

Выводы

1. Использование методики определения ЭКС и ВП позволяет быстро, достаточно точно и безопасно для больных оценить степень вегетативной дисфункции и служит надежным критерием эффективности проводимой терапии.

2. Методика коррекции вегетативной дисфункции в дополнение к традиционному общепринятому комплексу интенсивной терапии гестозов, позволила в более короткие сроки скорректировать нарушения ВНС и привести вегетативный гомеостаз в состояние компенсации, что и определило более быстрый выход из критических состояний большинства исследованных больных.

Библиографический список

1. Айламазян Э.К., Палинка Г.К., Полякова Л.А. Клинико-неврологические и энцефалографические аспекты позднего токсикоза беременных // Акушерство и гинекология. - 1991. - №6. - С. 17-20.
2. Баевский Р.М., Кириллов О.И., Клецкин С.З. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. - М., - 1984. - 221 с.
3. Вебер В.Р., Гаевский Ю.Г. О регуляции сердечного ритма в покое и при ортостазе // Физиология человека. - 1982. - Т.8. - №2. - С. 258-261.
4. Жемайтис Д. Математические методы анализа сердечного ритма. - М., 1986. - 227 с.
5. Заводская И.С., Морева Е.В. Фармакологический анализ механизмов стресса и его последствий. - М., 1981. - 212 с.
6. Логунов В.П. Импеданс кожи -- объективный критерий функционального состояния вегетативных отделов нервной системы // Вестник дерматологии. - 1979. - №2. - С. 22-25.
7. Матлина Э.Ш., Киселева З.М., Софиева И.Э. Метод определения адреналина, норадреналина, дофамина и Дофа в одной порции мочи // Методы клинической биохимии гормонов и медиаторов. - М: изд-во 1 МОЛМИ, 1974. - Ч. 2. - С. 27.
8. Нестерова Л.А., Манухин Б.Н. Закономерности ингибирования адренергической реакции катехоламинами // Физиологический журнал СССР. - 1983. - Т 69. - №8. - С. 1031-1036.
9. Селье Г. Стресс без дистресса / Пер. с англ. - М.: Прогресс. 1982. - 123 с.

МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИМЕНЕНИЯ МОДЕЛИ ГОРМОНАЛЬНО-АДАПТАЦИОННО-МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ДИСБАЛАНСА У БОЛЬНЫХ, СТРАДАЮЩИХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕИНФЕКЦИОННЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ И ГЕСТОЗОМ

А.П. Григоренко, С.В. Сахаров

В настоящее время в промышленно развитых странах всего лишь четыре болезни – атеросклероз и его осложнения, рак, гипертоническая болезнь и сахарный диабет тучных – являются в среднем и пожилом возрасте причинами смерти каждых 75 человек из 100. Заставляют задуматься и статистические исследования, показывающие на примере таких стран, как Швеция и США, что современные лечебные средства не влияют на показатель смертности от хронических неинфекционных заболеваний и гестоза [1, 2]. Таким образом, является актуальным формирование новой концепции стратегии профилактики и лечения, которая позволила бы предупредить сам риск развития соматических заболеваний и гестоза, патогенетически грамотно построить принципы терапии уже возникших болезней. Такой задаче вполне отвечает, разработанная авторами медицинская модель гормонально-адаптивно-метаболического дисбаланса организма.

К настоящему времени накоплены определенные научные данные в различных областях медицинских знаний, которые и явились источником и базой для создания модели гормонально-адаптационно-метаболического дисбаланса организма, формирующего хронические болезни и гестоз. Это онтогенетическая модель медицины В.М. Дильмана [3], понятие о гипозергозе, впервые сформулированное С.Н. Ефуни, В.А. Шпектором [4], теория стресса Г. Селье [10], термодинамическая концепция профилактики хронических неинфекционных болезней Г.Л. Апанасенко [1].

В соответствии с онтогенетической моделью В.М. Дильмана, по мере завершения роста и развития организма, факторы роста и развития (соматотропный гормон, плацентарный лактоген) не исчезают, а продолжают действовать с завидным постоянством, формируя со временем тормозные механизмы частичного ограничения транспорта глюкозы на уровне клеточных мембран [5]. Однако, по определению С.Н. Ефуни, В.А. Шпектора [4] это состояние следует квалифицировать как субстратный гипозергоз, реализующий три основные патогенетические направления формирования хронических неинфекционных болезней и гестоза.

1. Известно, что цикл трикарбоновых кислот, гликолиз, глюконеогенез во всех живых системах находятся в сопряженном состоянии [7]. Энергетическая система клетки определяется соотношением нуклеотидов аденозиндифосфата-аденозин-трифосфата-аденозинмоно-фосфата (ADP-ATP-AMP). Стоит произойти малейшему сбою синтеза АТФ, а следовательно его снижению в клетке, тут же происходит смещение равновесия энергетической системы клетки в сторону нарастания АДФ, что ведет к резкой активации ключевого фермента гликолиза-фосфофруктокиназы. Это позволяет поддерживать достаточный энергетический потенциал клеток, но только за счет системы гликолиза. Поставщиком энергетических субстратов для гликолиза является глюконеогенез. Побочным эффектом гликолиза является накопление лактата-лактацидоз. В дальнейшем по мере снижения использования ацетильного производного кофермента А (CoA) в цикле Кребса происходит его накопление, которое приводит к синтезу β -окси- β -метилглутарил-коэнзима-А (OMG-CoA) из трех молекул CoA. OMG-CoA восстанавливается до мевалоновой кислоты, которая является предшественницей холестерина. Со стадии образования OMG-CoA реакция может пойти либо в сторону синтеза холестерина, либо в сторону образования кетоновых тел. Возникает кетоацидоз, то есть, активируется β -окисление жирных кислот в печени и в организме начинает преобладать жировой путь энергетики.

Глюконеогенез предполагает также распад белка. Распадается при этом также и белок иммунной системы, как наиболее мобильный, вызывая изменения иммуногенеза [3]. Тормозные механизмы частичного ограничения усвоения глюкозы стимулируют ги-пергликемию и гиперинсулинемию, что активирует синтез холестерина, триглицеридов, липопротеидов в печени. Активация β -окисления жирных кислот и усиление синтеза холестерина из мевалоновой кислоты, а также прямое мобилизирующее действие соматотропного гормона на липолиз ведут к накоплению липидов в клетках иммунной системы, что ведет к угнетению клеточного иммунитета и активации гуморального. Накопление липидов на тромбоцитах ведет к активации тромбоксана и истощению простаглицлина [3].

2. Основываясь на концепции Г. Селье [10] о стрессе, в организме в ответ на всякое изменение условий, требующее повышения его работоспособности, возникает серия стереотипных приспособительных реакций, направленных на обеспечение защиты организма. Совокупность этих защитных реакций получила наименование общего адаптационного синдрома или кратко – стресса, а факторы, его вызывающие, были обозначены как стрессоры. Патологические процессы, возникающие из-за действия стрессоров, Г. Селье обозначил как болезни адаптации. Известно, что одним из наиболее мощных стрессоров является гипоксия. Но поскольку в нормальном функционировании цикла трикарбоновых кислот имеют значение три равнозначных фактора: 1) наличие CoA; 2) ферментных систем; 3) наличие O₂; то снижение или отсутствие одного из этих факторов ведет к нарушению синтеза АТФ, а следовательно к стрессу.

Следовательно, недостаток метаболических субстратов (метаболический или субстратный гипозэргоз) либо ферментов (ферментативный гипозэргоз) в такой же степени, как и гипоксия, может быть отнесен к стрессорам с той лишь разницей, что первые два фактора действуют чаще всего в отсроченном режиме, то есть хронически, либо подостро, а гипоксия чаще всего – остро.

Таким образом, исходя из положения о том, что гипозэргоз – это мощный эндогенный стрессор, он естественно должен активировать неспецифическую «адаптивную» систему мозга и организма, приводя к возникновению болезней адаптации в рамках формирования общего адаптационного синдрома. Эту схему можно себе представить следующим образом. Мощный эндогенный стрессор – субстратный или ферментативный гипозэргоз активирует релизинг гормоны гипоталамуса, которые, в свою очередь, активируют гормоны гипофиза (АКТГ), а последние, в свою очередь, инициируют выброс гормонов стресса (кортизол, катехоламины). Собственно говоря, организм больного гипозэргозом живет в состоянии постоянного хронического стресса. Это со временем ведет к возникновению патологического состояния, напоминающего «Кушингоид» – ожирению лица и верхней половины туловища, нарушению водно-электролитного обмена, появлению отеков, спазму периферических сосудов и повышению артериального давления, вторичной ишемии почек с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

3. Следуя концепции С.Н. Ефуни [4] о гипозэргозе, как о состоянии при котором имеет место не снижение, а наоборот – повышение напряжения O_2 в клетке, то есть гипероксии, необходимо рассмотреть этот комплекс механизмов патогенеза гипозэргоза.

Гипероксия клетки, инициирующая процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), возникает в результате избыточного содержания O_2 в клетке из-за сниженной его утилизации. Образование активных форм O_2 , являющихся более сильными окислителями, чем молекулярный кислород, является одним из важнейших условий протекания процессов ПОЛ [8, 9]. Образование активных форм O_2 является следствием неполного -- одноэлектронного ($O\cdot$), двухэлектронного (H_2O_2) или трехэлектронного ($\cdot OH$) восстановления O_2 вместо полного – четырехэлектронного его восстановления, приводящего к образованию воды. Процесс полного восстановления O_2 до H_2O более энергезависим, чем процессы неполного восстановления, поэтому становится понятным, что образование активных форм O_2 возникает именно при дефиците энергетических субстратов и – в конечном счете – АТФ. Гипероксия не только инициирует процессы ПОЛ, но изменяет структуру ДНК, повреждает коллаген, гиалуроновую кислоту, истощает антиоксидантную систему, инициирует активацию синтеза арахидоновой кислоты с образованием простагландинов, лейкотриенов [4, 8, 9].

Таковы основные направления патогенетических механизмов формирования хронических неинфекционных заболеваний и гестоза. Однако по мере формирования хронических болезней можно найти как общие черты, характерные для всей этой группы болезней, так и специфические черты патогенеза, характеризующие конкретное заболевание. Например, для артериосклероза характерным, преобладающим механизмом патогенеза, является гипероксия клетки с образованием активных форм O_2 , которые инициируют процессы ПОЛ на клеточных мембранах. Именно первичное повреждение интимы артериальных сосудов, мембран клеток лежит в основе артериосклероза, а уже потом начинается процесс отложения атеросклеротических бляшек в поврежденную интиму сосудов, связанную с нарушением липидного обмена, возникновением иммунных липидных комплексов, обусловленных гликолизом, глюконеогенезом.

Патогенез диабета тучных более сложен. Хронический или подострый гипозэргоз ведет к гипергликемии и гиперинсулинемии, что со временем формирует резистентность к инсулиновым рецепторам. Это рано или поздно приводит к истощению β -клеток поджелудочной железы. Являясь мощным стрессором, гипозэргоз приводит к активации адаптивной системы с повышенным синтезом контринсулярных гормонов, стимуляции

гликолиза, глюконеогенеза. Начинает преобладать жировой путь энергетики (β -окисление жирных кислот). Нарастает лактацидоз, кетоацидоз. Прогрессирует артериосклероз. Гипероксия клетки по известным механизмам ведет к возникновению микро- и макроангиопатий. Гликолиз и глюконеогенез инициируют иммунные нарушения.

Гипертоническая болезнь имеет более простые механизмы патогенеза. Гипоэргоз, будучи мощным эндогенным стрессором, активирует адаптивную систему, приводя к хроническому выбросу гормонов стресса, которые и определяют периферические сосудистые эффекты, стимулируют синтез прессорных белковых факторов сосудистой стенкой (нейропептид-У, эндотелины 1, 2, 3). Определенное значение имеют и психоэмоциональные факторы (стрессоры).

В основе механизмов возникновения ишемической болезни сердца также лежит гипоэргоз, инициирующий мембраноповреждающее действие продуктами и активаторами ПОЛ [8, 9] и опосредующийся следующими механизмами:

1. При чрезмерной активации ПОЛ, обусловленной гипероксией клетки, когда перекисной окислительной деградации подвергнется значительная часть мембранных фосфолипидов, липидная фаза мембраны становится более ригидной. Это ограничивает конформационную подвижность полипептидной цепи, вследствие чего снижается функциональная активность ферментов, рецепторов и каналобразующих белков, встроенных в мембраны. Этому способствует образование межлипидных, межбелковых и липидбелковых поперечных сшивок за счет взаимодействия со вторичными продуктами ПОЛ и, в частности, с малоновым диальдегидом. Подобный ход событий, сопровождающийся, например, подавлением активности Са-АТФазы саркоплазматического ретикулума, приводит к нарушению удаления Ca^{2+} из саркоплазмы и реализации повреждающего действия избытка этого катиона на кардиомиоциты [8];

2. Увеличение внутриклеточной концентрации Ca^{2+} способствует и усилению проникновения этого катиона в клетку из внеклеточной среды. Это связано с тем, что при ПОЛ в гидрофобном «хвосте» жирной кислоты появляется гидрофильная перекисная группа. Если в каждом из монослоев мембраны комплексы таких окисленных фосфолипидов оказываются расположенными друг против друга, то в мембране образуются каналы повышенной проницаемости (кластеры), проходимые, в частности, для Ca^{2+} . Чрезмерное увеличение количества таких кластеров может стать основой фрагментации и разрушения мембран сарколеммы и саркоплазматического ретикулума;

3. Появление в гидрофобной области липидного бислоя мембран гидрофильных перекисных групп как бы «разрыхляет» эту область и делает присутствующие в ней белковые компоненты более доступными для протеолитических ферментов. Это также способствует разрушению биомембран;

4. Прямое окисление сульфгидрильных групп в активных центрах ферментов, в том числе и ферментов, локализованных в мембранах, ведет к активации этих ферментов и увеличению проницаемости мембран;

5. Разрушение веществ, обладающих антиоксидантной активностью (витаминов, стероидов, убихинона).

Из сказанного следует один важный вывод: вследствие несбалансированной активации ПОЛ, индуцированной свободными радикалами кислорода, возникает повреждение плазматических мембран, а также мембран внутриклеточных органелл – митохондрий, саркоплазматического ретикулума и лизосом. Это приводит к угнетению окислительного фосфорилирования, ингибированию транспорта Ca^{2+} и высвобождению лизосомных аутолитических ферментов, глубоким расстройствам функции и, в конечном итоге, к гибели клетки.

Гестоз также может быть отнесен к гипоэргозу. Чтобы уяснить сущность гестоза необходимо понять, что из себя представляет нормальная беременность. По определению американских врачей беременность это 40-недельная болезнь беременного организма.

По определению В.М. Дильмана – это нормопатология [3]. И это действительно так. Рост и развитие плода обеспечивается генетически запрограммированным механизмом роста и развития в результате реализации закона отклонения гомеостаза в организме матери. Факторами, реализующими эту программу, являются тропные гормоны (плацентарный лактоген), которые осуществляют тормозные механизмы частичного ограничения транспорта глюкозы через клеточные мембраны, что позволяет плоду без особого ущерба для матери иметь постоянный, надежный источник энергии. Однако, это и есть гипозэргоз. Следовательно, нормальная беременность не может считаться нормой в физиологическом понимании. Ее следует трактовать как нормопатологию, а гестоз – как степень этой нормопатологии.

Механизмы патогенеза гестоза мало чем отличаются от хронических неинфекционных болезней человека с единственной разницей, что эта болезнь развивается в более короткие сроки и, следовательно, ее следует считать как подострую форму гипозэргоза. Основой гестоза является избыточная (на начальном этапе) секреция плацентарного лактогена, которая приводит к формированию тормозных механизмов частичного ограничения транспорта глюкозы через клеточные мембраны и возникновению гипозэргоза. Являясь мощным эндогенным стрессором, гипозэргоз активирует адаптивную систему (гипоталамус, гипофиз, кора надпочечников) с выбросом гормонов стресса (АКТГ, СТГ, кортизол, глюкокортикоиды, катехоламины). Формируется состояние напоминающее «Кушингоид» с наличием нарушений водно-электролитного обмена, появлению отеков, спазму периферических сосудов и повышению АД, вторичной ишемии почек с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Гипозэргоз активирует гликолиз и глюконеогенез с накоплением недоокисленных продуктов обмена, возникновением лактацидоза, а в тяжелых случаях – кетоацидоза. Далее гипозэргоз ведет к гипероксии клетки с образованием активных форм O_2 , инициирующих процессы ПОЛ. Это вызывает повреждение клеточных и сосудистых мембран, клинически проявляясь острой церебральной недостаточностью, нефротическим и гепатопатическим синдромом, поражением легких (респираторный дистресс-синдром), поражением сердечно-сосудистой системы по уже описанным механизмам.

Теперь можно сформулировать основные положения модели гормонально-адаптационно-метаболического дисбаланса организма, в основе которой лежит хроническая энергетическая недостаточность клеток:

1. Подавляющее большинство внутренних неинфекционных болезней человека и гестоз возникают в процессе онтогенеза и имеет во многом сходные механизмы патогенеза.
2. В основе возникновения хронической энергетической недостаточности клеток, именуемой гипозэргозом, лежат конформационные изменения клеточных мембран.
3. Основными этиологическими факторами, формирующими патологические изменения клеточных мембран, являются факторы роста и развития (соматотропный гормон, плацентарный лактоген), в результате хронического действия которых развиваются тормозные механизмы частичного ограничения транспорта глюкозы через клеточные мембраны, формирующие гипозэргоз.
4. Конформационные изменения клеточных и сосудистых мембран, инициирующие нарушение транспорта аминокислот, глюкозы приводят к комплексу компенсаторно-приспособительных реакций клетки и организма, направленных на улучшение ее энергетики, следовательно на восстановление гомеостаза.
5. Побочным продуктом компенсаторно-приспособительных механизмов клетки и организма, направленных на восстановление ее гомеостаза, т.е., средством реализации, является гормонально-метаболический дисбаланс клетки и организма, ведущий к накоплению недоокисленных продуктов обмена.
6. В результате формирующегося гормонально-метаболического дисбаланса клетки и организма закономерно изменяется энергетический режим клетки, постепенно переходя с энергетически выгодного аэробного окисления метаболических субстратов на менее выгодный

– анаэробный путь окисления глюкозы, что ведет к накоплению продуктов нарушенного метаболизма, формированию болезней.

7. Гипоэргоз, в сущности, является ни чем иным, как болезнями клеточных мембран, которые могут быть вызваны не только внутренними факторами роста и развития, но и внешними (лучевая нагрузка, химическая и механическая травма, инфекты и т.д.).

Методы и принципы лечения гипоэргозов вытекают из описанных патогенетических механизмов их развития и включают следующие мероприятия.

1) Снижение энергозатрат на усвоение пищи и воды; 2) восстановление целостности клеточных и сосудистых мембран; 3) антигипоксанта и антиоксидантная терапия; 4) дезагрегантная и сосудистая терапия; 5) регуляторная терапия (мультирезонансная, биорезонансная терапия, гомеопатия, рефлексотерапия); 6) детоксикационная терапия (энтеросорбция, плазмаферез); 7) симптоматическая терапия.

Таким образом, разработанная модель гормонально-адаптационно-метаболического дисбаланса организма позволит с новых позиций патогенетически грамотно и высокоэффективно осуществлять принципы лечения хронических неинфекционных болезней и гестоза.

Библиографический список

1. *Апанасенко Г.Л.* Термодинамическая концепция профилактики хронических неинфекционных заболеваний // Терапевт. архив. - 1990. - Т. 62 - № 12. - С. 56-59.
2. *Апанасенко Г.Л.* Эволюция биоэнергетики и здоровье человека. - СПб: Петрополис, 1992 - 122 с
3. *Дильман В.М.* Четыре модели медицины - Л.: Медицина, 1987. - С. 286.
4. *Ефуни С.Н., Шпектор В.А.* Гипоксические состояния и их классификация // Анестезиология и реаниматология. - 1981. - №2. - С. 3-12.
5. *Кеда Ю.М.* Влияние соматотропина на углеводный обмен и взаимодействие соматотропина с инсулином // Проблемы эндокринологии - 1985. - №6. - Т. 31. - С. 75-80.
6. *Колб В.Г., Камышников В.С.* Справочник по клинической химии. - Минск: Беларусь, 1982. - 196 с.
7. *Ленинджер А.* Биохимия / Пер. с англ. - М.: Мир, 1976. - 956 с.
8. Гипербарическая оксигенация и сердечно-сосудистая система. - М. Наука, 1987. - 325 с.
9. *Рябов Г.А., Писечник И.Н., Азизов Ю.М.* Активированные формы О и их роль при некоторых патологических состояниях // Анестезиология и реаниматология. - 1991. - № 3 - С.63-69.
10. *Селье Г.* Стресс без дистресса / Пер. с англ. - М.: Прогресс, 1982. - 123 с.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПАРАТОНЗИЛЛИТА

А.А. Дедиков, Т.В. Павлова

Воспалительные процессы глотки занимают в ЛОР-патологии особую роль, при этом первое место занимает инфекционное поражение необходимых миндалин – острый и хронический тонзиллит. В развитии этих заболеваний важное значение определяет состояние местной и общей реактивности организма и длительное воздействие содержимого лакуны (крипты) на паренхиму миндалин. На фоне ослабления защитных сил организма, возникают патологические реакции системного иммунитета, осуществляемые гуморальными и клеточными факторами, влияющие на весь организм в целом.

В настоящее время, в связи с ухудшением условий жизни, питания населения, удорожания лекарственных препаратов, нарушения работы системы диспансерного наблюдения и лечения больных с острыми и хроническими ангинами, участились случаи