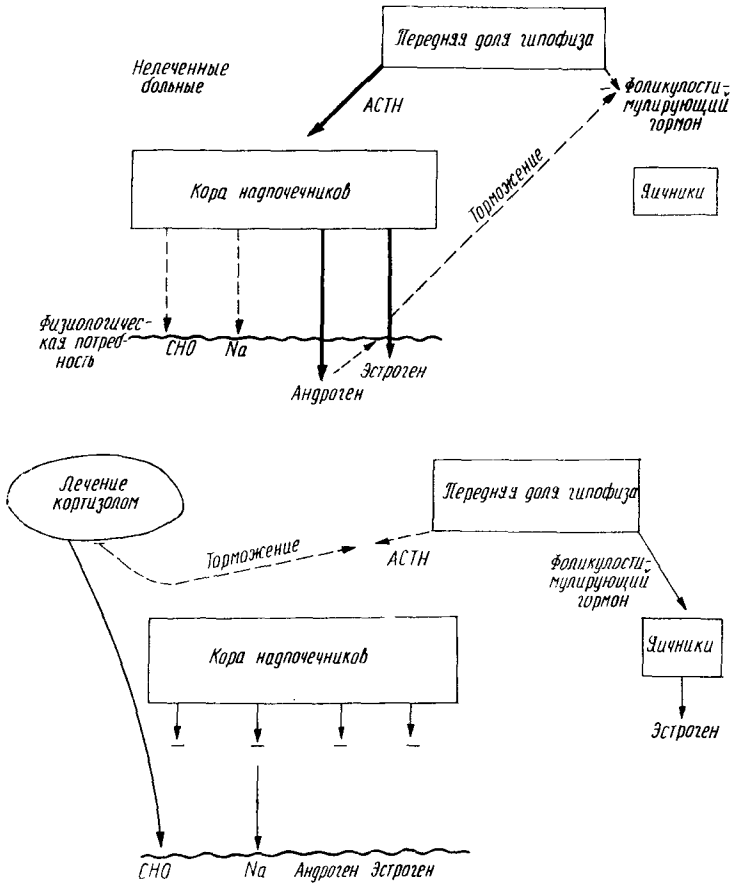


Рис. 220. Схема лечения кортизолом при надпочечно-половом синдроме (Wilkins, 1961)

Эти явления сопровождаются такими симптомами, как усиленный рост, увеличение мышечной силы, акне, изменение голоса („грубый“ голос). Девочки отличаются чрезмерным оволосением, увеличением клитора, отсутствием развития матки, молочных желез и менструации.

Сначала усиливается рост, затем он приостанавливается в результате раннего окостенения эпифизов костей. Мышцы чрезмерно развиваются, и поэтому форма тела принимает „геркулесовый“ вид.

У взрослых женщин отмечается отчетливое чрезмерное оволосение (*hirsu-*

tismus), отсутствие менструаций, гипертрофия клитора, атрофия железистой ткани молочных желез, бесплодие, изменение голоса, акне (48).

При лабораторных исследованиях обнаруживается чрезмерное выделение с мочой 17-кетостероидов. Отчетливое увеличение бета-кетостероидов является симптомом рака надпочечников, а умеренное увеличение этих соединений указывает на гиперплазию коркового слоя. Проба с АСТН выявляет элективное увеличение продукции 17-кетостероидов.

При дифференциальной диагностике следует учесть 1) преждевременное половое созревание у мальчиков, вызванное опухолью яичка; 2) новообразование шишковидной железы (*pinealoma*); 3) преждевременное половое созревание при внутричерепных новообразованиях в области зрительного бугра; 4) семейное преждевременное половое созревание.

Во всех вышеупомянутых случаях не наблюдается повышенного выделения мочой 17-кетостероидов. У девочек синдром необходимо дифференцировать с эссенциальным конституциональным, преждевременным половым созреванием (Novak). Этот синдром вызывается внутричерепными опухолями. У взрослых женщин следует исключить маскулинизирующие новообразования яичника (*arrhenoblastoma*) и синдром Stein-Leventhal.

Лечение надпочечно-полового синдрома в тех случаях, когда подозревается наличие гормонально активной опухоли (аденома или аденокарцинома) сводится к удалению последней. После успешного удаления опухоли восстанавливаются правильные менструации, а иногда даже способность забеременеть, патологическое оволосение исчезает. Применяемый (53) при гиперплазии коры надпочечников кортизол тормозит функцию последних. Необходимость изучения механизма гормональной функции надпочечников при вышеупомянутом синдроме оправдывает применение кортизола. Ввиду того, что надпочечники теряют способность превращать прогестерон в гидрокортизон, появляется относительный недостаток глюкокортикоидов вместе с увеличенной продукцией андрогенных и эстрогенных стероидов. Эстрогены не играют здесь большой роли, так как преобладает действие андрогенных субстанций. Чтобы обеспечить физиологическую потребность организма в гидрокортизоне, увеличивается выделение АСТН, что в свою очередь способствует гиперплазии коры надпочечников и усиленной секреции андрогенов и эстрогенов. Высокий уровень циркулирующих в организме половых гормонов тормозит выделение гипофизарных гонадотропинов, в результате чего гонады не созревают и отсутствует секреторная деятельность их. Применение кортизола в таких дозах, которые удовлетворяют физиологические потребности организма, тормозят излишнее выделение АСТН и постоянное раздражение коры надпочечников. Продолжается только секреция альдостерона. Задержка излишней продукции андрогенов и эстрогенов вызывает усиление образования гипофизарных гонадотропинов. С этим связано нормальное созревание и секреторная функция гонад (53).

Наиболее эффективные результаты дает лечение кортизоном. Оно должно быть начато как можно раньше, лучше всего до 2-го года жизни. При таком условии происходит нормальное половое развитие и редко нужно применять пластические операции на гипертрофированных наружных половых органах.

Эстрогенный синдром (гинекомастия)

Существо этого синдрома сводится к тому, что надпочечники вырабатывают в излишке эстрогенные стероиды. Причиной заболевания является гормонально активная опухоль коры надпочечника.

Эстрогенный синдром встречается очень редко, обычно у взрослых муж-

чин. Клинически он проявляется в виде гинекомастии, потерей половых функций и атрофией яичек. Гормональные тесты указывают на увеличенное выделение с мочой эстрогенов. Следует помнить, что в большом числе случаев феминизирующие опухоли надпочечников являются злокачественными (51).

Первичный альдостеронизм (синдром Conn)

Чрезмерное выделение альдостерона вызывает характерный симптомокомплекс — гипертензия, полиурия, мышечная слабость и алкалоз с гипокалиемией. Этот синдром в 1955 г. описал Conn, на 2 года до того, как Tait и сорудники (7, 8, 9) выделили и определили строение альдостерона. Болезнь обычно появляется в среднем возрасте, в $2\frac{1}{2}$ раза чаще у женщин, чем у мужчин. В 70% альдостеронизм вызывается аденомой коры надпочечников. Обычно эта опухоль бывает одиночной. В 10% наблюдались множественные аденомы. У 10% больных причиной синдрома является двусторонняя гиперплазия коры надпочечников. В некоторых редких случаях, когда имеется излишняя продукция альдостерона, синдром не сопровождается морфологическими изменениями в надпочечниках. В этих случаях происходят расстройства регуляции секреции альдостерона, механизм которых является очень сложным и зависит от уровня натрия в крови, объема циркулирующей крови и реакции сосудистых рецепторов (*sinus caroticus*), и наконец, от гуморального фактора (гломерулотропина, выделенного Farrell (14) из мозжечка в области шишковидной железы).

Клинически синдром Conn отличается гипертензией (систолической и диастолической), умеренной полиурией и более или менее выраженным ослаблением отдельных мышечных групп (рис. 221).

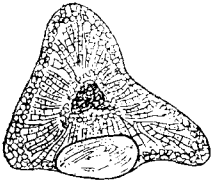
Причины	Аденома (<i>zona glomerulosa</i>)
	
Гиперпродукция гормона	Альдостерон
Симптомы	1. Гипертензия 2. Полиурия 3. Мышечная слабость
Биохимические расстройства	1. Задержка NaCl 2. Замедленное выделение K
Лабораторные тесты	1. Гипокалиемия 2. Калийурия 3. Замедленное выделение с мочой альдостерона 4. 17-кетостероиды, 17-гидроксикортикоиды в норме
Дифференциация	Вторичный альдостеронизм (Болезни сердца, почек, печени)
Лечение	Хирургическое

Рис. 221. Перечень причин, симптомов и тестов синдрома Conn

Почти у всех больных отмечаются усиленные рефлексы, симптомы Trousseau и Chvostek могут быть положительными. Слабость отдельных мышечных групп может переходить в скоропроходящие парезы, вызванные гипокальциемией. Эти симптомы сопровождаются усиленным аппетитом, чувством сухости во рту и головными болями (54, 55).

При лабораторных исследованиях отмечается усиленное выделение с мочой альдостерона, в то же время количество 17-гидрокортикоидов и 17-кетостероидов в моче остаются без изменений. Уровень калия в моче заметно снижается (*hypokaliemia*), натрия — увеличивается. Низкий уровень калия сопровождается электрокардиографическими изменениями. Алкалоз является характерным признаком синдрома (см. рис. 221). При дифференциальной диагностике следует прежде всего иметь в виду так называемый вторичный альдостеронизм, который может сопутствовать гипертензии почечного происхождения, а также заболеваниям с уменьшенным количеством циркулирующей крови (нефроз, цирроз печени, недостаточность кровообращения сердечного происхождения, обезвоживание). Вторичный альдостеронизм можно отличить от первичного прежде всего благодаря наличию отеков и концентрации отечной жидкости в полостях организма: при синдроме Conn отеков нет.

Синдром Conn лечится хирургическим путем. Суть этого вмешательства сводится к удалению гормонально активной аденомы, а при гиперплазии — к двустороннему удалению надпочечников. Перед операцией необходимо в течение длительного времени подготавливать больных, вводя им АСТН и хлористый калий.

Благодаря операции 70% больных выздоравливают, у 20% отмечается заметное улучшение субъективного и объективного состояния.

МОЗГОВОЙ СЛОЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Хромаффинные клетки мозгового слоя надпочечников выделяют адреналин и допамин. На функцию этих клеток непосредственно влияют предганглионарные волокна чревных нервов, которые вырабатывают ацетилхолин. Норадреналин и адреналин принадлежат к группе катехоламинов и являются производными тирозина. Основная роль адреналина сводится к регуляции тока крови. Адреналин вызывает спазм кровеносных сосудов на коже и в кишечнике, расширение сосудов в поперечно-полосатых мышцах. Адреналин увеличивает силу сокращения сердечной мышцы, усиливает ее возбудимость, вызывает увеличение систолического давления. Адреналин активизирует фермент фосфорилазу и влияет на превращение гликогена в печени и в мышцах в глюкозу. В крови окислительные ферменты быстро инактивируют адреналин. Норадреналин раздражает внеманглионарные симпатические волокна, усиливает систолическое и диастолическое давления и увеличивает объем сброса крови в сердце.

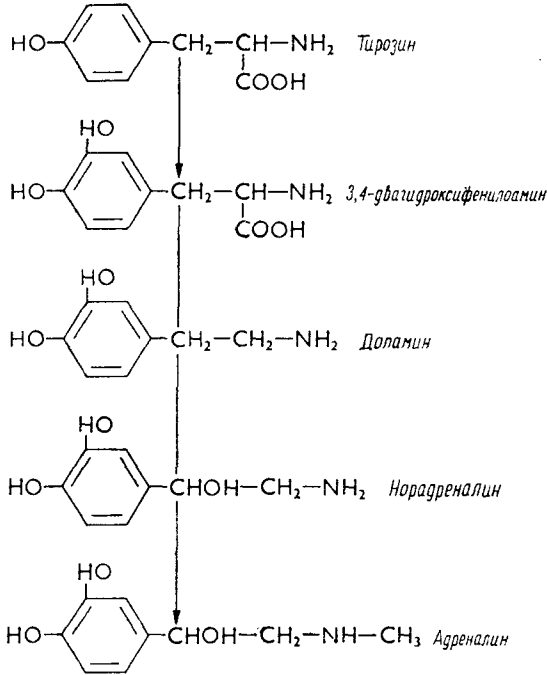
Норадреналин в незначительной степени влияет на углеводный обмен. Как и адреналин подвергается быстрому распаду в крови (17) (рис. 222).

В хирургической клинике чаще всего адреналин применяется в следующих случаях:

- 1) в сочетании со средствами, вызывающими местное обезболивание, с тем чтобы задерживать процесс всасывания их;
- 2) для прекращения кровотечения из небольших сосудов кожи и слизистых оболочек;
- 3) при спленэктомии путем инъекции в селезенку с целью сокращения ее перед перевязкой селезеночной артерии.

Норадреналин показан:

- 1) при капельном вливании жидкости при внезапном падении давления во время операции;
- 2) при недостаточности периферического кровообращения во время тяжелых инфекций и отравлений;
- 3) при инфарктах миокарда (27).



Применяя норадреналин внутривенно следует помнить, что могут возникнуть осложнения в виде некроза кожи. Это осложнение можно предупредить, если предварительно ввести прокаин и папаверин или если норадреналин вводится в вену через специально приспособленный для этой цели катетер.

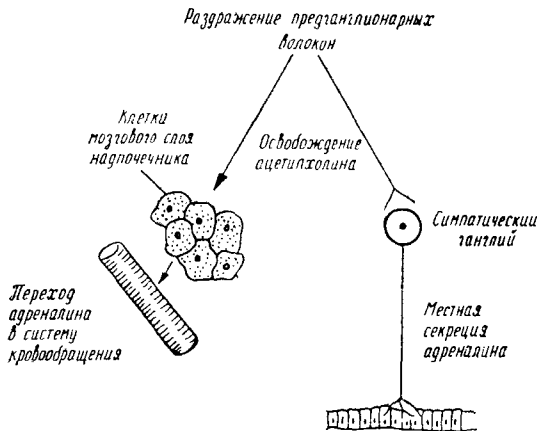


Рис. 222. Схема иллюстрирует существующую аналогию между функцией мозгового слоя надпочечника и симпатическим ганглием (Jamiens и Kay, 1959)

Хромафинная опухоль (*Pheochromocytoma*)

По данным клиники Mayo, хромафинная опухоль встречается один раз на 1000 вскрытий. *Pheochromocytoma* является опухолью, которая продуцирует в излишке адреналин и норадреналин. В 10% эта опухоль является множественной (в особенности у детей), в 3% строение опухоли и клиническое течение имеет злокачественный характер.

Самым существенным клиническим симптомом хромафинной опухоли надпочечника является временная приступоподобная или постоянная гипертензия. Встречаются, однако, случаи опухоли без гипертензии. Во время приступа гипертензии, который может продолжаться от нескольких минут до нескольких часов и обычно вызывается эмоциональными факторами или физической нагрузкой, больные жалуются на резкие головные боли, сердцебиение, одышку, чувство смертельного страха, тошноты, рвоты и боли в подложечной области. Эти явления сопровождаются гиперемией лица и рук, а также profузными потами. Следует предполагать наличие феохромоцитомы у тех больных, у которых отсутствует гипертензия при:

- 1) внезапном шоке во время обезболивания или операции, при отсутствии каких-либо конкретных причин и симптомов кровотечения;
- 2) отчетливых колебаниях артериального давления перед обезболиванием;
- 3) усиленном обмене веществ во время покоя при нормальном уровне холестерина и йода в крови и отсутствии симптомов гиперфункции щитовидной железы;
- 4) упорных длительно продолжающихся приступах головных болей и при отсутствии отклонений от нормы при неврологическом исследовании (26, 41).

Окончательный диагноз устанавливается на основании лабораторных исследований и специальных тестов. В морфологическом составе крови отмечается нейтрофилия со сдвигом влево, в моче нередко появляется сахар. Очень характерным признаком для феохромоцитомы является увеличение уровня катехоламина в моче. В нормальных условиях он составляет 200 мкг/24 часа, при хромафинных опухолях он может увеличиться до 500—2500 мкг/24 часа. Весьма существенные показатели и ориентиры могут дать фармакологические пробы с феноламином (регитином) и гистамином. Регитин, который действует адренолитически, применяется при гипертензии; после внутривенного введения 5 мг этого препарата измеряется артериальное давление: снижение систолического давления на 35 мм Hg и диастолического на 25 мм Hg, удерживающееся в течение 3—5 минут, является характерным признаком хромафинных опухолей. Внутривенное введение гистамина в дозе 0,01—0,05 мг вызывает у больных с хромафинной опухолью увеличение давления крови в течение 2 минут после начала инъекции (рис. 223).

Иногда очень трудно определить точную локализацию опухоли и поэтому необходимо во время операции произвести широкий поперечный разрез в подложечной области (26). Ручное исследование надпочечников должно быть произведено очень деликатно, ибо внезапное увеличение давления может привести к остановке сердечной деятельности. Во время операции, если отмечается увеличение кровяного давления, следует незамедлительно внутривенно ввести регитин (26, 41).

Результаты операции удаления надпочечников являются очень хорошими, если, конечно, не произошли вторичные изменения в сосудистой системе. Спустя месяц после операции исчезает гипертензия. Операционная летальность раньше была высока (больше 20%), в настоящее время не выше 5% (рис. 223). Нелеченные больные умирают от осложнений гипертензий (кровоизлияние в мозг, инфаркт миокарда, отек легких).


Причины 	Гормонально активная опухоль мозговой ткани надпочечника. Двусторонние опухоли — 10% злокачественные — 3%
Гиперпродукция гормона	Адреналин + норадреналин
Основные симптомы	Гипертензия — приступы 50% — постоянная 20% — непостоянная 20%
Подозрение — — феохромоцитомы	<ol style="list-style-type: none"> 1. Атипичная гипертензия при отсутствии заболевания почек. 2. Шок без ясной причины во время наркоза или операции. 3. Колебания давления во время подготовки к наркозу. 4. Усиление обмена веществ при нормальном уровне холестерина и йода в крови. 5. Стойкие головные боли.
Тесты	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нейтрофилия со сдвигом влево. 2. Глюкозурия. 3. Увеличение катехоламина в моче. 4. Проба с феноламином (регитин) — 5 мг, падение давления 35/25 мм Hg 5. Проба с гистамином — 0,01—0,05 — через 2 минуты увеличения давления.
Лечение	Хирургическое удаление опухоли.

Рис. 223. Перечень основных симптомов феохромоцитомы

Частичное или полное удаление надпочечников производится иногда даже в тех случаях, когда патологический процесс не затрагивает надпочечников. Показаниями для такого вмешательства являются:

1. Воспаление артерий. В этих случаях основанием для адреналэктомии является обстоятельство, при котором такие гормоны коры надпочечника, как катехоламины, меняют напряжение симпатической системы и влияют на сосудистую систему конечностей. Многие авторы (Опель, Leriche, Nowicki) удаляют полностью или частично один надпочечник, оставляя мозговой слой при поясничной симпатэктомии (38).

2. Болезнь Raynaud.

3. Эссенциальная гипертензия, в особенности злокачественная, при которой уменьшение выделения гормонов коры надпочечника улучшает состояние здоровья у 60% больных.

4. Асцит при циррозе печени. Двустороннее удаление надпочечников в этих случаях устраняет усиленную активность альдостерона (вторичный альдостеронизм) с задержкой натрия и тормозит накопление асцитной жидкости в брюшной полости.

5. Далеко зашедшие случаи рака молочной и предстательной желез. Операция двустороннего удаления надпочечников способствует изменению гормональной среды и тормозит активность процесса новообразования. Однако это влияние является быстро проходящим и имеет паллиативное значение (19, 40).

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ ГОРМОНОВ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Считаю полезным кратко рассмотреть в виде сводки терапевтическое применение кортизола и стероидов с анаболическим действием у хирургических больных (6, 18, 28, 39).

Кортизол с терапевтической целью применяется:

1) при недостаточности коры и как замещающий метод после двустороннего удаления надпочечников;

2) при надпочечно-половом синдроме для задержки излишнего выделения андрогенных стероидов;

3) при некоторых заболеваниях, при которых нет гормональной недостаточности надпочечников.

Эти болезни, составляющие 3 группы, Spence (27) распределил следующим образом:

а) аллергические болезни — сосудодвигательный этек, сенсбилизация к лекарствам, сениная лихорадка, сывороточная болезнь, бронхиальная астма;

б) болезни суставов ревматического и травматического происхождения, а также дегенеративные изменения в костной системе;

в) болезни крови: приобретенная гемолитическая анемия, острая лимфатическая лейкемия, агранулоцитоз, *purpura thrombocytopenica idiopathica*;

г) коллагеновые болезни: *dermatomyositis acuta*, *lupus erythematosus*, *polyarteriitis nodosa*, *scleroderma*, *arteriitis temporalis*,

д) глазные болезни: острые заболевания глаз, аллергические конъюнктивиты, *ophthalmia sympathica*;

ж) болезни пищеварительного тракта: *steatorrhoea idiopathica*, *ileitis regionalis*, *colitis ulcerosa*;

з) болезни легких: синдром Loeffler, саркоидоз;

к) расстройства обмена: острая форма подагры, *hypercalcemia et hypoglycaemia idiopathica*;

и) болезни нервной системы: *polyneuritis acuta*, *neuritis retrobulbaris*, *encephalitis toxica*

л) шок: перитонит, ожоги, травматический и послеоперационный шоки,

м) кожные болезни аллергического происхождения, *pruritus prurigo*, *eczema*, *dermatitis exfoliativa*, *pemphigus*, *urticaria*,

н) болезни мягких тканей: *bursitis acuta*, *fasciitis*, *contractura Dupuytreni*, *tenosynovitis*.

Следует помнить, что длительное лечение кортизолом может вызвать следующие побочные явления:

1) ожирение туловища и лица;

2) задержку натрия и отеки;

3) рост веса тела;

4) гипергликемию и глюкозурию;

5) гипертензию;

6) дермоэкстазии;

7) остеопороз костей;

8) пониженную сопротивляемость к инфекции;

9) возможность кровотечения и перфорации язвы желудка и двенадцатиперстной кишки;

10) агрофию коры надпочечников.

Лечение кортизолом противопоказано у больных с пептическими язвами, дивертикулитами, при хронических заболеваниях, резистентных к антибиотикам, при туберкулезе и хроническом нефрите. В хирургической клинике

серьезное значение имеет применение стероидов с анаболическим действием, которые обладают также и андрогенным влиянием. Эти гормоны, начиная с тестостерона, уменьшают катаболическую реакцию после травм и хирургических вмешательств, ограничивают потерю внебелкового азота и потерю веса тела (6).

Лечение анаболическими стероидами показано при:

1) тяжелых травмах, обширных ожогах и множественных переломах костей;

2) при хронических изнуряющих болезнях (внутрибрюшные инфекции, свищи пищеварительного тракта), нарушающие процесс пищеварения;

3) при гиперфункции щитовидной железы и при синдроме Cushing, а также во всех тех случаях, когда имеется значительная гипопроотеинемия.

Анаболические стероиды не вызывают побочных явлений, благоприятствуют выздоровлению и способствуют общему улучшению состояния здоровья больных.

Литература

1. *Ackerman L. V.*: Surgical Pathology, Chapt 14, Adrenal Gland, 494 Mosby Comp. St. Louis, 1959. — 2. *Adams R., Siderius N.*: Postoperative acute adreno-cortical insufficiency JAMA 165, 41—44, 1957. — 3. *Adamski S.*: Guz maskulinizujący nadnercza. Endokrynologia Polska, 5, 203, 1954. — 4. *Baraban H.*: Przyczynok do kazuistyki gruczolaków chromochłonnych. Pol. Tyg. Lek., 6, 41, 1346, 1951. — 5. *Ber A.*: Zespół Cushinga P. Inst. Wyd. Warszawa, 1955. — 6. *Brandshaw J. S., Abbott W. E., Levey S.*: The use of anabolic steroids in surgical patients Am. J. Surg. 99, 600—607, 1960. — 7. *Brühl W.*: Przypadek pierwotnego aldosteronizmu (zespołu Conna) wyleczony operacyjnie Pol. Tyg. Lek., 26, 3, 450, 1956. — 8. *Conn J. W.*: Primary aldosteronism J. Lab. Clin. Med., 45, 661, 1955. — 9. *Conn J. W., Louis L. H.*: Primary aldosteronism — a new clinical entity Ann. Int. Med., 44, 1, 1956. — 10. *Dorfman R. I.*: Metabolism of adrenal cortical hormones Ed. H. D. Moon, New York, P. Hoeber, 1961.
11. *Diefendorf A., O Donnell A., Creehman E.*: Pheochromocytoma Arch. Surg., 81, 5, 679, 1960. — 12. *Drews R., Graczykowska-Koczorowska A., Kosowicz J.*: Chirurgiczne leczenie zespołu Cushinga, Pol. Tyg. Lek. 15, 29, 1117, 1960. — 13. *Eberlein W. R., Bangiovanni A. M.*: Pathophysiology of congenital adrenal hyperplasia Metabolism 9, 326—340, 1960. — 14. *Farrel G.*: Regulation of aldosterone secretion Physiol. Rev. 38, 709, 1958. — 15. *Forsham P. H.*: The Adrenals in Williams „Textbook of endocrinology“ Глава. V, 282—394. — 16. *Gius J. A.*: Fundamentals of General Surgery Year Book Med. Publ., Chicago, 66—67, 1962. — 17. *Goodall Me., Stone C.*: Adrenaline and noradrenaline producing tumors of the adrenal medulla and sympathetic nerves Ann. Surg. 151, 391, 1960. — 18. *Gordon G. S.*: Experimental basis for anabolic therapy Arch. Int. Med., 100, 744, 1957. — 19. *Górski C., Kulakowski A.*: Chirurgiczne usunięcie nadnerczy w leczeniu raka sutka u kobiet. Nowotwory 11, 1—2, 157, 1961. — 20. *Gray S. J.*: The adrenal gland peptic ulcer. Gastroenterology 39/5, 553—557, 1960.
21. *Green H. L.*: Pheochromocytoma — a survey of current concepts H. Ford Hosp. M. Bull., 8, 103, 1960. — 22. *Hardy J. D., Mc Phail J. L.*: Management of malfunctioning tumors of the adrenal cortex. Am. J. Surg., 99, 433—448, 1960. — 23. *Hartwig W.*: ACTH i hormony kory nadnerczy. Gruzlica 5, 347—358, 1958. — 24. *Hartwig W.*: Oś przysadkowo-nadnerczowa, — „Symposium Współczesnej Medycyny“ II. T. — 25. *Hayes M. A.*: Surgical treatment as complicated by prior adrenocortical steroid therapy Surgery, 40/6, 945—950, 1956. — 26. *Hume D. M.*: Pheochromocytoma in the adult and in the child. Am. J. Surg., 99/4, 958—496, 1960. — 27. *Jamieson R. A., Kay A. W.*: A textbook of surgical physiology. E. S. Livingstone Ltd. Edinburgh-London, 1959. — 28. *Johnston I. D. A.*: The role of adrenal cortex in general surgery. Ann. Meeting. Ass. Surg. Of Gr. Britain and Ireland, London, 1962. — 29. *Kaweczki R.*: Chromochłonne nowotwory rdzenia nadnerczy. Patologia Pol., 12, 1, 1, 1961. — 30. *Kosowicz J.*: Hormony w stanach pooperacyjnych. Pol. Arch. Med. Wewn. 26/6, 992, 1956.
31. *Krawczyński J.*: Hormony kory nadnerczy i ich rola w regulacji procesów przemiany materii w ustroju. Post. Biochemii 24, 519—542, 1961. — 32. *Krzyszki T.*: Klinika guzów nadnerczy. Postępy Chirurgii 3, 43, 1956. — 33. *Lipsett M. B., Pearson O. H.*: Pathophysiology and treatment of adrenal crisis New. Engl. J. Med. 254, 511—514, 1956. — 34. *Lisser H., Escamilla R. F.*: Atlas of Clinical Endocrinology Mosby Comp. St. Louis, 1962. — 35. *Mannix H. jr.*: Adrenalectomy for Cushing's syndrome Am. J. Surg. 99, 449—457, 1960. — 36. *Montgomery R. R., Olafsson M.*: Waterhouse-Friederichsen Syndrome in Varicella. Ann. Int. Med., 53, 576—579, 1960. — 37.

Nelson D. H., Meakin J. W., Thorn G. W.: ACTH — producing pituitary tumors following adrenalectomy for Cushing's syndrome. *Ann. Int. Med.* 52, 560, 1960. — 38. Nowicki St.: Choroby ętnic kończyn. Poznań, 1958 — 39. Oszaeki J., Marczyńska A., Adamczyk B.: Wpływ urazu operacyjnego na przemianę elektrolitową i białkową u chorych poddanych obustronnej adrenalectomii. *Pol. Przegl. Chir.*, 30/8, 327, 1958. — 40. Pincus G., Vollmer E. P.: Biological activities of steroids in relation to cancer. New York, Academic Press, 1960.

41. Priestley J. T.: The adrenal medulla. *Ann. Meeting Ass. of Surg. Gr. Brit. Ireland, London*, 1962. — 42. Prunty F. T. G.: Clinical and laboratory aspects of adrenocortical disease. *Ann. Meeting Ass. Surg. of Brit. and Ireland, London*, 1962. — 43. Roberts A. L., Lattimer J. K.: The surgical treatment of Cushing's syndrome *JAMA* 175, 93—97, 1961. — 44. Softer L. J., Dorfman R. I., Gabrielove J. L.: The Human Adrenal Gland Philadelphia, Lea, Febiger, 1961. — 45. Soffer L. J., Iannacone A., Gabrielove J. L.: Cushing's Syndrome. A Study of 50 patients. *Amm. J. Med.*, 30, 119—146, 1961. — 46. Swan H.: The surgical treatment of Cushing's syndrome. *Bull. Soc. Int. Chir.*, 20/13, 267, 1961. — 47. Symmington T.: The human adrenal cortex in the disease — in Collins *Modern trends in Pathology* — Butterworth, London, 1959. — 48. Teter J., Nadworny J., Janczewski Z.: Postać wrodzona zespołu nadnerczowo-płciowego u obu siostr. *Endokrynologia Polska*, 10, 311 — 320, 1959. — 49. Thorn G. W., Forsham P. H., Emerson K. Jr.: The diagnosis and treatment of adrenal insufficiency, изд. II, Springfield H. c. c. Thomas Publ., 1951. — 50. Thorn G. W., Nelson D. H., Renold A. E.: Current status of the treatment of adrenal disorders. *JAMA* 168, 2130, 1958.

51. Treves N.: Gynaecomastia: The origin of mammary swelling in the male an analysis of 406 patients with breast hypertrophy, 525 with testicular tumors and 13 with adrenal neoplasms. *Cancer*, 11, 1083—1102, 1958. — 52. Williams R. H.: Textbook of endocrinology, изд. III, W. B. Saunders Comp. Philad., London, 1962. — 53. Wilkins L.: Diagnosis and treatment of congenital virilizing adrenal hyperplasia. *Postgraduate. Med.*, 29/1, 31—39, 1961. — 54. Zimmermann B., Moran W. H., Rosenberg J. C., Kennedy B. J., Frey R. J.: Physiology and surgical problems in the management of primary aldosteronism. *Ann. Surg.*, 150, 653, 1950. — 55. Zimmermann B., Moran W. H.: Aldosterone. *Am. J. Surg.*, 99/4, 503—511, 1960.

21

Патофизиология крови и кроветворной системы

С проблемами гематологии встречается в равной мере хирург и интернист, хотя интересующие их вопросы в этой области подчас различны. Успех даже незначительного хирургического вмешательства в значительной степени зависит от правильной остановки кровотечения. Перед хирургом в его повседневной практике стоит проблема лечения травматических и эссенциальных кровотечений, которые появляются при различных заболеваниях. Тромбы и эмболы являются наиболее опасными послеоперационными осложнениями, и они же могут быть предметом для хирургических вмешательств.

При остром кризе гемолитической анемии можно заподозрить внутреннее кровотечение, при этом показана спленэктомия. Реакции лейкоцитарной системы на инфекцию являются и для хирурга, и для интерниста показателями оценки состояния больного, необходимых методов лечения. Костные изменения, сопутствующие болезням кроветворной системы, могут больного привести к хирургу, который должен распознать болезнь и соответствующим образом ее лечить. Для того, чтобы хирург мог в этих случаях целесообразно лечить больного, он должен знать не только симптоматологию гематологических болезней, но прежде всего владеть основными сведениями из области патофизиологии крови и кроветворной системы.

ОСНОВНЫЕ СВЕДЕНИЯ О ФИЗИОЛОГИИ И СОСТАВЕ ЦИРКУЛИРУЮЩЕЙ КРОВИ

Основным условием жизни высоко организованных представителей животного мира является их способность поддерживать постоянство внутренней среды. Эта среда состоит из: тканевой жидкости, лимфы и крови. Однако роль крови следует считать наиболее важной, поскольку циркуляция лимфы и обмен тканевой жидкости тесным образом связаны с кровообращением.

Кровь:

1) обеспечивает дыхание клеток всех тканей организма путем транспорта кислорода из легких в ткани и CO_2 в легкие;

2) является самым важным звеном в водном обмене организма, участвует в обмене тканевых жидкостей, который происходит через стенки сосудов;

3) доставляет в ткани вместе с водой питательные средства из пищеварительного тракта;

4) удаляет продукты обмена веществ (шлаки) из тканей и переносит их в выделительную систему;

5) поддерживает постоянство температуры тела;

6) переносит гормоны из желез внутренней секреции в ткани и играет основную роль в системе корреляции функции тканей и органов.

Весьма важную роль выполняют клеточные элементы крови — лейкоциты, которые отличаются фагоцитирующими свойствами, сложные химические соединения, входящие в состав белков плазмы — антитоксины, лизины, агглютинины и другие антитела.

Указанные функции кровь выполняет благодаря своим физико-химическим и морфологическим свойствам. Кровь является жидкостью, в которой взвешены ее клеточные элементы — кровяные тельца. Последние продуцируются в кроветворных органах — в костном мозгу, в ретикуло-эндотелиальной и лимфатической системах. Кровь, циркулирующая в сосудах, и кроветворные органы, с точки зрения их функции, должны рассматриваться как единое целое, составляющее кровеносную систему. От правильной функциональной деятельности кроветворных органов зависит нормальный состав клеточных элементов циркулирующей крови, посредственно зависит также состав белков плазмы, главным образом при крупномолекулярных фракциях (глобулиновых) вырабатываемых клетками лимфатической и ретикулярной системы. И наоборот, функция кроветворной системы регулируется между прочим гормональным путем, стало быть через циркулирующую кровь. В равной мере патологические процессы, которые происходят в составе и в химии циркулирующей крови отражаются на функциональной способности кроветворной системы.

В 100 мл крови находится 46 мл кровяных шариков и 56 мл жидкости, которая называется плазмой. Если нужно отделить плазму от кровяных шариков, например при центрифугировании крови, необходимо предупредить свертывание последней. Жидкость, которая выделяется из свернутой крови, называется сывороткой. Последняя по сравнению с плазмой не содержит те элементы, которые брали участие в образовании фибрина и сгустка. Объем кровяных шариков, находящийся в единице объема крови и выраженный в % называется показателем гематокрита или числом гематокрита. Этот показатель определяет пропорцию кровяных шариков к плазме. Как отмечалось выше, в среднем этот показатель равен 46%. Более точно — у мужчин он колеблется в пределах 44—48%, у женщин — 40—44%. При состоянии обезвоживания и уменьшения объема циркулирующей плазмы, показатель гематокрита увеличивается, а в периоды, когда организм насыщен водой и увеличивается объем циркулирующей крови — этот показатель уменьшается. Показатель гематокрита имеет существенное значение при подсчетах количества всей циркулирующей крови, для точного определения степени анемии и в особенности при подсчетах среднего количества гемоглобина, который приходится на 1 эритроцит и среднего объема эритроцитов.

В состав клеточных элементов крови входят эритроциты, лейкоциты и кровяные пластинки. Эритроциты составляют 99% всего объема массы кровяных шариков.

Плазма состоит из 91—92% воды и 8—9% постоянных ингредиентов: 7% белка, около 0,9% неорганических элементов (натрий, кальций, калий, магний, фосфор, железо и др.), около 1% органических, безбелковых элементов (внебелковый азот, нейтральные жиры, фосфолипиды, холестерин, глюкоза).

ЭРИТРОЦИТАРНАЯ СИСТЕМА

МОРФОЛОГИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ЗРЕЛЫХ ЭРИТРОЦИТОВ

Благодаря наличию гемоглобина в эритроцитах кровь является переносчиком кислорода в организме. Эритроциты по сравнению с другими клетками организма содержат минимальное количество воды (около 63%).

Основным компонентом эритроцитов является гемоглобин. Последний составляет около 34% массы эритроцитов в свежем состоянии и 80—90% всех постоянных компонентов этой массы. Остальное составляют строма, оболочка и неорганические соли. Строма эритроцитов схожа с кератином. С ней связаны группы крови. В оболочке имеется в относительно большем количестве фосфатиды и холестерин. В среднем в 1 мл крови у мужчин имеется 5000000 эритроцитов, у женщин — 4500000. Диаметр эритроцитов равен 7—8 микронам, толщина их около 2 микронов, благодаря чему они проходят через просветы капиллярных сосудов. Форма эритроцита в виде двояковогнутого диска обеспечивает большую (по отношению к массе) соприкасающую поверхность (средняя поверхность $120 \mu^2$, объем $85 \mu^3$), что имеет принципиальное значение для абсорбции газов. Такая поверхность одновременно обеспечивает относительно равномерную и быструю диффузию кислорода во все внутренние части эритроцита. Все эти специфические свойства эритроцитов способствуют выполнению их физиологических задач. Так, например, поверхность эритроцитов, циркулирующих постоянно в капиллярных сосудах, составляет около 120 м^2 , что примерно соответствует дыхательной поверхности легких, равной около 100 м^2 .

ГЕМОГЛОБИН

В природе находятся многие хромопротеины, среди последних — гемоглобин. В растительном мире к хромопротеинам относится хлорофилл. В организмах животных, кроме гемоглобина, имеется миоглобин и различные окислительные ферменты (цитохром и каталаза).

Гемоглобин состоит из белкового глобина и гемозной группы. Молекула гемоглобина состоит из 4 молекул гема, которые симметрически расположены (рис. 224). Гем является протопорфирином, связанным с одним атомом железа. Железо находится в середине ядра порфириновой связи и соединяется в гемоглобине с азотом 4 пироловых групп при помощи четырех ионовых связей, в оксигемоглобине — при помощи ковалентных связей (рис. 225).

Синтез порфирина в организме. Циклическое расположение 4 пироловых ядер, соединенных альфа-метильными связями, называется порфином. Заменяя в последнем водород различными радикалами, можно получить различного рода порфирины. Из порфина, в котором имеются 4 метильные, 2 винильные и 2 пролионовые группы, получается протопорфирин. Все 15 возможные изомерические разновидности протопорфирина, металпорфирина животного и растительного мира имеют строение, которое соответствует протопорфирину IX. Синтез порфирина тесно связан с циклом лимонной кислоты (цикл Кребса). Схема биосинтеза порфирина представлена на рис. 226.

В биосинтезе порфиринов принимают участие витамин B_{12} , фолиевая кислота и витамин B_6 . Порфирин способен включить атом железа и создать гем. Для успеха этой реакции необходимо наличие меди в качестве катализатора, а также витамина B_{12} .

Представленная схема биосинтеза гема дает возможность понять патогенез некоторых болезненных гематологических процессов, а также расстройств обмена порфирина эндогенного и интоксикационного характера.

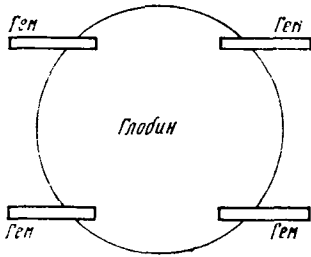


Рис. 224. Схема строения молекулы гемоглобина (Т. Baranowski)

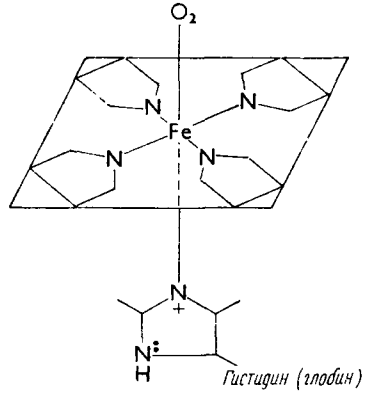


Рис. 225. Модель соединения гемоглобина с глобином и образования оксигемоглобина (Т. Baranowski)

Расстройства обмена порфирина. Порфирины в организме частично эндогенного и частично экзогенного происхождения. С практической точки зрения, вся пища, в особенности мясная и растительная, содержащая хлорофилл, являются источниками экзогенных порфиринов. Порфирины пищи попадают в печень, где они подвергаются дальнейшему метаболизму, расще-

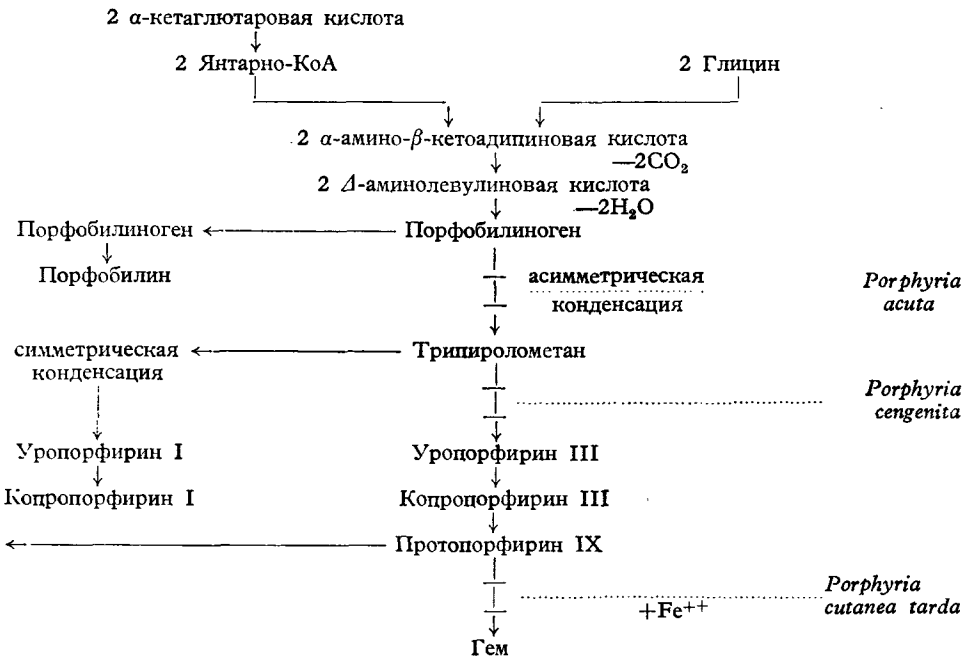


Рис. 226. Схема биосинтеза порфирина (Hoffman и Н. Südhof)

плясь на желчные пигменты (см. Эритроцитоз). Следует подчеркнуть, что обнаруживаемые в кале и моче порфирины не являются продуктами расщепления гема, а являются исходными соединениями последнего. Обычно в экскрементах находят минимальное количество порфирина (суточное количество копропорфиринов III и I вместе в кале = 200—300 γ , в моче = 10—100 γ).

В соответствии с тем, что было сказано выше и как это видно на схеме (см. рис. 226), все физиологические тетрапиролы имеют асимметрическое строение и принадлежат к изомерам III. Симметрические („патологические“) порфирины серии I в нормальных условиях создаются только в самых минимальных количествах (следы). Усиленное выделение порфирина калом и мочой может служить показателем неправильного или усиленного синтеза пигмента крови, повреждения печеночной паренхимы, распада мышц, а также при излишке богатой порфирином пище или при кровотечениях в пищеварительном тракте.

Увеличение количества порфирина в организме имеет весьма важное патогенетическое значение. Оно заключается в фотодинамическом действии порфирина. Показателем расстройства обмена порфирина является изменение цвета мочи, оставленной в сосуде. Если моча сразу же после выделения имеет ясножелтую окраску, а затем, будучи оставленной на свету, становится темнокрасной, и изменение цвета нельзя отнести за счет принятых лекарств, этот признак является показателем порфирурии.

Исходя из изложенного, все порфирурии с клинической точки зрения делятся на эссенциальные (наследственные), вторичные и токсические. Сущность эссенциальных порфирурий сводится к нарушению синтеза порфирина. В результате „генетической блокады“ задерживается синтез на промежуточных продуктах или увеличивается количество патологических порфиринов. Из схемы биосинтеза порфирина (см. рис. 226) можно понять, почему при разных врожденных расстройствах этого синтеза встречаются случаи выделения различных промежуточных продуктов протопорфирина. Эти расстройства составляют отдельную группу заболеваний, и они называются порфириями в отличие от симптоматических и вторичных порфирурий. Только при порфириях можно обнаружить в моче вместе с увеличенным количеством копропорфирина также уропорфин. Как правило, врожденная порфирия проявляется в трех видах (некоторые авторы считают, что существует большее число порфирий, учитывая промежуточные и бессимптомные формы).

I. Врожденная хроническая порфирия (*porphyria congenita, erythropoetica*, болезнь Gunther). Встречается в раннем детстве и проявляется красной окраской молочных зубов. Основным симптомом этого заболевания является усиленная светочувствительность (*hydroa estivale seu vacciniiforme*). Хирург во время операции может обратить внимание на более темную окраску костей. Кроме того, постоянно имеются симптомы гемолитической анемии, усиленная реконструкция эритробластической системы костного мозга, увеличенная селезенка. В моче находят большие количества уропорфирина I и относительно небольшое количество уропорфирина III и копропорфирина I. Этот вид порфирии является особой патогенетической единицей, и поэтому некоторые авторы называют ее эритропозитической порфирией, в отличие от группы „печеночных“ порфирий.

II. Острая порфирия (*p. acuta*). Появляются острые боли в брюшной полости, которые могут имитировать механическую непроходимость или перитонит. Боли сопровождаются изменениями со стороны нервной системы и психики, а также анемией. Болезнь чаще всего поражает женщин в возрасте 20—25 лет. Это заболевание имеет особое значение для хирургов, так как больные довольно часто подвергаются ненужному оперативному вмешатель-

ству (лапаротомии). Отсутствие отчетливых симптомов увеличенной светочувствительности затрудняет постановку правильного диагноза. Тем не менее у этих больных кожа более пигментирована, на ней можно найти цветные пятна, напоминающие *chloasma*. Основанием для постановки диагноза является обильное выделение с мочой порфибилиногена, дельта-аминолевулиновой кислоты и уропорфирина I.

III. Кожная порфирия (*p. cutanea tarda*). Чаще всего встречается у мужчин; кожные явления выступают более поздно и связаны с увеличенной светочувствительностью. Симптомы появляются периодически с приступами обострений, во время которых могут также появляться брюшные явления (колика). Во время приступов отсутствуют какие-либо симптомы со стороны нервной системы. В моче во время приступа имеются большие количества уро- и копропорфирина I и III. Во время ремиссии в кале находят большое количество протопорфирина. Часто в результате повреждения паренхимы печени (цирроз, токсическая желтуха, новообразования) появляется вторичная порфирурия. К этой группе относятся также случаи с увеличенным выделением копропорфирина, встречающиеся при многих заболеваниях крови, таких как гемолитические анемии, злокачественные анемии, апластические анемии, лейкомии, лимфогрануломатоз, пеллагра и болезни Heine-Medina. Токсическая порфирурия появляется при отравлении свинцом, барбитуратами, сульфоналом, сульфонамидными препаратами, хлоралгидратом. До сих пор не представляется возможным дать объяснение механизма этих порфирурий, в особенности потому, что у некоторых больных вопреки ожиданию отмечается чрезмерное выделение копропорфирина I, а не III при лимфогрануломатозе, гемолитических анемиях, лейкомиях, застойной желтухе, гепатитах, циррозах печени.

При свинцовом отравлении, а также при отравлении другими химическими соединениями, при апластической анемии, лимфогрануломатозе и болезни Heine-Medina в моче преобладает копропорфирин III. По всей вероятности, при свинцовом отравлении существо расстройств сводится к тому, что в результате блокады соединений железа происходят нарушения в процессе связывания порфирина.

Доказательством изложенного является увеличение в эритроцитах свободного протопорфирина IX (от нормального количества 20—40 γ % до 500 γ %). Этим можно объяснить также причину анемии, которая развивается во время свинцового отравления. Увеличение в эритроцитах протопорфирина до 200—400 γ % наблюдается также при первичной гипохромной анемии.

Расстройства снабжения кислородом. Железо ферропротопорфирина или гема обладает особым свойством связывания и отдачи кислорода без обмена электронов. Благодаря этому гемоглобин может исполнять роль переносчика кислорода в организме. Одна молекула гемоглобина может связывать 4 молекулы кислорода, так как каждый гем связывает только одну молекулу.

Насыщение гемоглобина кислородом зависит от его парциального давления. При давлении 100 мм Hg в нормальных условиях гемоглобин оказывается насыщенным кислородом на 95—98%. При окислении крови (например, при увеличенном содержании CO₂) уменьшается способность гемоглобина связывать кислород. Благодаря этому гемоглобин легче отдает кислород тканям. Соединение железа двувалентного гема с молекулой кислорода без изменений качества последнего называется окислением, а возникшее соединение гемоглобина с кислородом называется оксигемоглобином.

Метгемоглобин является прочным соединением гемоглобина с кислородом. В этом соединении происходит окисление железа гема, благодаря

чему качественные особенности его изменились. Если в крови количество метгемоглобина превышает 10%, наступает аноксия тканей. Концентрация метгемоглобина выше 60% является опасной для жизни. Чаще всего причиной метгемоглобинемии являются отравления окисью азота, нитритами, нитро- и аминопроводными бензола, нитроглицерином, феноацетином, бертолетовой солью и т.п. Существует эндогенная (на специфическом фоне бактериальной флоры кишечника) семейная форма метгемоглобинемии.

Сульфогемоглобин является прочным серогемоглобиновым соединением. Оно синтезируется при отравлении сероводородом и другими соединениями, содержащими серу, среди которых наиболее важными являются сульфонамиды.

Карбоксигемоглобин (кислородо-углеродистый Hb) является прочным соединением, которое может синтезироваться даже при очень малой концентрации CO в воздухе, так как гемоглобин связывается в 200—300 раз больше с этим соединением, чем с кислородом.

Восстановленный гемоглобин (или редуцированный) появляется в различных участках сосудистого ложа. При нормальных условиях 100 мл крови содержит около 15 г (14—16 г) гемоглобина. Из этого количества в артериальной крови находится 98% оксигемоглобина и 30—40% редуцированного гемоглобина. В результате расстройств кровообращения или дыхания может произойти недостаточное насыщение легких кислородом и увеличится отдача кислорода в тканях. Синюшность, которая зависит от абсолютного количества редуцированного гемоглобина в капиллярной крови, а не от соотношения редуцированного гемоглобина к оксигемоглобину появляется при наличии 5 г редуцированного гемоглобина на 100 мл крови. Это объясняет, почему у людей с нормальным количеством гемоглобина, а тем более у больных с полиглобулией, синюшность легко появляется даже при незначительных расстройствах кровообращения, а при анемии она может вовсе не появляться, если даже все количество гемоглобина капиллярной крови было редуцировано. Это может произойти, если количество гемоглобина уменьшится до 30% нормы, т.е. до 5 г на 100 мл крови.

Обмен железа как основного ингредиента гемоглобина (рис. 227) связан прежде всего с восстановлением и разрушением эритроцитов. Организм взрослого человека содержит от 4 до 5 г железа, из этого количества от 60 до 70% находится в эритроцитах. В плазме находится минимальное количество железа, всего около 0,07% (50—180 μ на 100 мл плазмы). В миоглобине, цитохроме и различных ферментах находится около 20% железа. Оставшиеся 20% являются запасным железом, находящимся в ретикуло-эндотелиальной системе в виде ферритина или гемосидерина.

Трансферин (сидорофилин) является трехвалентным соединением железа с β -L-глобулином плазмы. В таком виде железо переносится после ре-

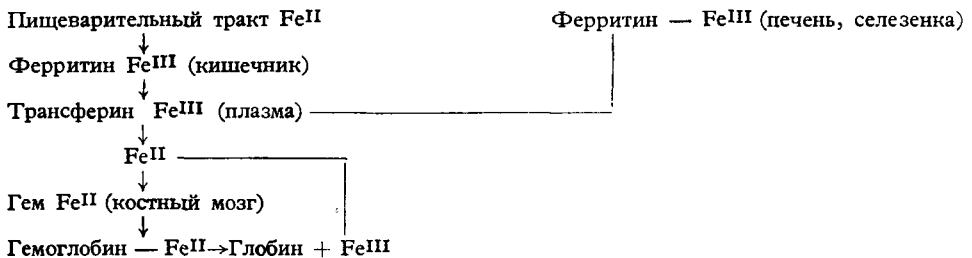


Рис. 227. Схема обмена железа (Т. Baranowski)

зорбции из пищеварительного тракта или из депо организма (печень, селезенка, костный мозг). В нормальных условиях трансферин только в 30% насыщается железом, при этом уровень железа в плазме может втрое увеличиться. Это так называемый объем плазмы для железа. Объем этот имеет важное значение для дифференциации гипохромных анемий, связанных с потерей железа (потери крови), с сидоропениями, которые возникают в результате расстройств доставки железа (синтез трансферина).

Ферритин является железо-фосфорно-белковым комплексом, возникшим после его соединения с белком-апоферритином. Железопротеид с коричневой окраской появляется прежде всего в печени, селезенке и слизистой оболочке кишечника.

Гемосидерин является недостаточно изученным коллоидным пигментом, в котором можно непосредственно при помощи цветной реакции обнаружить железо (в отличие от ферригина). Гемосидерин синтезируется тогда, когда объем ферритина переходит физиологическую границу (эссенциальный гемохроматоз, сидероз негров Банту, сидероз после частых переливаний крови, при гемолитических злокачественных и анапластических анемиях).

В связи с тем, что в течение дня происходит распад около 0,8% всего количества эритроцитов и около 8 г гемоглобина, это же количество эритроцитов и гемоглобина должно быть восстановлено. Для этой цели используется запасное железо. Организм очень экономно расходует этот запас. Железо, которое высвобождается при распаде эритроцитов, неоднократно используется для синтеза гема. Железо удаляется из организма в минимальных количествах, всего около 1 мг (в кале, десквамированных эпителиальных клетках). В среднем с пищей может потенциально попасть в организм 10—30 мг железа. Если всасывание железа было бы неограниченным, произошла бы излишняя его концентрация. Организм не может регулировать удаление железа. Такое состояние встречается при гемохроматозе; этот симптом появляется при циррозе печени, характеризуется коричневой окраской кожи и слизистых оболочек, фибринизацией поджелудочной железы, тяжелым диабетом (бронзовый диабет).

В нормальных условиях запасы железа регулируются путем контроля всасывания. Оно происходит прежде всего в кишечнике. Положительно влияют на кислотность желудочного сока, витамин С, витамин В₆, калий и желчные пигменты. Тормозят всасывание железа щелочные соединения, фосфаты, фитины, обильное выделение слизи. Абсорбцию железа, которая зависит от концентрации его в организме, заметно затрудняют инфекционные процессы. После кровотечений, при беременности, обильных менструациях, у детей в период роста организм нуждается в большом количестве железа. Процесс всасывания последнего увеличивается только после того, как заметно сократятся запасы железа в организме. Следует отметить, что всасывание железа происходит в ограниченных размерах. Поэтому только некоторая часть железа, введенного в организм в терапевтических целях, усваивается организмом, компенсация недостатка его (восстановление потерянного гемоглобина и пополнение запасов) может осуществиться после нескольких недель лечения.

Из просвета кишечника железо всасывается в клетки слизистой оболочки в виде иона Fe⁺⁺. Для этой цели железо пищи должно редуцироваться (при помощи HCl и витамина С). В слизистой оболочке железо вновь окисляется и связывается с апоферритином, образуя ферритин. Затем железо, перейдя через круг кровообращения, соединяется с β-L-глобулином. Таким образом создается трансферин.

Между абсорбцией и насыщением апоферритином, а также между феррити-

ном и железом плазмы существует равновесие. Это так называемый кишечный, или слизистый, блок, который регулирует процесс всасывания.

Гипохромные анемии. Ежедневно в организме происходит распад „израсходованных“ эритроцитов и восстановление их костным мозгом в 6-8-кратном размере. Благодаря компенсаторной функции костного мозга организм может после кровотечения быстро восстановить потерянное количество эритроцитов. Тем не менее благодаря ограниченной резорбции железа возникает эритроциты с небольшим количеством гемоглобина (показатель пигмента меньше единицы, уменьшенные размеры клеток). В основном у взрослых анемия, связанная с недостатком железа, возникает в результате потери крови. При отсутствии наружных симптомов кровотечения у женщин следует не забывать об обильных и длительных менструациях у них, а также о частых родах. У мужчин следует помнить о скрытых кровотечениях в пищеварительном тракте.

Очень редко встречается анемия, вызванная недостаточной доставкой железа с пищей. В виде исключения оно наблюдается при кормлении грудных детей одной грудью. Чаще всего недостаточная доставка железа с пищей может иметь при увеличенных потребностях организма, относительный характер (после кровотечения, при инфекциях). Еще чаще отмеченный недостаток может возникнуть в результате расстройства процесса всасывания. Среди причин, вызывающих нарушение резорбции, следует отметить отсутствие соляной кислоты (состояние после резекции), недостаток витамина С, *steatorrhoea* (появление нерастворимого мыла Fe), а также недостаток витамина В. При гиповитаминозе В₆ эти расстройства более сложны, так как при этом состоянии в равной мере происходит нарушение синтеза гемоглобина.

При гипопро테인емии анемия может иметь гипохромный характер. У больных, кроме расстройств всасывания, происходит нарушение синтеза трансферина, а может быть также частично глобулинового гемоглобина. При инфицированных злокачественных новообразованиях и циррозе печени в организме развивается анемия. Она вызвана нарушением синтеза трансферина. Следует отметить, что при инфекциях и новообразованиях железо в большей мере задерживается в ретикуло-эндотелиальной системе. Симптомом является низкий уровень и плоская кривая после введения в организм железа (уменьшенный объем плазмы для железа) с ускоренным исчезновением последнего из плазмы. У больных, страдающих новообразованиями после случайного кровотечения, костный мозг не реагирует усиленным эритропозом. Не выяснена до сих пор депрессивная роль новообразования в процессе кроветворения. Иначе, чем при новообразованиях и инфекциях, происходит концентрация в печени железа в виде ферритина при острых повреждениях ее. Отсюда увеличенный уровень этого элемента в плазме.

Первичная гипохромная анемия (*anaemia hypochromica essentialis*) считается конституциональным заболеванием; встречается у женщин, у которых появляются ранние признаки старения (ранний климакс, раннее поседение). Болезнь связана с отсутствием соляной кислоты в желудке. Отдельные авторы считают, что ахилия является основной причиной анемии. Однако нельзя не принять во внимание то влияние, которое имеют на женский организм гормональные расстройства (эстрогены усиливают, а андрогены снижают концентрацию железа в печени).

Хлороз — анемия, которая раньше довольно часто встречалась у девочек в периоде полового созревания. По всей вероятности, суть заболевания заключается в расстройстве гормональной регуляции обмена железа. Обычно кислотность желудочного сока нормальна.

Гемоглобинопатии. Белковая фракция гемоглобина — глобин — содержит больше гистидина и лизина, чем другие белки. Благодаря физико-химическим

особенностям глобина принадлежит к группе гистонов. Гемоглобины различных видов животных отличаются между собой строением глобина. Последний отличается видовой специфичностью. Но строение гема у всех видов животных является одинаковым. Исследования, проведенные за последние годы, показали, что у людей можно встретить при известных патологических процессах различного рода гемоглобины, что связано с генетическим расстройством строения глобина. Нормальный гемоглобин у взрослых обозначается как гемоглобин А. В эмбриональной жизни имеется другой вид гемоглобина, который отличается способностью к большему контакту с кислородом. Это так называемый гемоглобин F. Пупочная кровь в 90% содержит гемоглобин F, который обычно на 6-ом месяце жизни заменяется гемоглобином А. Между этими двумя гемоглобинами имеется физико-химическая и иммунологическая разница. Основой для лабораторной идентификации гемоглобина F является его увеличенная сопротивляемость к денатурации в щелочах, чем у гемоглобина А и у других его разновидностей. Путем электрофореза нельзя отделить гемоглобин F от гемоглобина А. Этим же методом можно произвести дифференциацию различных видов патологических гемоглобинов (рис. 228). Если у детей на втором году жизни гемоглобина F больше 2%, то это является признаком патологического процесса. Увеличенные количества гемоглобина F у взрослых встречаются при многих видах гемолитических анемий (при которых имеются менее полноценные кровяные клетки) и прежде всего при талассемии. Гемоглобин F может также появляться в комбинации с различного рода патологическими гемоглобинами; не наблюдается, однако, при приобретенных гемолитических анемиях и при сидеропении.

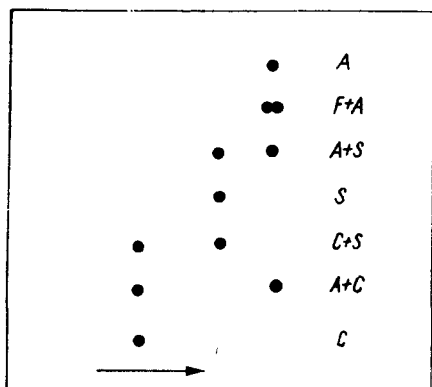


Рис. 228. Схема электрофореза на бумаге наиболее часто встречающегося гемоглобина (рН 8,6): А — нормальный Hb у взрослых, F+A пупочная кровь, A+S признаки дрепаноцитоза, S — дрепаноцитарная анемия (может иметь до 20% Hb F^o), C+S — двойная гетерозиготная неправильность, A+C — гемоглобинопатия C, C — абсолютная симптомная гемоглобинопатия (А. М. Josephson)

Среди патологических гемоглобинов чаще всего встречаются гемоглобины S и C. Описываются также (исключительно редко) гемоглобины D, E, G, H и J. Все патологические гемоглобины связаны с различными гемами и обладают наследственными признаками в соответствии с законами Менделя. Кровяные тельца, содержащие патологический гемоглобин, являются неполноценными, деформированными. Так например, эритроциты, содержащие гемоглобин S, имеют серповидную форму (sickle cell anemia), в среднем они живут 40 дней (чормоциг — 120 дней). В зависимости от того, имеется ли дело с гомо- или гетерозиготой, появляется чистый гемоглобин S или A+S и отчетливая или скрытая форма гемолитической анемии.

РЕГЕНЕРАЦИЯ ЭРИТРОЦИТОВ

Регенерация эритроцитов происходит в костном мозгу. Во время эмбриональной жизни они создаются также в печени и в селезенке. При недостаточной или извращенной регенерации в костном мозгу может восстановиться эмбриональное или внекостномозговое кровообразование.

Прозритробласты являются материнскими клетками эритроцитов. Промежуточными формами являются базо-, поли- и ортохроматофильные эритробласты. По мере созревания клетки увеличивается количество гемоглобина в протоплазме; происходит пикноморфное набухание ядра, в конце концов, оно распадается и исчезает. Создается молодой эритроцит, или ретикулоцит, который отличается от зрелого эритроцита наличием изящной сеточки. Последнюю можно обнаружить при помощи прижизненной окраски метиленовым синим или брильянт-крезиллом. В таком виде ретикулоцит проходит через костно-мозговой барьер. В норме в периферической крови имеется 4—8‰ ретикулоцитов. Увеличение количества ретикулоцитов является показателем усиленной регенерации эритроцитов. При ретикулоцитарных кризах, которые являются показателем эффективного лечения анемий, количество ретикулоцитов может увеличиться в несколько или даже в значительно большее число раз.

При гемолитических анемиях можно встретить еще более высокие показатели (60% — личное наблюдение). При патологических состояниях могут также попадать в периферическую кровь ядерные эритроциты — эритробласты (*erythroblastosis foetalis*, эритремии, апластические анемии и др.).

Уменьшение парциального давления в артериальной крови является одним из очень важных факторов, стимулирующих регенерацию эритроцитов (симптомагическая полицитемия, наблюдаемая в горах). Эритропоэз регулируется также нервными и гормональными путями. Доказательством являются изменения эритроцитарной системы при заболеваниях промежуточного мозга, анемиях при недостаточности щитовидной железы, гипофиза и надпочечников, гиперглобулия при болезни Cushing. Эритроциты в большей степени, чем другие клетки организма, подвергаются постоянному распаду и регенерации, и поэтому костный мозг как созидательная ткань этих элементов проявляет особый спрос и чувствительность к недостатку витаминов, необходимых в процессе синтеза клеточных ядер (витамин В₁₂, фолиева кислота, витамин В₂, В₆ и РР).

Витамин В₁₂ (цианкобаламин) является коэнзимом трансметилиляции и синтеза метиленовых групп. Вместе с фолиевой кислотой витамин В₁₂ является необходимым элементом для синтеза пуриновых и пиридиновых дезоксирибозидов, он в особенности должен влиять на синтез тимидина из тиамин и дезоксирибозы. Недостаток витамина В₁₂ вызывает прежде всего расстройство в процессе созревания эритробластов, изменения со стороны нервной системы (*myelosis funicularis*) и атрофию эпителия слизистой оболочки (*glossitis Hunteri*). В процессе изменений в кровообразующей системе определенное значение в синтезе кольца порфиринового гема имеет витамин В₁₂.

Витамин В₁₂ оказался экзогенным фактором, влияющим на злокачественную анемию (extrinsic factor Castle). Несмотря на достаточное количество этого фактора в пище, он не может всосаться через стенку кишечника без участия желудочного фактора (intrinsic factor), который в свою очередь является у мукопротеидом, выделяемым через слизистые оболочки желудка.

Фолиева кислота. Это группа соединений производных птерина, который широко распространен в растительном и животном мире; два из них — фолиевая и фолиновая кислоты — играют роль витаминов в человеческом организме. Фолиевая кислота (птероиллоглютаминовая кислота), известная сначала как фактор, стимулирующий рост *Lactobacillus casei*, является, по всей вероятности, как бы предшественником фолиновой кислоты, т.е. настоящего коэнзима клеточного обмена у человека. Физиологическая зависимость фолиевой кислоты и витамина В₁₂ основывается на участии витамина В₁₂

в освобождении кислоты из концентрированного состояния и превращения свободной фолиевой в фолиновую кислоту.

Фолиновая кислота (*citrovorum factor*, лейковорин) участвует в синтезе пирамидина и пуринового кольца; она может быть катализатором синтеза тимина.

Выяснение той роли, которую играют витамины из группы фолиевой кислоты, дало основание применять в практике антагонисты фолиевой кислоты (аминоптерин, амегоптерин и аминоанфенол). Эти препараты применяются для лечения новообразований и лейкемии. Они имеют схожее строение, вступают в связь с другими ингредиентами вместо фолиевой или фолиновой кислоты и таким образом тормозят синтез нуклеопротеидов и увеличение клеточных ядер. При помощи фолиевой кислоты или витамина B_{12} можно добиться при злокачественной анемии исчезновения гематологических изменений; эта кислота не влияет на неврологические симптомы.

Недостаток этих витаминов вызывает прежде всего симптомы со стороны эритробластической системы. Несмотря на усиленную регенерацию эритроцитов в костном мозгу развивается анемия. Однако эта регенерация является патологической мегалобластической такой же, как в внутриутробной жизни. Ядерные эритроциты внутриутробной регенерации — мегалобласты — отличаются от нормобластов не только своей величиной и строением ядра, но и отношением к протоплазме. Диаметр зрелых форм равен 10—12 μ , форма овальная, не имеют в середине вогнутости (*delli*). Увеличенный размер эритроцитов вызывает повышение цветного показателя выше единицы.

Мегалобластическая анемия. Наиболее частой формой анемии с мегалобластической регенерацией является злокачественная анемия Addison-Biermer). Первичной причиной этой анемии является атрофия желез внутренней секреции. Поскольку атрофические изменения слизистой оболочки желудка касаются также желез, выделяющих соляную кислоту, постольку вся картина болезни дополняется симптомами ахлоргидрии. Доказательством того, что отсутствие соляной кислоты не является основным патогенетическим фактором злокачественной анемии, являются гипохромные анемии, которые чаще всего сопровождаются ахилией, а образование мукопротеида при этом процессе полностью сохраняется. После тотальной резекции желудка — вопреки ожиданию — прежде всего развивается гипохромная анемия. По всей вероятности, для того, чтобы развилась злокачественная анемия, требуется продолжительное время, тотальная же резекция желудка чаще всего производится по поводу рака. Несмотря на радикальную операцию большинство этих больных погибает в течение 1—2 лет. Многие литературные сообщения указывают на то, что у тех больных, которые выжили после операции 4—5 лет, как правило, развивается злокачественная анемия. Рациональным лечением этой анемии является парентеральное введение витамина B_{12} . Мегалобластическая анемия, которая развивается на фоне гельминтоза (эхинококк), является результатом недостатка витамина B_{12} , который паразит использует для своих нужд или его инактивирует. Лечение заключается в удалении паразита и применении витамина B_{12} .

Мегалобластическая анемия беременных развивается в результате относительного недостатка фолиевой кислоты (ослабление ферментативных функций). Эта форма анемии поддается лечению не витамином B_{12} , а фолиевой кислотой. Мегалобластическая анемия у больных со спру развивается на фоне недостатка витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Недостаток этих ингредиентов вызывается расстройством желудочно-кишечного тракта. Эту форму анемии лечат препаратами фолиевой кислоты. Схожая картина получается при мегалобластической анемии, которая может развиться в результате имеющихся

свищей или кишечных дивертикулов. Кроме причинного хирургического лечения, рациональным является применение фолиевой кислоты.

Причиной цыганги и мегалобластической анемии новорожденных является недостаток витамина С и фолиевой кислоты. При ахрестической анемии все указанные лекарства и методы лечения остаются без эффекта. До сих пор неизвестны причины, которые вызывают эту форму анемии и при которой костный мозг не реагирует на противанемические средства.

Апластическая анемия. При этом заболевании полностью исчезают в костном мозгу кровообразующие элементы. Процесс этот может повредить не только эритроцитарную, но и другие системы и сопровождается геморрагическим диатезом и агранулоцитозом (*panmyelophthisis*). Различны причины этой болезни: ионизирующие излучения, антимицитики, химические отравления (производные бензола, соли золота и др.), бактериальные токсины. При этой болезни наблюдается (редко) аплазия костного мозга, при которой последний или фибринизируется (*fibrosis medullae ossium* — относительно более редкая форма) или вытесняется и заменяется плотной костной тканью (*eburneatio ossium* — совсем редкая форма).

Эритремия. Противоположностью апластической анемии является первичная гиперплазия эритроцитарной системы, в результате которой увеличивается количество эритроцитов и гемоглобина в единице объема крови. Увеличивается также общее количество крови. Изменения в кровообразующей системе могут происходить по разным причинам. Встречаются также мнимые изменения. В связи с этим эритремии делятся на относительные, симптоматические и эссенциальные.

Относительная эритремия это проходящее явление. Возникает в результате сгущения крови, вызванного потерей жидкости (ожоги, рвоты, поносы). При уменьшенном количестве крови увеличивается показатель гематокрита.

Симптоматическая эритремия может появляться или в результате реакции костного мозга на низкое парциальное давление кислорода в артериальной крови, или отравлений, которые приводят к гипоксии костного мозга, или к расстройствам гормональной и нервной регуляции. Примером первой из перечисленных причин является эритремия при горной болезни, при врожденных пороках сердца, при склерозе легочной артерии (болезнь Ауерца), при эмфиземе и других легочных заболеваниях, которые приводят к уменьшению дыхательной поверхности. К отравлениям, вызывающим эритремию, следует прежде всего отнести хроническое отравление углекислотой, мышьяком, фосфором и анилиновыми красками. Болезнь Cushing является примером тех гормональных расстройств, которые вызывают эритремию. При симптоматической эритремии иногда количество эритроцитов будет большим, чем гемоглобина (ахроматический тип полицитемии).

Эссенциальная эритремия (*polycythemia vera*, болезнь Vaquez-Osler). При этом заболевании происходит первичная гипертрофия красного костного мозга, который появляется также в диафизах трубчатых костей на месте желтого костного мозга. В костном мозгу происходит в основном нормобластическая регенерация со значительным перевесом эритроцитарной системы. Количество эритроцитов в периферической крови может достигать до двух десятков миллионов в мм³. Величина их и окраска нормальная, количество ретикулоцитов умеренно увеличенное. Иногда встречаются на периферии ядерные эритроциты (нормобласты). Увеличивается количество мочевины в крови и в моче. Увеличивается количество стеркобилина. Селезенка увеличена. Повышается показатель гематокрита и вязкость крови; увеличивается общее количество циркулирующей крови, что в свою очередь перегружает сердце.

У больного появляется склонность к образованию флебитов и эмболий, которые наравне с недостаточностью кровообращения чаще всего являются причиной смерти.

Гиперплазия эритробластической системы костного мозга может иметь характер новообразования, наподобие того, как это имеет место с лейкоцитарной системой при лейкомиях (*erythraemia maligna*). Болезнь может иметь или острое (болезнь di Guglielmo) или хроническое течение (болезнь Heilmayer-Schöner).

ЭРИТРОЦИТОЛИЗ

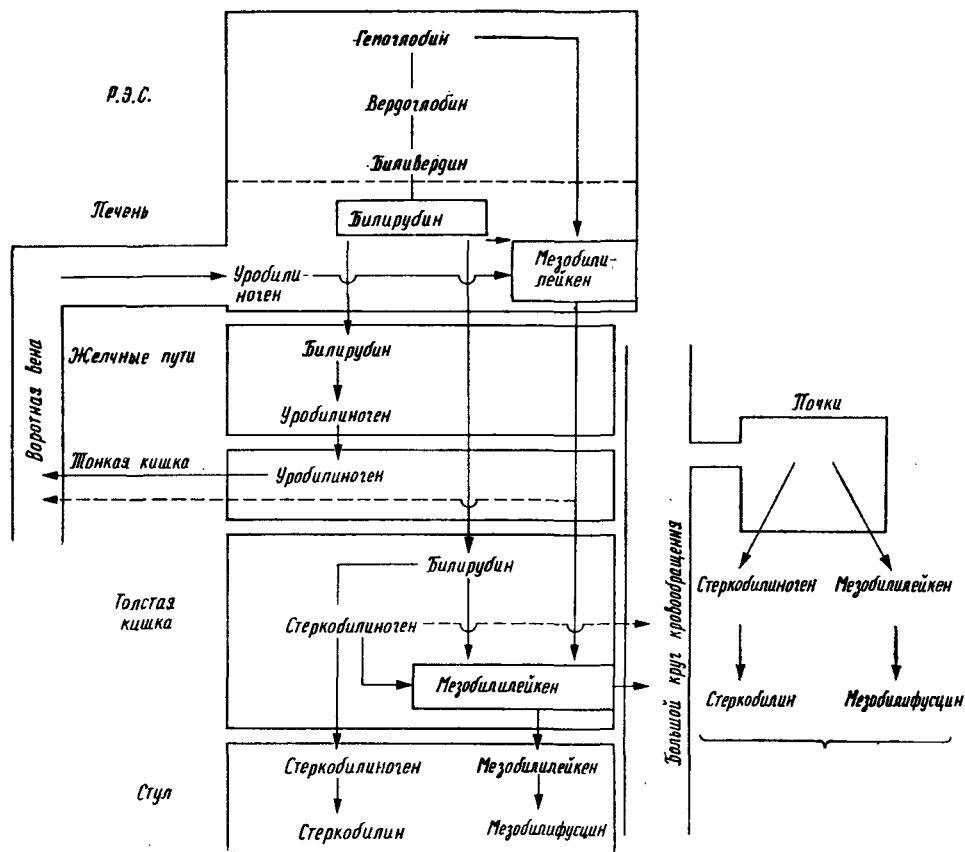
Эритроциты исполняют свою роль в течение определенного времени (как уже указывалось, в течение около 120 дней), затем они разрушаются в селезенке. В синусах последней создается медленный ток крови. Глюкоза плазмы расходуется, и тогда гемолизируются более старые эритроциты с меньшей резистентностью. Лабораторным путем можно исследовать резистентность эритроцитов к различным роду факторам, вызывающих гемолиз. Чаще всего осмотическая стойкость исследуется в растворах поваренной соли с различной концентрацией последней. Реже проверяется резистентность эритроцитов к сапоницу и совсем редко исследуют механическую резистентность. Следует помнить, что измененная резистентность к одному из этих факторов не означает одновременного изменения ее к остальным факторам. Это обстоятельство имеет определенное значение в дифференциальной диагностике гемолитических анемий.

Гемоглобин, который высвобождается в процессе нормального эритроцитоза, не может использоваться новыми эритроцитами и подвергается распаду. Сначала разрушается кольцо порфиринового гема. Затем освобождается железо, которое в виде ферритина скапливается в ретикуло-эндотелиальной системе и вновь израсходуется на строение гема. Из оставшейся части гема путем окисления и редукции создается билирубин. Этот распад не является обратимым процессом, восстанавливающим синтез, и не проходит через отдельные формы порфирина. В процессе распада белковая фракция гемоглобина подвергается денатурации, затем расщеплению. В дальнейшем она подвергается преобразованиям, как и другие белки организма. Соединение, которое создается после отдачи железа и глобина, можно рассматривать как первый желчный пигмент. Это и есть биливердин, который состоит из 4 пироловых колец, соединенных цепью. Из биливердина путем редукции создается билирубин. В печени билирубин связывается с глюкуроновой кислотой и становится растворимым в воде. Это так называемый холебилирубин или конъюгированный билирубин (*conjugated bilirubin*), который дает прямую реакцию ван ден Берга. Билирубин, который не прошел через печеночную клетку — гемобилирубин — дает после прибавки к нему алкоголя непрямую реакцию*. В нормальных условиях количество гемоглобина в плазме не превышает 1 мг%. Печень выделяет в желчь холебилирубин; здесь он подвергается дальнейшим преобразованиям. В крови холебилирубин может появиться только в случае попадания желчи в круг кровообращения, например, при внепеченочной (механической) и печеночной, но никогда при гемолитических желтухах. Незначительная часть печеночного билирубина (10—20%)

* Раньше считалось, что «непрямой билирубин» связан с белком плазмы или с глобином гемоглобина, который выпадает в печени под действием алкоголя. Поэтому печеночный билирубин — «прямой» — считался свободным

редуцируется в желчных путях до уробилиногена (по всей вероятности, благодаря дегидрогеназе). Большая часть билирубина, которая попадает в двенадцатиперстную кишку, также редуцируется в толстой кишке благодаря бактериям, в результате чего создается новое соединение — стеркобилиноген. Оба эти соединения являются бесцветными телами (хромогенами или лейкосоединениями) и дают положительную альдегидную реакцию Ehrlich. Различить их можно при помощи других химических методов, учитывая их различное биологическое преобразование и существенное значение при научных исследованиях. Уробилиноген обратно всасывается в тонком кишеч-

СХЕМА РАСПАДА ГЕМОГЛОБИНА



нике и попадает вновь в печень, где в нормальных условиях подвергается почти полному преобразованию (см. схему распада гемоглобина), а стеркобилиноген в большей своей части выделяется с калом. Под влиянием кислорода воздуха, а также света стеркобилиноген окисляется до стеркобилина, который является цветным соединением (наподобие уробилина, продукта окисления уробилиногена). Часть стеркобилиногена (около 10%) всасывается в толстой кишке, откуда через *plexus haemorrhoidalis*, обходя печень, попадает в круг кровообращения и в мочу. Ясно, что при усиленном распаде эритроцитов (гемолитическая анемия, эритремия) увеличится выведение стеркобилиногена с калом и мочой, а при полном закрытии желчных путей его в этих экскрементах не будет. Истинная уробилиногенурия появляется только

тогда, когда всосавшийся из тонкого кишечника уробилиноген не может быть переработан в поврежденной печени. Поэтому наличие уробилиногена является одним из ранних симптомов недостаточности печеночной паренхимы.

В процессе синтеза стеркобилина и уробилина сохраняется соединение 4 пироловых элементов (порфириновое кольцо разрывается в одном месте). Исследования, проведенные за последнее время, показали, что распад протопорфирина в организме происходит частично через двухпироловые соединения — пропепдиопент, мезобилилейкен и мезобилифусцин. В кале количество мезобилифусцина такое же, как и стеркобилина. Также цвет мочи при желтухе частично зависит от этого соединения, а не только от билирубина. Существенным является то, что двухпироловые соединения могут возникать на любой ступени преобразования билирубина, они могут также синтезироваться непосредственно из протопорфирина (см. схему).

Гемолитическая анемия. В физиологических условиях существует состояние равновесия между распадом и регенерацией эритроцитов. Даже увеличенный распад их не вызовет анемию, если он не превысит функциональной кровообразующей возможности костного мозга. В таком случае возникает ряд симптомов, создающих так называемый компенсаторный гемолитический симптомокомплекс. В костном мозгу отмечается усиленная регенерация эритроцитов, в периферической крови — ретикулоцитов. В плазме увеличивается уровень „непрямого“ билирубина (гемобилирубин), в кале и в моче увеличивается количество стеркобилина. Гемолитический показатель ориентировочно определяет степень распада эритроцитов. Этот показатель высчитывается из суточного количества удаленного с калом стеркобилина (норма 100—250 мг) и всего количества гемоглобина в циркулирующей крови. Лучшим признаком является определение времени существования эритроцитов, определяемого изотопным методом и путем серологической реакции Ashby. При декомпенсированном гемолитическом симптомокомплексе отмечается выраженная анемия.

В зависимости от причин, вызывающих усиленный распад эритроцитов, гемолитические анемии делятся на 3 группы: 1) анемии, когда причина усиленного распада кроется в эритроцитах; 2) токсические и 3) серологические.

К первой группе относятся прежде всего врожденные анемии:

1. а) Микросфероцитарная анемия (первичная органическая, Chauffard-Минковского), при которой отмечается наличие малых шарообразных эритроцитов с пониженной осмотической сопротивляемостью. Гемолитическим изменениям сопутствуют другие признаки конституциональных расстройств (башенный череп, голическое небо). Болезнь протекает с периодами обострений и поражает несколько членов одной и той же семьи. Селезенка увеличена. Удаление селезенки часто дает клиническое улучшение;

б) Серповидно-эритроцитарная анемия — наследственное заболевание, встречается у негров. В эритроцитах появляется патологический гемоглобин S. Существуют также формы дрепаноцитной анемии с гемоглобинами C и D в комбинациях C+S или D+S. У гетерозиготов A+C болезнь в основном протекает бессимптомно, единственным ее признаком является наличие дископодобных эритроцитов вместо серповидных. Клиническая картина болезни не отличается от *thalassemia minor*, хотя основой ее является другой тип гемоглобинопатии.

в) Талассемия (*mediterranean anemia*, дисковидно-эритроцитарная анемия) встречается у итальянцев и греков, а также в Индии, Китае и Курдистане. Это гемоглобинопатия, при которой имеется большое количество (до 90%) гемоглобина F. Она характеризуется наличием дископодобных эритроцитов, эритроцитов в периферической крови, гипохромией эритроцитов

при увеличенном уровне железа в плазме и усиленном осмотическим сопротивлением. У гомозиготов течение болезни тяжелое (*thalassemia major*, болезнь Cooley), у гетерозиготов болезнь может протекать бессимптомно (*thalassemia minor*).

г) Кроме вышеперечисленных врожденных видов с пониженными качественными показателями эритроцитов, анемия может появляться при различных заболеваниях: при цинге, множественной миеломе, болезни Gaucher, некоторых опухолях яичников, является постоянным симптомом злокачественной анемии, которая в связи с изложенным имеет признаки гемолитической анемии.

2. Гемолитическая токсическая анемия появляется в результате гемолизирующего действия различных ядов. Последними могут быть химические средства, мышьяковистый водород, фенол, нитро- и аминопроизводные бензола, ядовитые грибы и змеиный яд, бактериальные токсины. При малярии паразиты непосредственно уничтожают эритроциты. Яды могут одновременно повреждать костный мозг и отсюда понятным становится, почему при отравлении отсутствуют симптомы эритробластической регенерации и анемии.

3. Гемолитические анемии. Основой заболевания являются имеющиеся в крови больных антиэритроцитарные антитела. Проведенные за последние 15 лет исследования показали, что при помощи серологических реакций можно выявить причины отдельных приобретенных видов гемолитических анемий, диагностика которых раньше базировалась только на морфологических данных. Поэтому деление этой группы болезней, в основе которых лежит наличие определенного вида антител, находящихся в сыворотке, следует признать более обоснованным, чем классификации, которые учитывали только морфологические изменения или клинические симптомы. Наиболее ярким примером расстройств, вызванных антиэритроцитарными антителами, является переливание несовместимой крови. В этом случае речь идет о введении групповых изоагглютининов. Подобная же картина наблюдается при *erythroblastosis foetalis*. В результате серологической несовместимости родителей относительно подгруппы Rh, у матери Rh(—) возникает под влиянием плода Rh(+) антигела анти Rh, которые вызывают у плода ряд тяжелых, нередко смертельных изменений, среди которых анемия и желтуха гемолитического типа являются наиболее характерными.

В течение многих болезней (сифилис, вирусные инфекции, ревматизм, коллагенозы, нозообразования, ретикулез, лейкемии) в сыворотке больных могут возникать антитела против собственных эритроцитов. Таким образом, создаются гемолитические анемии которые по их патогенезу относятся к периферическим; антитела, которые вызывают эти анемии, называются аутоантителами. Антиэритроцитарные аутоантитела могут появляться также без каких-либо ясных причин, эти анемии называются эссенциальными (идиопатическими) или первичными.

В реакциях *in vitro* различают аутоантитела, агглютинирующие и лизирующие (гемолизины), а также блокирующие, или неполноценные. Агглютинины связываются непосредственно с антигенами эритроцитов, образуются по лизоценные антитела, вызывающие реакции без участия других факторов (антитела I ряда). Гемолизины для появления реакции требуют наличия дополнительного фактора в виде комплемента (антитела II ряда); таким образом получается двухфазная реакция. В первой фазе происходит связывание на эритроцитах гемолитического амбоцетора, во второй — собственно гемолиз в присутствии комплемента. Неполноценные антитела (III ряда) связываются с эритроцитами, но они не в состоянии вызвать агглютинацию

(даже противодействуют агглютинации — „блокируют эритроциты“ — если к реакции добавить анти-Rh⁺ агглютинины). Если воздействовать на отмытые эритроциты сывороткой кролика, иммунизированного человеческим глобулином (эти антитела происходят из глобулиновой фракции сыворотки), возникает реакция агглютинации. Но она не возникает с отмытыми эритроцитами здорового человека. В этом заключается суть прямой реакции Coombs. При помощи этой реакции можно обнаружить неполноценные антитела, связанные с эритроцитами. При непрямой реакции обнаруживаются находящиеся в сыворотке неполноценные, или свободные антитела, не связанные с эритроцитами.

Среди всех аутоантител имеются такие, которые действуют только при температуре человеческого тела („теплые“) и такие, оптимум действия которых находится вблизи 0° („холодные“). Кроме того, существуют битермические гемолизины, которые подвергаются адсорбции на эритроцитах только при пониженной температуре, а участие комплемента и гемолиз наступает только при температуре тела (реакция Donath-Landsteiner). Естественно, что полноценные аутоантитела, которые функционировали бы при температуре человеческого тела, сделали бы жизнь невозможной.

На основании типа антител, вызывающих серологические гемолитические анемии, последние можно разделить на три группы: а) „холодные“ агглютинины; б) битермические гемолизины; в) неполноценные, „теплые“, аутоантитела*.

А. Холодные агглютинины с низким титром имеются у большинства здоровых людей. При увеличении титра, что чаще всего наблюдается при вирусных пневмониях и других вирусных инфекциях, увеличиваются границы температуры (тепловая амплитуда), при которой действуют эти антитела. Это становится причиной возникновения патологических симптомов в виде гемолитической анемии, мраморности кожи и акроцианоза, которые появляются и усиливаются при охлаждении тела. Болезнь протекает в двух вариантах: 1) острая, преходящая (чаще всего после вирусных инфекций) форма и 2) хроническая (чаще всего эссенциальная) форма. Обе формы относятся к очень редким заболеваниям.

Б. Битермические агглютинины (гемолизины типа Donath-Landsteiner) вызывают хроническую сифилитическую гемоглобинурию в виде приступа при охлаждении тела и схожий с этим тип, быстро проходящий, встречающийся очень редко после других несифилитических заболеваний.

В. Неполноценные, „теплые“, аутоантитела чаще всего являются причиной приобретенных гемолитических анемий, несмотря на то, что они *in vitro* не вызывают отчетливой агглютинации или гемолиза, эритроциты, связанные с ними, живут меньше. В этой группе (раньше она принималась за отдельную нозологическую единицу и называлась анемией Loutit) можно различить следующие формы: 1) острую приобретенную форму — соответствует клинической картине симптомокомплекса Ledereger-Brill; остро протекает с лихорадкой и 2) хроническую первичную приобретенную, которая соответствует анемии, описанной Hayem и Widal и макроцитарным анемиям Davidson и Duke-Yung. Хроническая вторичная приобретенная форма анемии появляется в виде симптома при многих ранее перечисленных заболеваниях.

* Для того, чтобы это деление было более понятным, опущены холодные монотермические гемолизины, сопутствующие холодным агглютинациям и теплые монотермические гемолизины, сопутствующие неполноценным антителам. До сих пор существо и значение тех и других спорно. Интересным является то, что оптимум их действия в зависимости от рН является более отчетливым, чем у других антител. Первые называются кислыми гемолизинами, среди других находятся как кислые, так и щелочные

Гемоглинурия типична для процессов, описанных в пункте Б. Она может иметь место при анемиях, развившихся на фоне холодных агглютининов и являться источником диагностических ошибок.

Уровень гемоглобина в сыворотке в нормальных условиях не должен превышать 5 мг%. Более высокий уровень говорит за внутрисосудистый гемолиз. Почки задерживают гемоглобин. Если в сыворотке показатель уровня гемоглобина будет равен 130 мг%, имеет место гемоглинурия и повреждаются почки. Гемоглинурия может появиться после переливания несовместимой крови, при малярии, в результате всасывания воды при простатэктомии, на фоне химических отравлений (токсические гемолитические анемии), после длительных переходов, при сенсibilизации к бобам (*Vicia fava*), после приступа ночной гемоглинурии (анемия Marchiaf-Micheli).

Анемия может также развиться на фоне сенсibilизации к бобам (фавизм). Этот тип анемии встречается у населения, живущего в районах Средиземного моря. Причиной заболевания являются антитела; они проявляют свое действие по отношению к эритроцитам только после появления у больного признаков сенсibilизации к бобам. Возможно, что в этой реакции играет роль наследственный фактор и наличие в сыворотке специфического антигемоглизуна, который может предупредить болезнь. При ночной приступоподобной гемоглинурии появляется так называемый „кислый“ аутогемоглизуин. Реакция последнего происходит при пониженном рН, или неполноценном строении клеточной оболочки эритроцитов, что в итоге является причиной их распада в условиях пониженного рН. Эритроциты этих больных менее резистентны к осмотическому давлению.

ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ СИСТЕМА

ВИДЫ И РЕГЕНЕРАЦИЯ ЛЕЙКОЦИТОВ

В нормальных условиях количество лейкоцитов в 1 мм³ крови составляет 5—9 тысяч. Это количество подвергается значительным физиологическим колебаниям, которые регулируются нервными и гуморальными факторами. Суточные колебания количества лейкоцитов могут достигать нескольких тысяч. В мазках крови в основном встречаются три группы лейкоцитов: гранулоциты, лимфоциты и моноциты. Происхождение их различное, и исполняют они в организме различные функции. Не пытаясь решить спор о том, происходят ли все морфологические элементы крови из одной магеринской клетки, или из отдельных генеративных клеток, специфических для каждой системы, можно с уверенностью сказать, что во внеутробной жизни основным местом, где происходит регенерация лейкоцитов, является костный мозг, лимфоцитов — селезенка и лимфатические узлы, моноцитов — ретикуло-эндотелиальная система костного мозга и лимфатической ткани.

В пунктатах костного мозга встречаются следующие виды гранулоцитов: миелобласты, промиелоциты, миелоциты, метамиелоциты, палочковидные и многодольчатые. Миелобласты имеют круглое ядро с ядрышком, в их протоплазме нет зернистости. Последняя появляется уже в промиелоцитах и в зависимости от того, как они окрашиваются, можно дифференцировать отдельные формы вплоть до зрелых гранулоцитов. Относительно степени развития можно ориентироваться по строению ядра, которое по мере созревания превращается из круглого в почкообразное, затем палочковидное

и, наконец, в полиморфное, разделенное на 2—5 долей, соединенных между собой узкими мостиками хроматина. Естественно, что по мере созревания ядра и протоплазмы меняется их окраска. Диаметр зрелого гранулоцита равен 10—12 μ

Существуют две формы лимфоцитов: большие (диаметр до 12 μ) и малые (диаметр около 8 μ). Большие лимфоциты считаются более молодыми формами.

Моноциты — это большие клетки (диаметр 10—15 μ) с почкообразным ядром. Так же как и лимфоциты, моноциты относятся к беззернистым лейкоцитам, хотя в протоплазме обоих видов клеток можно видеть мелкие азурофильные зернышки. Молодые формы моноцитов можно найти в пунктатах костного мозга, а иногда в периферической крови, они имеют более резко окрашивающееся круглое ядро.

РОЛЬ ЛЕЙКОЦИТОВ В ЗАЩИТНОЙ СИСТЕМЕ ОРГАНИЗМА

В физиологических условиях в периферической крови в основном имеются только зрелые клетки всех перечисленных видов лейкоцитов. Они находятся в довольно определенных процентных взаимоотношениях. Поскольку в защитной системе организма роль отдельных видов лейкоцитов является различной, постольку сдвиги в этих взаимоотношениях могут отражать характер и течение инфекции.

Гранулоциты проявляют активные амeboподобные движения; они способны передвигаться к инфекционным очагам (хемотаксис) и обладают фагоцитирующими свойствами. В исключительных случаях гранулоциты могут фагоцитировать более крупные частицы, например, остатки ядер других клеток (клетки Л. Е.). При острых инфекциях увеличивается количество гранулоцитов и одновременно увеличивается процент молодых и палочковидных форм. В этих случаях говорят о сдвиге лейкограммы влево. Увеличенное количество гранулоцитов при инфекциях сопровождается часто появлением в протоплазме грубой, так называемой, токсической зернистости, что является одним из дифференциальных признаков с первичной лейкемической гиперплазией этой системы. Появление в большом проценте палочковидных гранулоцитов встречается при врожденной аномалии, которую описал *Pelger*. Общее увеличение количества лейкоцитов или их уменьшение может быть результатом увеличения или уменьшения только одного вида лейкоцитов. В этих случаях лейкограмма недостаточно информирует о существовании самых изменений. Для этой цели подсчитывается абсолютное число отдельных видов лейкоцитов. Гранулоцитопения появляется при брюшном тифе и вирусных заболеваниях, под воздействием многих лекарств (уретан, пирамидон, соединения золота, тиоубацил, хлоромицетин, сульфонамиды, нитрогранулоген), ядов (фенол, арсенобензол, динитрофенол) и ионизирующих облучений. Механизм вредного действия этих биологических, химических и физических факторов совершенно различен. Считается, что некоторые лекарства (сульфонамиды, пирамидон, тиоурацил) действуют аллергически или являются антимитотиками или протоплазматическими ядами, однако все они при длительном применении могут привести к полному исчезновению гранулоцитов (агранулоцитоз). Это явление может быть также связано с атрофией других элементов костного мозга при общей атрофии костного мозга (*pandyelophthisis*).

Эозинофилия появляется при аллергических болезнях, при легочных

инfiltrатах (Löffler), при паразитарных зоонозах пищеварительного тракта. Отчетливая эозинофилия наблюдается при трихинозе.

Регулирующее влияние желез внутренней секреции выражается в том, что после приема АСТН и кортизона снижается количество эозинофилов. Подобно действует адреналин. АСТН и гормоны коры надпочечников вызывают умеренное увеличение гранулоцитов и уменьшение количества лимфоцитов. При недостаточности коры надпочечников (болезнь Addison) отмечается гипертрофия лимфатической ткани. На лейкоцитарную систему (возможно, через гормоны) влияет также селезенка. Количество базофильных клеток колеблется в минимальной степени, и поэтому их значение до сих пор остается малоизвестным. Известно только, что эти клетки принимают участие в образовании гепарина.

Лимфоциты участвуют в защитных процессах организма, создавая глобулин в плазме, в которой находятся иммунтела благодаря громадному количеству лимфоцитов, которые ежедневно распадаются и регенерируются в лимфатической ткани. Кроме того, в лимфоцитах имеется дезаминаза, которая разлагает бактериальные токсины. Лимфоцитоз появляется при выздоровлении после острых инфекционных заболеваний и во время хронических специфических инфекций, таких как туберкулез и сифилис. При лимфогрануломатозе наблюдается почти всегда лимфопения. У детей до 12-го года жизни лимфоцитоз является нормальным явлением.

Моноциты отличаются тем, что они в состоянии фагоцитировать более крупные частицы или даже целые клетки, например, эритроциты. Они принимают также участие в образовании грануляций. Абсолютное увеличение числа моноцитов отмечается при хронических тяжелых заболеваниях (туберкулез, малярия, сифилис, затяжной эндокардит, бруцеллез). При инфекционном мононуклеозе наряду с лейкоцитозом появляются одноядерные клетки, схожие с моноцитами; они происходят из лимфобластической системы. В периферической крови встречаются еще иногда плазматические клетки, происходящие из ретикуло-эндотелиальной системы. Физиологическая роль этих клеток заключается в продукции γ -глобулина. Они появляются на периферии при раздражении ретикуло-эндотелиальной системы. При лейкомиическо-новообразовательной гиперплазии этих клеток, т.е. при множественной миеломе, наблюдается гипопротейемия, вызванная увеличением уровня γ -глобулина. При этом синдроме отмечаются также изменения в костях, которые на рентгенограмме представляются в виде круглых, хорошо отграниченных дефектов. Эти дефекты могут быть причиной патологических переломов.

ЛЕЙКЕМИИ

Первичная необратимая гиперплазия клеток лейкоцитарной системы, имеющая все признаки новообразования, называется лейкемией. Происходящие морфологические изменения можно характеризовать как гипер-, ана-, и метаплазию системы, т.е. как общую гиперплазию одного рода кровяных клеток, появление и гиперплазию молодых патологически измененных форм, появление лейкоцитов в тех органах, в которых в нормальных условиях они не находятся. Эти изменения могут происходить с любым видом лейкоцитов. В зависимости от этого различают лейкемии костно-мозговые, лимфатические и ретикулярные. При острых лейкемиях преобладают самые молодые формы генетических клеток данного вида белых кровяных телес, при хронических лейкемиях — более зрелые формы.

ТРОМБОЦИТАРНАЯ СИСТЕМА

МОРФОЛОГИЯ И ФИЗИОЛОГИЯ ТРОМБОЦИТОВ

Третьей группой морфологических элементов крови, кроме лейкоцитов и эритроцитов, являются тромбоциты. Величина их 2—5 μ . Под микроскопом они выглядят как мелкие, отличающиеся между собой величиной и формой образования, внутри которых можно увидеть множественные азурофильные зернышки.

Количество тромбоцитов в 1 мл крови колеблется в очень широких пределах в зависимости от метода подсчета. Согласно наиболее часто применяемому методу Fopio в 1 мл крови имеется 130—350 тысяч тромбоцитов. Они возникают при распаде самых больших мегакариоцитов (диаметр которых равен 60 μ). Биологическая роль тромбоцитов заключается в том, что они участвуют в процессе свертывания крови и самопроизвольной остановки кровотечения, а также в явлениях сопротивляемости организма. Последние функции тромбоциты выполняют путем иммобилизации бактерий в фибриновой сети и прилипания последних к поверхности клеток, что в свою очередь облегчает концентрацию лейкоцитов (лейкергия Fleck) и фагоцитоз бактерий. Связывание бактерий на поверхности тромбоцитов, а затем слипание последних и их распад происходит на основе иммунологических явлений.

ПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТРОМБОЦИТОВ

Среди болезней тромбоцитарной системы выделяются такие, которые отличаются уменьшенным количеством тромбоцитов и такие, при которых в тромбоцитах отмечаются морфологические качественные изменения и функциональные нарушения при сохранившемся количестве их (тромбоцитопатии).

Тромбоцитопения. Сущность эссенциальной тромбопении (болезнь Werlhof) сводится к тому, что мегакариоциты становятся неспособными образовывать тромбоциты, причем количество мегакариоцитов в костном мозгу даже увеличено. Одновременно может увеличиться тромбоцит элитическая функция селезенки. В патогенезе играет определенную роль функция яичников. Геморрагический диатез появляется в результате уменьшения количества тромбоцитов и функционального нарушения капиллярных сосудов. Симптоматическая тромбопения может сопутствовать другим заболеваниям кроветворной системы или может появляться в результате токсического повреждения костного мозга. Такое повреждение может оказаться или избирательным, затрагивая в определенной степени только какой-либо морфологический элемент костного мозга, или общим, как это бывает при апластической анемии. Кроме симптоматической тромбопении (костно-мозгового происхождения), встречается тромбопения селезеночного происхождения. При нарушении функции селезенки (гиперспленизм) наблюдается усиленная задержка разветвления мегакариоцитов.

Тромбоцитопатия. Известны несколько клинических форм, среди которых выделяются заболевания наследственного происхождения. Наследственная тромбопастения типа Glanzmann отличается анизоцитозом и отсутствием концентрации тромбоцитов. При этом время кровотечения удлинняется и нарушается ретракция сгустка. Тромбоцитопатия Glanzmann отличается от врожденной тромбоцитопатии типа Willebrand-Jürgens в том отношении, что

при последней морфологические изменения тромбоцитов менее выражены. ретракция же сгустка нормальная. Hegglin описал тромбопатию, при которой изменения в системе тромбоцитов сопровождаются аномалией гранулоцитов, в протоплазме которых находят базофильные включения.

ГЕМОСТАЗ И СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ

КРОВОТЕЧЕНИЕ НА ПОЧВЕ ТРАВМЫ И ЗАЩИТНЫЕ МЕХАНИЗМЫ

При разрыве кровеносных сосудов начинает действовать ряд факторов, которые предохраняют организм от профузного кровотечения. Непосредственно после травмы происходит спазм травмированных прекапиллярных кровеносных сосудов и сосудов, находящихся вблизи раны, что при небольших ранениях является основным фактором самопроизвольной остановки кровотечения. На месте ранения быстро концентрируются тромбоциты. Они прилипают к эндотелию. Раньше этой механической „закупорке“ отверстия мелких сосудов придавалось основное значение в остановке кровотечения. В настоящее время в начальной фазе гемостаза большее значение придается освобождению из тромбоцитов серотонину, который удерживает сосуды в спазматическом состоянии. Серотонин (5-гидрокситриптамин) образуется в аргирофильных клетках кишечных желез. Он играет роль гормона — переносчика стимулов в центральную нервную систему. Кроме того, он резко сокращает гладкую мускулатуру. Тромбоциты содержат много серотонина; по всей вероятности, они распространяют его по тканям.

Описанный механизм является недостаточным для остановки кровотечения из больших сосудов. В этих случаях основную роль играет явление свертываемости крови. Наличие в жидком состоянии крови в кровеносных сосудах и свертывание ее вне последних зависит от взаимодействия ряда условий и прежде всего от освобождающих и противодействующих свертыванию факторов. В кровеносных сосудах имеется состояние динамического равновесия, которое может нарушаться под влиянием патологических процессов в обоих направлениях — увеличения и уменьшения свертываемости. Свертывание крови, находящейся вне сосудов, является только особым примером нарушения этого равновесия.

СВЕРТЫВАЕМОСТЬ КРОВИ

Сущность свертывания крови заключается в переходе фибриногена в фибрин. В петлях фибринозной сетки задерживаются морфологические элементы крови. Фибрин образуется путем полимеризации частиц фибриногена. В этом процессе в роли ферментов принимают участие другие белки плазмы. Следует подчеркнуть, что этот процесс является очень сложным благодаря множеству взаимно- и противодействующих факторов. Схематически процесс свертывания крови представлен на рис. 229. Следует иметь в виду, что эта схема является упрощенной, и в ней не отмечено действие ингибиторов.

Процесс свертывания можно поделить на несколько периодов (фаз):

I фаза — образование активной плазматической и тканевой тромбопластыны. Реакция начинается с момента соприкосновения крови с жесткой поверхностью и тканевым тромбопластином или с освобожденным из распавшихся

тромбоцитов тромбопластическим фактором. Для активизации тканевого тромбопластина требуется наличие нескольких факторов. Тканевой тромбопластин является первым элементом в процессе свертывания крови при травме. В дальнейшем процесс свертывания переходит уже к плазматическому тромбопластину. Внутрисосудистое свертывание крови зависит только от плазматического тромбопластина. Во всем процессе свертывания больше всего времени уходит на создание активного плазматического тромбопластина, и поэтому первая фаза является самой длительной и от нее прежде всего зависит время свертывания крови.

II фаза — переход протромбина в тромбин; процесс происходит под влиянием активного тромбопластина и при участии акцелерина (фактор V/VI) конвертина (фактор VII) и ионов кальция.

III фаза — переход фибриногена в фибрин. Основным ферментом этой реакции является тромбин. Другие факторы — пластиночный 2 и ионы Ca — имеют вспомогательное значение, ускоряют полимеризацию фибриногена.

IV фаза — ретракция сгустка и образование сыворотки начинается спустя 10—15 минут и продолжается от нескольких до 24 часов. Это явление заключается в сморщивании нитей фибрина и зависит от наличия клеток крови и прежде всего тромбоцитов. В равной мере этот процесс зависит от плазматических факторов, среди которых самым важным является ретрактозим, а также тромбин и кофакторы, активизирующие ретрактозим. Наконец, следует подчеркнуть, что физико-химические свойства среды, с которой соприкасается кровяной сгусток, имеют существенное значение для процесса свертываемости крови.

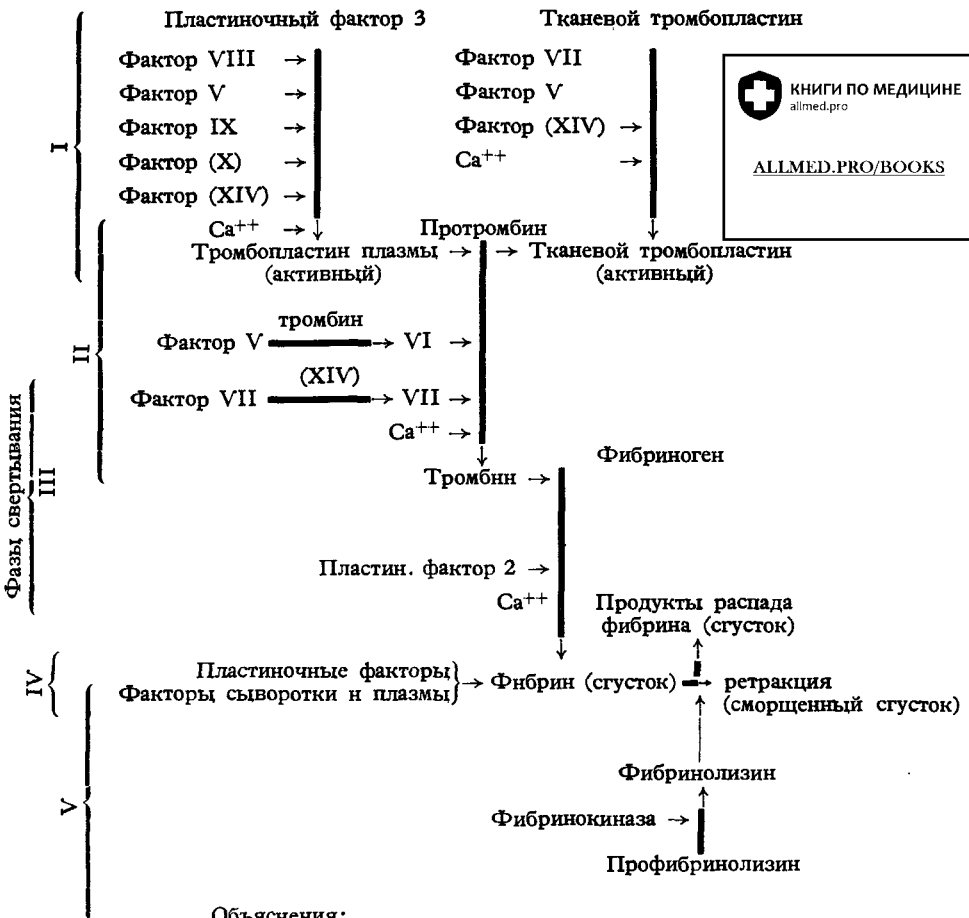
V фаза — фибринолиз, начинается во время ретракции сгустка и продолжается 18—30 дней. Это процесс протеолитического распада не только фибрина, но и всего сгустка, который происходит под влиянием фермента фибринолизина. Последний синтезируется под влиянием киназ крови из неактивного профибринолиза, тканей и микроорганизмов. Фибринолизин может возникать самопроизвольно в результате изменений температуры. Процесс фибринолиза может задерживаться ингибиторами (антифибринолизин и антифибринокиназа). Он не менее сложен, чем преобразование протромбина. Классическая схема Morawitz предусматривала, что в I фазе происходит переход протромбина в тромбин и поэтому отдельные авторы называют период создания активного тромбопластина — вступительной фазой.

Во всем процессе свертывания почти всем активаторам противодействуют ингибиторы, что является основным условием сохранения „равновесия крови“. Наиболее сильным физиологическим ингибитором первой и третьей фазы является гепарич-анти тромбин (анти тромбин II), задерживающий активность протромбина. Антитромбин III является также нормальным ингредиентом крови и ингибитором тромбина. Действует независимо от гепарича, но с некоторой задержкой. Ниже приводится перечень других тормозящих факторов. Для того, чтобы лучше понять физиологию свертывания крови и возможности патологических расстройств этого процесса, приводится перечень наиболее часто встречаемых синонимов отдельных факторов свертывания (также наиболее важные ингибиторы), их происхождение, а также отсутствие или избыток которых могут вызвать заболевание (рис. 229).

Стимулирующие и ускоряющие процесс свертывания крови факторы делятся на плазматические, тканевые и тромбоцитные.

Плазматические и тканевые факторы:

Фактор I — фибриноген, это белок плазмы с фиброзным строением принадлежит к глобулиновой фракции, синтезируется в печени, нормальное содержание в плазме 340 мг%. Врожденная антифибриногенемия встречается



Объяснения:
 Обмен фактора —→
 Активизирующие или
 ускоряющие действия →

Рис. 229. Схема свертывания крови

очень редко, гипофибриногенемия наблюдается при повреждениях печени, при акушерских осложнениях, после легочных операций, вмешательствах на поджелудочной и предстательной железах (в результате излишка фибринолизина). Геморрагический диатез возникает в результате значительного недостатка фибриногена. В течение диатеза кровь плохо или совсем не свертывается.

Фактор II — протромбин (тромбоген, тромбозин), относится к α_2 -глобулинам, является гликопротеидом, находится в плазме в количестве около 20 мг%, синтезируется в печени при наличии витамина К. Гипопротромбинемия появляется при недостатке витамина К (нарушение процесса всасывания жиров) и повреждении паренхимы печени; вызывает удлинение времени свертывания.

Фактор III — тканевой тромбопластин (тканевая тромбокиназа, тромбозим) является липоидобелковым комплексом; находится почти во всех тканях и прежде всего в мозгу, легких, селезенке и щитовидной железе; входящие в состав этого комплекса липоиды принадлежат к кефалинам. Тромбопластин

плазмы синтезируется из тромбокинетического фактора тромбоцитов при участии нескольких других факторов плазмы. При описании последующих факторов будут приведены особенности и последствия недостатка тромбопластина.

Фактор IV — кальций, нормальный уровень в плазме 9—11 мг%. До сих пор не сообщалось о случаях геморрагического диатеза, вызванного недостатком кальция.

Фактор V/VI — проакцелерин-акцелерин (*Ac-globulina labile factor*) является псевдоглобулином, находится в нормальной плазме; синтезируется в печени; отсутствие этого фактора вызывает удлинение протромбинового времени; добавление нормальной, но лишенной протромбина плазмы к плазме исследуемого, нормализует это время. При врожденном отсутствии фактора V создается парагемофилия. Это очень редко встречаемый геморрагический диатез, описанный Owgen.

Фактор VII — проконвертин-конвертин (*prothrombin converting factor — PCF, stable factor, аутопротромбин I, serum prothrombin conversion accelerator SPCA*) относится к фракции β_2 -глобулина, находится в плазме; синтезируется, по всей вероятности, при участии витамина K в печени. Недостаток фактора VII вызывает удлинение протромбинового времени; описаны немногие случаи врожденного изолированного недостатка этого фактора; в этих случаях отмечаются неязвелье кровотечения из слизистой носа и других слизистых оболочек; недостаток фактора VII может возникать также при заболеваниях печени, при недостатке витамина K и у недоношенных детей.

Фактор VIII — противогеморрагический глобулин A (*ANG, plasma, thromboplastin factor — PTF, тромбопластиноген плазмы*) — является ингредиентом плазмы, необходимым для образования плазматического тромбопластина, по всей вероятности, синтезируется в печени. При отсутствии фактора VII создается истинная гемофилия (гемофилия A); для хирурга это заболевание имеет значение не только в связи с травматическим и операционным крово течением, но также и потому, что в этих случаях можно ошибочно диагностировать острое заболевание брюшной полости (аппендицит) тогда как на самом деле имеется кровоизлияние в большую поясничную мышцу. Можно также в таких случаях неправильно оценить те изменения в суставах которые происходят при самопроизвольных кровоизлияниях в них.

Фактор IX — противогеморрагический глобулин B (*Christmas factor — CF, plasma thromboplastin component — PTC, аутопротромбин II*) — находится в плазме во фракции β_2 -глобулин, он более резистентен к влиянию среды и поэтому при гемофилии B переливание не совсем свежей крови в противоположность истинной гемофилии может оказаться эффективным. С клинической точки зрения обе эти гемофилии не отличаются между собой; то же касается недостатка других факторов, участвующих при возникновении плазматического тромбопластина.

За последнее время различные авторы обнаружили еще 6 факторов плазмы. Они связаны с первой фазой свертывания, когда возникает плазматический тромбопластин. Эти факторы чаще всего называются по фамилии авторов, которые их обнаружили, или называются таким термином или такой цифрой, которые предложил автор. Это удобно в тех случаях, когда тот или другой фактор оказывается недостаточно изученным, а в дальнейших исследованиях описание его может дублироваться. Поэтому цифровые обозначения берутся в скобки. О том, что эти факторы существуют, свидетельствуют случаи заболеваний или расстройства процесса свертывания *in vitro*, вызванные отсутствием неизвестного до сих пор фактора. Отсутствие фактора Koller (X) является причиной гемофилии C.

Фактор РТА — plasma thromboplastic antecedent (XI) находится в плазме; отсутствие этого фактора появляется иногда у мужчин иногда у женщин. Тромбопластический фактор D, PTF — D (XII) должен быть катализатором при образовании тромбокиназы плазмы. Фактор Hageman — HF (XIII) вызывает процесс свертывания в виде того фактора плазмы — на которого воздействует связь с внешней средой (фактор связи, фактор стекла); отсутствие фактора Hageman не дает клинических симптомов, влияет только на процесс свертывания *in vitro*.

Stuart-Prower Factor (XIV) имеется в α -глобулиновой фракции; этот фактор увеличивает количество синтезированного тромбопластина плазмы и активизирует фактор VII; наблюдается геморрагический диатез на фоне врожденного отсутствия этого фактора.

Фактор PPA — Plas-Phasen-Aktiwator (XV) как будто путем активизации фактора IX влияет на скорость образования в плазме тромбопластина. До сих пор спорным является вопрос, не являются ли факторы (X), (XI) и (XIV) идентичными.

Тромбоцитные факторы

Тромбоциты во многих случаях принимают участие в процессе гемостаза и свертывания. Это обстоятельство не приводилось в схеме для того, чтобы последняя была более наглядной. До настоящего времени выделено 11 факторов этого рода, которые проявляются или как внутренние ферменты тромбоцитов (эндоэнзимы), или принадлежат к ферментам, адсорбированным на поверхностном слое плазмы. Среди этих ферментов наиболее известными являются те, у которых 1) действие схоже с акцелерином плазмы (фактор VI), 2) которые являются эндогенным ферментом со свойствами глобулина, активизируются в присутствии тромбина, ускоряя переход фибриногена в фибрин, 3) являются тромбоцитным липопротеидом, схожим с химической точки зрения с тканевым тромбопластином, и являются кофактором плазматического фактора VIII (AHG), с которым при участии ранее описанных факторов создает активный плазматический тромбопластин, 4) является ингибитором гепарина; серотонин является также фактором, относящимся к этой группе.

Факторы, тормозящие процесс свертывания крови. Антитромбин I — это фибрин, который, как видно из самого названия его, является фактором, тормозящим процесс свертывания. Задержка этого процесса происходит в результате адсорбции тромбина. Антитромбин II состоит из гепарина и альбумина; является плазматическим кофактором первого. Уже раньше указывалось, что значение антитромбина II такое же, как антитромбина III. Антитромбин III является белковым компонентом плазмы, химический состав которого еще недостаточно изучен. Имеются три другие антитромбина и ряд ингибиторов плазматической и тканевой, среди которых выделяются факторы белкового и липоидного происхождения. Описаны также факторы, тормозящие возникновение или действие конвертина (ингибитор фактора VII).

Дикумарол и его производные, которые в настоящее время широко применяются во врачебной практике и при профилактике тромбов, следует рассматривать как экзогенные факторы. Дикумарол является антагонистом витамина K и в связи с этим тормозит образование в печени протромбина, фактора VII и (X), стало быть, влияние его проявляется прежде всего во второй фазе свертывания.

Факторы фибринолиза

Профибринолизин (плазминоген) является белком (глобулином), находится в крови и в тканях. Это неактивная форма фермента, которая разлагает фибрин. Под влиянием активатора фибринокиназы профермент переходит в актив-

ный фибринолизин (плазмин). Фермент схож с протеиназой и разлагает также другие белки на фрагменты с меньшими молекулярными частицами (полипептиды). Также как и большинство протеолитических ферментов, имеет свой ингибитор — антифибринолизин

РОЛЬ СЕЛЕЗЕНКИ В ПАТОФИЗИОЛОГИИ КРОВИ

О кроветворной функции селезенки было сообщено в предыдущих разделах. В нормальных условиях селезенка, кроме продукции лимфоцитов, которые играют ведущую роль в защитном механизме организма, выполняет еще следующие функции:

1) является „фильтром“ крови. В ретикуло-эндотелиальной системе селезенки задерживается значительная часть чуждых для организма взвесей, а также микробы;

2) поглощает также частицы распавшихся клеток собственного организма, главным образом, морфологических элементов крови;

3) более старые и структурно неполноценные эритроциты являются менее резистентными и распадаются в синусах селезенки;

4) регулирует, по всей вероятности, гормональным путем гемопоэз. Предполагаемый гормон тормозит регенерацию и прежде всего созревание клеток костного мозга. О том, что этот гормон существует, свидетельствует тот факт, что после удаления селезенки увеличивается число всех клеток, которые происходят из костного мозга;

5) охраняет костный мозг, что было проверено при повреждениях ее во время облучения.

ГИПЕРСПЛЕНИЗМ

Патологические изменения в селезенке, связанные с увеличением ее размеров, приводят чаще к нарушению функции (дисфункция), чем к гиперфункции. Тем не менее для определения этих расстройств принято наименование гиперспленизма. Эти расстройства проявляются в виде избирательного уменьшения одного или двух, или даже всех видов клеток. Механизм этого синдрома до сих пор полностью не выяснен. Имеются данные, которые говорят за чрезмерный фагоцитоз кровяных клеток, но имеются также доводы, указывающие на торможение кровообразующей функции костного мозга и образование в патологически измененной селезенке аутоантител которые иммунологически повреждают клетки крови. Уменьшение количества клеток крови на периферии отражается в костном мозгу не только в смысле нарастания явлений клеточной гиперплазии, но в более или менее выраженной задержке процесса их созревания. В зависимости от характера первичных патологических изменений, которые оказались причиной спленомегалии, различается первичный и вторичный гиперспленизмы.

Первичный гиперспленизм определяется как функциональные расстройства селезенки, которые приводят к уменьшению одного или больше видов клеток костно-мозгового происхождения; гистологическое исследование селезенки не выявляет изменений, характерных для определенных нозологических единиц; селезенка может быть даже увеличена. Примером первичного гиперспленизма является эссенциальная тромбопения, первичная селезеночная гранулоцитопения и первичная селезеночная панцитопения. Последнее заболевание может в некоторых случаях протекать в виде гемолитического

синдрома (увеличенный уровень билирубина и гемолитического показателя). Эти случаи можно отнести к гемолитическим серологическим анемиям, в особенности тогда, когда имеется положительная реакция Coombs.

Вторичный гиперспленизм дает такие же гематологические симптомы, с той лишь разницей, что причина увеличения и извращения функциональной деятельности селезенки уже известна (малярия, гипертензия в воротной вене, болезнь Gaucher, лимфогрануломатоз, новообразования селезенки, лейкемии).

СПЛЕНЭКТОМИЯ

Спленэктомия является избирательным методом лечения при первичном гиперспленизме, его можно применять при некоторых заболеваниях, относящихся к вторичному гиперспленизму, если доминируют симптомы извращения функции селезенки, а основной процесс и состояние больного не являются противопоказаниями для производства этой операции. Иногда хорошие результаты получаются при удалении селезенки в течение гемолитической анемии (эритроцитарного происхождения). Хотя хирургическое вмешательство не является в этих случаях причинной терапией (например, не влияет на микросфероцитоз при первичной анемии), однако оно удлиняет путем удаления вредного действия селезенки период жизни эритроцитов. Исходя из вышеперечисленных показаний, целью спленэктомии является выравнивание существующих гематологических изменений. У лиц с нормальной картиной крови, которым произведена спленэктомия по поводу других заболеваний (например, по поводу ее разрыва), появляются симптомы исчезновения функции этого органа в виде увеличения числа тромбоцитов до 1 миллиона в 1 мм^3 , лейкоцитоза, достигающего цифр около 20000, появляются эритроциты, содержащие остаточные ядра (тельца Howell-Jolly), базофильные пунктации и зернышки железа (сидероциты), увеличивается осмотическая резистентность эритроцитов. Эти симптомы появляются у больных в течение ряда месяцев и даже лет.

Литература

1. Aleksandrowicz J.: Hematologia kliniczna. PZWL, 1955. — 2. Baranowski T.: Związki podręcznik chemii fizjologicznej PZWL, 1959. — 3. Best C. H., Taylor N. B.: Fizjologiczne podstawy postępowania lekarskiego. PZWL, 1959. — 4. Bykow K. M., Władymirow G. E., Dielow W. J., Konradi G. P., Slonim A. D.: Podręcznik fizjologii PZWL, 1957. — 5. Gaertner H.: Krzepnięcie krwi. — Kraków, 1960. — 6. Grollman A.: Clinical Physiology. Mc Graw-Hill Comp., New York, 1957. — 7. Hardy J. D.: Pathophysiology in surgery. The Williams Wilkins Comp., Baltimore, 1958. — 8. Hegglin R.: Differentialdiagnose innerer Krankheiten. — G. Thieme, Stuttgart, 1957. — 9. Hoff F.: Klinische Physiologie und Pathologie. G. Thieme, Stuttgart 1957. — 10. Hoppe-Seyler, Thierfelder: Handbuch der Physiologisch- und Pathologisch-Chemischen Analyse. T. IV, Ч. II. — Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1960.
11. Horst A.: Fizjologia patologiczna. PZWL, 1959. — 12. Koppel J. L., Olwin J. H.: Bleeding problems in the surgical patient. — The Surg. Clinics of North Amer., 38, 3, 1958. — 13. Marciniak R.: Zmiany układu kostnego w schorzeniach krwi. — Postępy Hig. i Med. Dośw., 9, 375, 1955. — 14. Miescher P., Vorlaender K. O.: Immunopathologie in Klinik und Forschung. G. Thieme, Stuttgart, 1957. — 15. Milgrom F.: Immunologia niedokrwistości hemolitycznych. — Postępy Hig. i Med. Dośw., 9, 281, 1955. — 16. Niewiarowski S.: Krzepnięcie krwi. — PZWL, 1954. — 17. Olwin J. F., Koppel J. L.: Problems and pitfalls in anticoagulant therapy. The Surg. Clinics of North Amer., 38, 11, 1958. — 18. Schohen R., Südhof H.: Biochemische Befunde in der Differentialdiagnose innerer Krankheiten. G. Thieme, Stuttgart, 1960. — 19. Schubothe H.: Serologie und klinische Bedeutung der Autohämatingkörper. S. Karger, Basel, 1958. — 20. Szabuniewicz B.: Zarys fizjologii człowieka. Tow. Nauk. Gdańsk, 1957.
21. Tempka T.: Choroby układu krwiotwórczego. — PZWL, 1955. — 22. Walawski J.: Fizjologia patologiczna. PZWL., 1953. — 23. Zimmerman L. M., Levine R.: Physiology Principles of Surgery. W. B. Saunders Comp., Philadelphia, 1957.

Дополнительная советская литература

Алексеев Г. А.: К патогенезу и дифференциальной диагностике гемолитической болезни в связи с показаниями к спленэктомии. *Клин. Мед.* 1948, 8, 69. — *Алексеев Г. А.*: Анемия. Москва 1953. — *Алексеев Г. А.*: Лейкозы. Москва 1950. — *Аринкин М. Н.*: О некоторых актуальных вопросах современной гематологии. *Советская Медицина* 1948, 7, 10.

Багдасаров А. А.: Современное состояние и пути развития наиболее актуальных проблем гематологии. *Пробл. Гематол. и Перел. Крови*, 1956, 1, 5. — *Бала Й. М.*: К вопросу о так называемом агранулоцитозе (алекии) миелобластической реакцин. *Терапев. Арх.* 1953, 5, 48.

Дашталянц Д. А.: К вопросу о взаимоотношении между агранулоцитозом и апластической анемией. *Клин. Мед.* 1953, 2, 45. — *Доссе Ж.*: Иммуногематология. Москва 1959.

Кассирский И. А., Алексеев Г. А.: Клиническая гематология. Москва 1962. — *Курдиашов Б. А.*: Проблемы свертывания крови и тромбообразования. Москва 1960. — *Курдыбайло Ф. В.*: Лимфогрануломатоз. Ленинград 1961.

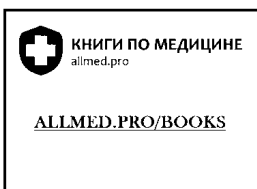
Маркосян А. А.: Нервная регуляция свертывания крови. Москва, 1960. — *Мочабели М. С.*: Вопросы клинической коагулогии. Тбилиси 1962.

Парнес В. А.: Иммунология лейкоза. Москва 1960.

Черинговский В. Н., Ярошевский А. Я.: Вопросы нервной регуляции системы крови. Москва 1953.

Шерман С. И.: Лейкозы (Опыт работы гематологической клиники Ленинградского Института Переливания Крови в области изучения и лечения лейкозов) Ленинград 1961.

Яновский Д. Н.: Руководство по клинической гематологии. Киев 1962.



Содержание

Предисловие — <i>Jan Oszacki</i>	VII
1	
Очерк учения о строении организма, расстройствах обмена веществ и их значении при хирургических заболеваниях — <i>Jan Oszacki</i>	1
Строение организма	1
Электролиты организма и расстройства водно-электролитного обмена	11
Расстройства кислотно-щелочного равновесия	24
Лечение расстройств водно-электролитного обмена	29
Литература	34
2	
Белки и ферменты в хирургии — <i>Włodzimierz Ostrowski</i>	36
Методы исследования белков	39
Характеристика белков плазмы	45
Применение белков плазмы в хирургии	52
Белки кожи и кожного эпителия	53
Белки мышц	55
Ферменты в хирургии	56
Литература	58
3	
Влияние травмы на организм — <i>Jan Oszacki</i>	60
Расстройства обмена веществ после травмы	62
Железы внутренней секреции	63
Обмен веществ при посттравматических состояниях	66
Шоковый синдром	81
Абсолютная олиговолемия. Кровотечение и последующий шок	82
Шок, вызванный потерей плазмы, а также потерей воды и электролитов	91
Относительная олиговолемия	93
Септический шок	93
Необратимый шок	94
Лечение абсолютной олиговолемии	94
Литература	100
4	
Патофизиология воспаления. — <i>Witold Rudowski</i>	105
Общие патофизиологические последствия воспаления	119
Литература	121

5		
	Регенеративные и репаративные процессы. — <i>Witold Rudowski</i>	123
	Литература.	135
6		
	Серология крови — <i>Jan Kobiela</i>	136
	Групповые системы крови	138
	Система АВ0	139
	Подгруппы А ₁ и А ₂	140
	Группа 0/Н	141
	Выделение групповых субстанций АВ0	142
	Система MNS s	143
	Система Р	144
	Система Jау	145
	Система Rh.	145
	Другие системы	151
	Групповые антитела крови.	154
	Нормальные антитела	154
	Иммунные антитела	156
	Определение групп и признаков крови	156
	Определение групп и признаков крови при помощи сывороток, содержащих полные антитела	157
	Определение групп и признаков крови при помощи сывороток, содержащих неполные (блокирующие) антитела	158
	Биохимия групповых субстанций крови	160
	Связь между группами крови и некоторыми заболеваниями.	161
	Групповые системы белков сыворотки	162
	Некоторые проблемы, связанные с переливанием крови	165
	Литература.	167
7		
	Антибиотики в хирургии — <i>Andrzej Zasowski</i>	173
	Микроорганизмы, вызывающие хирургическую инфекцию	173
	Грибковая инфекция	176
	Принципы действия антибиотиков	177
	Диапазон действия антибиотиков	178
	Показания к применению антибиотиков при хирургической инфекции	178
	Побочное действие антибиотиков	183
	Нарастание антибиотикоустойчивости микроорганизмов	185
	Литература.	186
8		
	Основы современной онкологии — <i>Hanna Kolodziejska</i>	187
	Развитие экспериментальных исследований	187
	Очерк патологии новообразований	192
	Заболеемость и смертность	199
	Основы диагностики	202
	Клиническое исследование	203
	Микроскопическое исследование	207
	Злокачественность	209
	Лучевая чувствительность	211
	Оценка степени клинической запущенности опухоли	213
	Принципы лечения	214
	Хирургическое лечение	215

Лучевое лечение	216
Гормональное лечение	219
Химиотерапия	224
Результаты лечения	226
Литература	228
9	
Патофизиология кишечной непроходимости — <i>Jan Oszacki</i>	234
Классификация	234
Механическая непроходимость	235
Обтурационная непроходимость	236
Странгуляционная непроходимость	241
Паралитическая непроходимость	245
Литература	250
10	
Патофизиология желудочной секреции и язвенной болезни желудка и двенадцати- перстной кишки — <i>Jan Oszacki</i>	254
Моторика желудка	254
Секреция желудка	255
Патогенез язвенной болезни	266
Осложнения язвенной болезни	272
Хирургическое лечение язвенной болезни	280
Пострезекционные синдромы	283
Литература	285
11	
Патоморфология заболеваний желудка — <i>Anna Urban</i>	288
Морфологические сведения	288
Слизистая оболочка	290
Подслизистая ткань	301
Мышечная оболочка	302
Серозная оболочка	302
Заболевания желудка	302
Гастриты	302
Острый гастрит	303
Хронический гастрит	305
Атрофический гастрит	306
Гипертрофический гастрит	311
Сифилитический гастрит	311
Картина слизистой оболочки желудка при язве двенадцатиперстной кишки	312
Картина слизистой оболочки желудка при язве желудка	312
Картина слизистой оболочки желудка при раке желудка	312
Язва желудка	313
Рак в язве	320
Лимфатическая ткань желудка и ее гиперплазия	323
Литература	324
12	
Патофизиология печени — <i>Jan Nielubowicz</i>	326
Анатомия и гистология печени	327
Патологическая анатомия печени	336
Повреждение паренхимы печени	338

Портальная гипертензия	342
Асцит	345
Печеночная кома	346
Основные функции печени	347
Регуляция метаболизма	348
Синтез белков	357
Выработка желчи	361
Желтухи	367
Функциональные пробы	375
Белковые пробы	376
Углеводные пробы	380
Исследование ферментов	381
Дезинтоксикационные пробы	383
Нарушения свертываемости крови	384
Литература	386
13	
Патофизиология желчного пузыря и внепеченочных желчных путей — <i>Jan Nielubowicz</i>	388
Анатомия желчного пузыря и внепеченочных желчных путей	388
Функция желчного пузыря	394
Холецистит	400
Желчно-каменная болезнь и камни желчных путей	401
Литература	404
14	
Патофизиология поджелудочной железы — <i>Jan Nielubowicz</i>	405
Секреторная функция поджелудочной железы	405
Острый некроз поджелудочной железы	410
Хронический панкреатит	416
Камни поджелудочной железы	417
Кисты поджелудочной железы	417
Опухоли поджелудочной железы	417
Функциональные пробы	418
Литература	420
15	
Патофизиология врожденных и приобретенных пороков сердца — <i>Jan Nowicki</i>	422
ОБЩАЯ ЧАСТЬ	424
Диагностические проблемы	424
Физикальные симптомы	424
Рентгеновское исследование	427
Электрокардиографическое исследование	430
Фонокардиографическое исследование	431
Зондирование сердца	432
Ангиокардиографическое исследование	438
СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ	441
Врожденные пороки сердца	441
Врожденные пороки сердца без синюхи	447
Просачивание крови слева направо	447
Сохранившийся боталлов проток	447
Дефект в межжелудочковой перегородке	449

Дефект в межпредсердной перегородке	452
Некоторые редкие пороки	454
Врожденные пороки сердца без неправильных соединений легочного и периферического кровообращения	455
Стеноз перешейка аорты	455
Изолированный стеноз легочной артерии	457
Врожденный стеноз аорты	459
Врожденные пороки сердца с синухой	461
Уменьшение легочного тока крови с низким давлением в легочной артерии	461
Тетрада Фалло	461
Стеноз легочной артерии с проходимым овальным отверстием	463
Сращение правого венозного устья	465
Уменьшение легочного тока крови с высоким давлением в легочной артерии	466
Синдром Eisenmenger	466
Увеличение легочного тока крови	468
Перемещение больших сосудов	468
Сохранившийся общий артериальный ствол	470
Полный неправильный венозный отток крови из легких в правое сердце	471
Приобретенные пороки сердца	472
Стеноз левого венозного устья	472
Недостаточность двустворчатого клапана	477
Стеноз полулунных клапанов аорты.	479
Недостаточность полулунных клапанов аорты	481
Литература	482

16

Патофизиология периферической кровеносной системы — <i>Jan Nielubowicz</i>	483
Анатомия периферических сосудов	483
Кровообращение в периферических сосудах	487
Физические законы, регулирующие движение жидкостей в закрытых сосудах	490
Нарушения кровообращения в артериях	500
Законы, управляющие сосудодвигательной функцией	509
Хирургическое лечение нарушений кровообращения в артериях	513
Хирургические вмешательства на симпатической системе	513
Удаление симпатических ганглиев	514
Околоартериальная симпатэктомия	518
Капиллярное кровообращение	519
Венозное кровообращение	521
Варикозные расширения вен голени	525
Тромбофлебиты (венозные)	526
Литература	528

17

Патофизиология системы дыхания — <i>Jan Nowicki</i>	530
Вентиляция легких	530
Газообмен	536
Регуляция дыхания	541
Кислородная недостаточность	542
Расстройства вентиляции, связанные с травмами грудной клетки.	543
Открытый пневмоторакс	543
Закрытые травмы грудной клетки	547

Расстройства функции дыхательной системы при нетравматических заболеваниях легких и плевры	548
Литература	550

18

Патофизиология щитовидной железы — <i>Witold Rudowski</i>	551
Основы гормональной деятельности щитовидной железы	551
Механизм действия и роль гормона щитовидной железы	554
Болезни щитовидной железы	558
Функциональная гипертрофия и гиперплазия	558
Новообразования	565
Воспалительные изменения	567
Гипофункция щитовидной железы	569
Литература	571

19

Патофизиология паращитовидных желез — <i>Witold Rudowski</i>	573
Анатомо-физиологические сведения	573
Гипофункция эссенциальная или послеоперационная	577
Гиперфункция	580
Литература	586

20

Патофизиология надпочечников — <i>Witold Rudowski</i>	587
Анатомо-физиологические сведения	587
Кора надпочечников	589
Гипофункция коры надпочечников	594
Острая недостаточность (надпочечный криз)	595
Хроническая первичная недостаточность болезнь Addison	596
Гиперфункция коры надпочечников	597
Синдром Cushing	598
Надпочечно-половой синдром	600
Эстрогенный синдром (гинекомастия)	602
Первичный альдостеронизм (синдром Conn)	603
Мозговой слой надпочечников	604
Хромафинная опухоль (Pheochromocytoma)	606
Терапевтическое применение гормонов коры надпочечников	608
Литература	609

21

Патофизиология крови и кроветворной системы — <i>Leon Cholewa</i>	611
Основные сведения о физиологии и составе циркулирующей крови	611
Эритроцитарная система	613
Морфология и физиология зрелых эритроцитов	613
Гемоглобин	613
Регенерация эритроцитов	620
Эритроцитоз	624
Лейкоцитарная система	629
Виды и регенерация лейкоцитов	629
Роль лейкоцитов в защитной системе организма	630
Лейкемии	631
Тромбоцитарная система	632
Морфология и физиология тромбоцитов	632

Патологические изменения тромбоцитов	632
Гемостаз и свертываемость крови	633
Кровотечение на почве травмы и защитные механизмы	633
Свертываемость крови	633
Роль селезенки в патофизиологии крови	638
Гиперспленизм	638
Спленэктомия	659
Литература	639