**Патофизиология микроциркуляции**

 Все кровеносные сосуды, за исключением капилляров, имеют стенки, состоящие из трех слоев, или оболочек, называемых *tunicae*. *Внешняя туника*, или *туника адвентиция, - это* наружная оболочка сосуда. Этот слой состоит из фиброзной и соединительной тканей, которые поддерживают сосуд. *Tunica media,* или средний слой, в основном состоит из гладких мышц, которые сокращаются, чтобы регулировать и контролировать диаметр сосуда. *Интима (tunica intima),* или внутренний слой, имеет эластичный слой, который соединяет медию и тонкий слой эндотелиальных клеток, которые прилегают к крови. Эндотелиальный слой обеспечивает гладкую и скользкую внутреннюю поверхность сосуда. Эта гладкая внутренняя поверхность, пока она остается целой, препятствует прилипанию тромбоцитов и свертыванию крови. Слои различных типов кровеносных сосудов зависят от их функции. Стенки артериол, которые контролируют кровяное давление, состоят из большого количества гладких мышц. Вены - тонкостенные, растяжимые сосуды. Капилляры - предназначенные для обмена газами, питательными веществами и метаболитами.

**Гладкая мышца сосудов.** Гладкая мускулатура сокращается медленно и расходует лишь 1/10-1/300 энергии скелетной мускулатуры. Эти характеристики важны для таких структур, как кровеносные сосуды, которые должны поддерживать свой тонус изо дня в день. По сравнению со скелетной и сердечной мышцей, гладкая мышца имеет менее развитый саркоплазматический ретикулум для хранения внутриклеточного кальция, и в ней очень мало быстрых натриевых каналов. Поэтому деполяризация гладкой мышцы в основном зависит от внеклеточного кальция, который поступает через кальциевые каналы в мышечной мембране. Контроль тонуса гладкой мускулатуры сосудов со стороны симпатической нервной системы происходит путем активируемого рецепторами открытия и закрытия кальциевых каналов. В целом, α-адренергические рецепторы являются возбуждающими, поскольку они заставляют каналы открываться и вызывают вазоконстрикцию; а β-адренергические рецепторы являются ингибирующими, поскольку они заставляют каналы закрываться и вызывают вазодилатацию. Препараты, блокирующие кальциевые каналы, вызывают вазодилатацию, блокируя поступление кальция через кальциевые каналы. Сокращение и расслабление гладких мышц также происходит в ответ на местные тканевые факторы, такие как недостаток кислорода, повышенная концентрация ионов водорода и избыток углекислого газа. Оксид азота (NO), ранее известный как *эндотелиальный релаксирующий фактор,* действует на местном уровне, вызывая расслабление гладких мышц и регулируя кровоток.

**АРТЕРИАЛЬНАЯ СИСТЕМА.** Артериальная система состоит из крупных и средних артерий и артериол. Артерии - это толстостенные сосуды с большим количеством эластичных волокон. Эластичность этих сосудов позволяет им растягиваться во время систолы сердца, когда сердце сокращается и кровь поступает в кровоток, и сокращаться во время диастолы, когда сердце расслабляется. Артериолы, состоящие преимущественно из гладкой мускулатуры, служат *сосудами сопротивления* для системы кровообращения. Они выступают в роли регулирующих клапанов, через которые кровь выбрасывается при движении в капилляры. Изменения активности симпатических волокон, иннервирующих эти сосуды, заставляют их сужаться или расслабляться, что необходимо для поддержания артериального давления. В зависимости от размера и структурных особенностей артерии делятся на три типа: (1) *крупные* или *эластичные артерии*, включающие аорту, ее крупные ветви (в частности, подключичную, общую сонную и подвздошную артерии) и легочные артерии; (2) *средние* или *мышечные артерии*, включающие другие ветви аорты (напр, коронарные и почечные артерии); и (3) *мелкие артерии* (менее 2 мм в диаметре) и артериолы (от 20 до 100 мкм в диаметре).

**ВЕНОЗНАЯ СИСТЕМА.** Вены и венулы - это тонкостенные, растяжимые сосуды. Венулы собирают кровь из капилляров, а вены транспортируют ее обратно к сердцу. Вены способны увеличиваться и накапливать большие объемы крови, которые при необходимости могут быть использованы для кровообращения. Несмотря на то что вены имеют тонкую стенку, они имеют мышечный слой. Это позволяет им сжиматься или расширяться, чтобы вместить различное количество крови. Вены иннервируются симпатической нервной системой. Когда кровь уходит из кровообращения, вены сужаются, чтобы сохранить внутрисосудистый объем. Венозная система - это *система низкого давления*, и когда человек находится в вертикальном положении, кровоток в венозной системе должен противостоять действию силы тяжести. Клапаны в венах конечностей препятствуют ретроградному току, и с помощью скелетных мышц, которые окружают и периодически сжимают вены, кровь движется вперед к сердцу. Давление в них колеблется от примерно 10 мм рт. ст. в конце венул до примерно 0 мм рт. ст. у входа нижней полой вены в сердце. В брюшных и грудных венах нет клапанов, и кровоток в них в значительной степени зависит от давления в брюшной и грудной полостях соответственно.

**КАПИЛЛЯРЫ.** Капилляры - это микроскопические сосуды толщиной в одну клетку, которые соединяют артериальный и венозный сегменты кровообращения. В организме каждого человека насчитывается около 10 миллиардов капилляров с общей площадью поверхности от 500 до 700 м2 . Стенка капилляра состоит из одного слоя эндотелиальных клеток, окруженных базальной мембраной. Внутриклеточные перемычки соединяют эндотелиальные клетки капилляров; они называются *капиллярными порами.* Липидорастворимые вещества диффундируют непосредственно через клеточную мембрану капилляра. Вода и водорастворимые вещества выходят и входят в капилляр через капиллярные поры. Размер капиллярных пор зависит от функции капилляров. В головном мозге эндотелиальные клетки соединены плотными спайками, которые образуют *гематоэнцефалический барьер*. Это не позволяет веществам, которые могут изменить возбудимость нервной системы, покинуть капилляр. В органах, перерабатывающих содержимое крови, например в печени, капилляры имеют крупные поры, чтобы вещества могли легко проходить через стенку капилляра. В почках гломерулярные капилляры имеют небольшие отверстия, называемые *фенестрами,* которые проходят прямо через середину эндотелиальных клеток. Фенестрированные стенки капилляров обеспечивают фильтрационную функцию гломерул.

**МЕСТНЫЙ КОНТРОЛЬ КРОВОТОКА**

Тканевой кровоток регулируется поминутно в зависимости от потребностей тканей и в долгосрочной перспективе за счет развития коллатерального кровообращения. Нейрогенные механизмы регулируют сердечный выброс и артериальное давление, необходимые для поддержания этих местных механизмов.

* **Краткосрочная ауторегуляция**

Местный контроль кровотока во многом зависит от потребностей тканей в питании. Например, кровоток в таких органах, как сердце, мозг и почки, остается относительно постоянным, хотя артериальное давление может меняться в диапазоне от 60 до 180 мм рт. ст. Способность тканей регулировать свой собственный кровоток в широком диапазоне давлений называется *ауторегуляцией.* Ауторегуляция кровотока опосредована изменениями тонуса кровеносных сосудов, вызванными изменениями потока крови в сосуде или местными тканевыми факторами, такими как недостаток кислорода или накопление тканевых метаболитов (*например, калия, молочной кислоты* или *аденозина*, который является продуктом распада АТФ). Местный контроль особенно важен для таких тканей, как скелетные мышцы, потребность в кровотоке которых зависит от уровня активности. Увеличение местного кровотока называется *гиперемией.* Способность тканей увеличивать кровоток в условиях повышенной активности, например при физической нагрузке, называется *функциональной гиперемией.* Когда кровоснабжение области было перекрыто, а затем восстановлено, местный кровоток в тканях увеличивается в течение нескольких секунд, чтобы восстановить метаболическое равновесие в тканях. Такое усиление кровотока называется *реактивной гиперемией. Примером* реактивной гиперемии может служить преходящее покраснение руки после опирания на твердую поверхность.

*Тканевые факторы, способствующие местному контролю кровотока****.*** Сосудорасширяющие вещества, образующиеся в тканях в ответ ***на*** потребность в усилении кровотока, также способствуют местному ***контролю*** кровотока. Наиболее важными из них являются *гистамин, серотонин* (т. *е.* 5-гидрокситриптамин), *кинины* и *простагландины*. *Гистамин* усиливает кровоток. В большинстве кровеносных сосудов гистамин содержится в тучных и не тучных клетках; при повреждении этих тканей гистамин высвобождается. В некоторых тканях, например в скелетных мышцах, активность тучных клеток опосредована симпатической нервной системой; когда симпатический контроль прекращается, тучные клетки высвобождают гистамин. В результате повышения уровня гистамина и прекращения действия вазоконстрикторов происходит вазодилатация. *Серотонин* высвобождается из агрегирующих тромбоцитов в процессе свертывания крови; он вызывает вазоконстрикцию и играет важную роль в борьбе с кровотечением

*Кинины* (*каллидин* и *брадикинин*) высвобождаются из глобулина кининогена, который присутствует в жидкостях организма. Кинины вызывают расслабление гладкой мускулатуры артериол, повышают проницаемость капилляров и сужают венулы. В экзокринных железах образование кининов ***способствует*** вазодилатации, необходимой для секреции железы. *Простагландины* синтезируются из компонентов клеточной мембраны (*например,* длинноцепочечной жирной кислоты *арахидоновой кислоты*). Повреждение тканей вызывает высвобождение арахидоновой кислоты из клеточной мембраны, что инициирует синтез простагландинов. Существует несколько простагландинов (*например,* E2 , F2 , I2 ), которые делятся на подгруппы в зависимости от их химических характеристик; некоторые из них вызывают вазоконстрикцию, а некоторые - вазодилатацию. Простациклин (*PGI2* ), синтезируемый в основном эндотелием сосудов, является мощным вазодилататором, а *тромбоксан* (*TXA2* ), синтезируемый тромбоцитами, - мощным вазоконстриктором.

*Эндотелиальный контроль вазодилатации и вазоконстрикции****.***

*Эндотелий,* который находится между кровью и гладкой мускулатурой сосудов, служит физическим барьером для вазоактивных веществ, циркулирующих в крови. Когда-то считалось, что эндотелий - это всего лишь слой клеток, выстилающих кровеносные сосуды, но теперь известно, что он играет активную роль в управлении функциями сосудов. В капиллярах, состоящих из одного слоя эндотелиальных клеток, эндотелий активно участвует в транспортировке питательных веществ и метаболитов жизнедеятельности клеток. Помимо функции капиллярного транспорта, эндотелий удаляет из крови вазоактивные вещества, такие как норадреналин, и вырабатывает ферменты, превращающие молекулы-предшественники в активные продукты (*например,* ангиотензин I в ангиотензин II в легочных сосудах). Одной из важных функций нормального эндотелия является синтез и высвобождение факторов, контролирующих расширение сосудов. Особое значение имело открытие, о котором впервые было сообщено в начале 1980-х годов, что интактный эндотелий способен вырабатывать фактор, вызывающий расслабление гладкой мускулатуры сосудов. Первоначально этот фактор был назван *эндотелий-производным релаксирующим фактором*, а сейчас известно, что это *оксид азота.* Многие другие типы клеток производят оксид азота. В этих тканях оксид азота выполняет и другие функции, в том числе модулирует нервную активность в нервной системе. Нормальный эндотелий поддерживает непрерывное выделение оксида азота, который образуется из *L-аргинина* под действием фермента, называемого *синтазой оксида азота*. Выработка оксида азота может стимулироваться различными эндотелиальными агонистами*,* включая ацетилхолин, брадикинин, гистамин и тромбин. *Сдвиговое напряжение* эндотелия, вызванное увеличением кровотока или кровяного давления, также стимулирует выработку оксида азота и расслабление сосудов. Оксид азота также ингибирует агрегацию тромбоцитов и секрецию их содержимого, многие из которых вызывают сужение сосудов. Тот факт, что оксид азота выделяется как в просвет сосуда (для инактивации тромбоцитов), так и за его пределы (для расслабления гладкой мускулатуры), позволяет предположить, что он защищает как от тромбоза, так и от сужения сосудов. Было высказано предположение, что тенденция к вазоконстрикции, характерная для атеросклеротических сосудов, может быть связана с нарушением функции вазодилататоров из-за разрушения эндотелиального слоя сосудов. Помимо оксида азота, эндотелий вырабатывает и другие сосудорасширяющие вещества, такие как простагландин *простациклин,* который вызывает вазодилатацию и препятствует агрегации тромбоцитов. Эндотелий также вырабатывает ряд вазоконстрикторных веществ, включая *ангиотензин II,* вазоконстрикторные простагландины и семейство пептидов, называемых *эндотелинами.* Существует по меньшей мере три типа эндотелина. Эндотелин-1, вырабатываемый эндотелиальными клетками человека, является самым мощным из известных эндогенных вазоконстрикторов. Также были идентифицированы рецепторы для эндотелинов.

* **Долгосрочное регулирование**

Циркуляция - это механизм длительной регуляции местного кровотока. В сердце и других жизненно важных структурах между некоторыми мелкими артериями существуют *анастомотические каналы*. Эти каналы позволяют перфузировать область более одной артерии. Когда одна из артерий закупоривается, эти анастомотические каналы увеличиваются в размерах, позволяя крови из проходимой артерии перфузировать область, снабжаемую закупоренным сосудом.

**Эндотелиальные клетки**

Эндотелий критически важен для поддержания гомеостаза стенки сосудов и функции кровообращения. Эндотелиальные клетки содержат тельца Вейбеля-Паладе - внутриклеточные мембраносвязанные органеллы для хранения фактора фон Виллебранда. Для иммуногистохимической идентификации эндотелиальных клеток можно использовать антитела к фактору фон Виллебранда и/или молекуле адгезии тромбоцитарно-эндотелиальных клеток-1 (PECAM-1 или CD31, белок, локализованный в межэндотелиальных соединениях).

Сосудистый эндотелий - многофункциональная ткань с набором синтетических и метаболических свойств; в исходном состоянии он обладает рядом конститутивных активностей, критически важных для нормального гомеостаза сосудов. Так, эндотелиальные клетки регулируют сосудистое сопротивление, метаболизируют гормоны, регулируют воспаление и влияют на рост других типов клеток, в частности гладкомышечных клеток. В большинстве регионов межэндотелиальные соединения практически непроницаемы. Однако под воздействием гемодинамических факторов (например, высокого кровяного давления) и/или вазоактивных агентов (например, гистамина при воспалении) плотные межэндотелиальные соединения могут ослабевать, что приводит к наполнению прилегающих тканей электролитами и альбумином; при воспалительных состояниях даже лейкоциты могут проскальзывать между соседними эндотелиальными клетками. Хотя эндотелиальные клетки имеют много общих признаков, популяции эндотелиальных клеток, выстилающие различные участки сосудистого древа имеют разные транскрипционные механизмы. Существует также значительная фенотипическая вариабельность в зависимости от конкретного анатомического участка. Так, эндотелиальные клетки в синусоидах печени или в почечных гломерулах фенестрированы (имеют отверстия, предположительно для облегчения фильтрации), а эндотелиальные клетки центральной нервной системы (с соответствующими периваскулярными клетками) создают непроницаемый гематоэнцефалический барьер.

Структурно неповрежденные эндотелиальные клетки могут реагировать на различные патофизиологические стимулы, изменяя свои обычные (конститутивные) функции и выражая вновь приобретенные (индуцируемые) свойства - этот процесс называется *активацией эндотелия*. Индукторами активации эндотелия являются цитокины и бактериальные продукты, вызывающие воспаление и септический шок; гемодинамические стрессы и липидные продукты, имеющие решающее значение в патогенезе атеросклероза; конечные продукты гликозилирования (важные при диабете); а также вирусы, компоненты системы комплемента и гипоксия. Активированные эндотелиальные клетки, в свою очередь, экспрессируют молекулы адгезии, вырабатывают цитокины и хемокины, факторы роста, вазоактивные молекулы, которые приводят либо к сужению, либо к расширению сосудов, основные молекулы комплекса гистосовместимости, прокоагулянтные и антикоагулянтные факторы, а также множество других биологически активных продуктов. Эндотелиальные клетки влияют на вазореактивность нижележащих гладкомышечных клеток посредством выработки как расслабляющих факторов (например, оксида азота [NO]), так и сокращающих факторов (например, эндотелина). Нормальная функция эндотелия характеризуется балансом этих реакций.

Формирование и ремоделирование кровеносных сосудов характеризуется тремя основными процессами: васкулогенезом, ангиогенезом и артериогенезом.

*- Васкулогенез* - это образование кровеносных сосудов de novo в процессе эмбриогенеза. Ангиогенные предшественники гемангиобластов развиваются и мигрируют к местам васкуляризации. Они дифференцируются в эндотелиальные клетки, которые объединяются в примитивное сосудистое сплетение; со временем и под влиянием местных генетических, метаболических и гемодинамических факторов эта сеть клеток ремоделируется (путем обрезки и/или расширения сосудов) в окончательно сформированную сосудистую систему. Различные изоформы фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) являются основными факторами роста, участвующими в этом процессе. Последующая стабилизация эндотелиальных трубок во время развития (и индукция покоя эндотелиальных клеток) также требует привлечения перицитов и гладкомышечных клеток, в процессе чего ангиопоэтин 1 связывается с Tie2-рецепторами эндотелиальных клеток.

*- Ангиогенез* (или *неоваскуляризация*) - это процесс образования новых сосудов в зрелом организме.

*- Артериогенез - это* ремоделирование существующих артерий в ответ на хронические изменения давления или потока, которое происходит в результате взаимодействия факторов, вырабатываемых эндотелиальными клетками и гладкомышечными клетками.

**МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ**

*Капилляры, венулы* и *артериолы* кровеносной системы в совокупности называются микроциркуляцией. Именно здесь происходит обмен газами, питательными веществами и метаболитами между тканями и циркулирующей кровью. Кровь поступает в микроциркуляцию через артериолу, проходит через капилляры и покидает ее через маленькую венулу. *Метартериолы* служат магистральными каналами, соединяющими артериолы и капилляры. На артериальном конце капилляра располагаются небольшие манжеты из гладкой мускулатуры - *прекапиллярные сфинктеры*. Тонус гладкой мускулатуры артериол, венул и прекапиллярных сфинктеров служит для контроля кровотока в капиллярном русле. В зависимости от венозного давления кровь течет по капиллярным каналам, когда прекапиллярные сфинктеры открыты. Кровоток через капиллярные каналы, предназначенный для обмена питательными веществами и метаболитами, называется *питательным потоком.* В некоторых участках микроциркуляции кровоток обходит питательное капиллярное русло, двигаясь через соединение, называемое *артериовенозным шунтом,* который напрямую соединяет артериолу и венулу. Такой тип кровотока называется *непитательным,* поскольку он не обеспечивает обмен питательными веществами. Непитательные каналы распространены в коже и важны с точки зрения теплообмена и терморегуляции.

**Лимфатическая система** представляет собой вспомогательную систему, которая удаляет избыток жидкости, включая осмотически активные белки, и крупные частицы из интерстициальных пространств и возвращает их в кровообращение. Из-за своего размера эти белки и крупные частицы не могут быть реабсорбированы в венозных капиллярах. Выведение белков из интерстициальных пространств - важнейшая функция, без которой смерть наступит примерно через 24 часа.

Локальные нарушения кровообращения характеризуются усилением или ослаблением кровотока в органах (гипоперфузия или гипоперфузия). Типовыми формами этих нарушений являются артериальная гиперемия, венозная гиперемия, ишемия, застой крови (венозный, ишемический и капиллярный).

**Артериальная гиперемия**

***Артериальная гиперемия*** представляет собой чрезмерное наполнение органа или части ткани артериальной кровью вследствие усиленного притока крови через расширенные артериолы с повышенной перфузией (гиперперфузия).

**Этиология.** Классификация этиологических факторов, способных вызвать развитие артериальной гиперемии, производится по различным критериям. По происхождению выделяют экзогенные и эндогенные факторы. *Экзогенные факторы* могут быть: механическими (механическая травма, местное действие гипобарии), физическими (высокая температура), химическими (кислоты, основания, алкоголь), биологическими (бактериальные или паразитарные токсины) и психическими. К *эндогенным факторам* относят некоторые медиаторы и гормоны (ацетилхолин, гистамин), метаболиты (аденозин, молочная кислота), простагландины и другие биологически активные вещества (кинины).

В зависимости от этиологического фактора и биологического значения артериальную гиперемию можно классифицировать на физиологическую и патологическую.

*Физиологическая артериальная гиперемия* может быть вызвана как физиологическими, так и патологическими факторами. Отличительной особенностью физиологической артериальной гиперемии является качественная и количественная адекватность интенсивности причинного фактора, а также адаптивные, защитные и компенсаторные свойства (например, гиперемия под влиянием высокой температуры или гиперемия при воспалении). *Патологическая артериальная гиперемия* не зависит от причинных факторов и не имеет благоприятных биологических особенностей (например, нейропаралитическая гиперемия вследствие механической травмы вазомоторных нервов).

**Патогенез артериальной гиперемии.** Основным патогенетическим фактором артериальной гиперемии является расширение артериол, которое развивается по различным патогенетическим механизмам: нейрогенном, метаболическим и гуморальным.

Артериальная гиперемия с нейрогенным механизмом может быть двух типов: нейротоническая и нейропаралитическая.

*Нейротонический механизм* артериальной гиперемии обусловлен преобладанием вазодилататорных влияний над вазоконстрикторными влияниями на артериолы, что приводит к вазодилатации. Это может быть связано с повышением тонуса парасимпатической вегетативной системы и соответственно увеличением уровня ацетилхолина в нервно-мышечных синапсах сосудов, либо с прямым возбуждением рецепторов с парасимпатической проекцией в ЦНС, возбуждением преганглионарных волокон и интрамуральных парасимпатических ганглиев механическими, физическими, химическими и биологическими возбудителями. Вазодилатация может быть обусловлена также повышением холинореактивности сосудов, которая вызывается увеличением концентрации внеклеточного водорода, ионов калия и др. Типичными примерами нейротонической нейрогенной артериальной гиперемии являются гиперемия лица и шеи, обусловленная эмоциями, а также патологическими процессами внутренних органов (яичников, сердца, печени, легких), артериальная гиперемия по ходу межреберных нервов при нейроинфекции Herpes zoster. По холинергическому механизму (действие ацетилхолина) развивается артериальная гиперемия слюнных желез, языка, наружных половых органов, где преобладают сосуды с парасимпатической иннервацией. При отсутствии парасимпатической иннервации развитие артериальной гиперемии обусловлено холинергической и гистаминергической симпатической иннервацией с помощью М-холинорецепторов или Н2 -рецепторов.

Основным механизмом *нейропаралитической нейрогенной артериальной гиперемии* является вазодилатация, возникающая вследствие снижения тонуса симпатической вегетативной системы и соответственно снижения уровня катехоламинов на уровне нервно-мышечных синапсов артериол. Это может быть результатом повреждений на уровне симпатических ганглиев, постганглионарных волокон и периферических симпатических нервных окончаний, которые возникают при различных травмах или хирургических вмешательствах. Другим механизмом нейропаралитической артериальной гиперемии является снижение адренореактивности сосудов вследствие физико-химических изменений в воспалительном очаге (например, тканевой ацидоз снижает вазоконстрикторный эффект катехоламинов). Поскольку симпатическая иннервация отвечает за сосудистый тонус, при снижении или прекращении симпатического влияния на сосуды сосудистый тонус снижается и под действием внутрисосудистого давления сосуды расширяются. Так, таким образом, возникает артериальная гиперемия. Нейропаралитическая нейрогенная артериальная гиперемия может быть вызвана и фармакологическим путем, через прием ганглиоблокаторов (гуанетидин, триметафан), которые прерывают распространение импульсов на периферию на уровне симпатических ганглиев или через блокаду нервных окончаний симпатолитическими препаратами (резерпин) и альфа-адреноблокаторами (фентоламин, празозин). В этом случае происходит блокировка медленных вольтаж-зависимых кальциевых каналов и кальций не может поступать в сосудистые миоциты, поэтому сокращение сосудистых гладких мышц при действии норадреналина становится невозможным.

*Нейромиопаралитический механизм* артериальной гиперемии заключается в истощении запасов катехоламинов в везикулах симпатических нервных окончаний, что приводит к снижению тонуса гладкомышечных волокон артериол, а также при длительном сдавливании сосудов (например, при асците). Другой причиной является снижение адренореактивности сосудов при тканевом ацидозе или в присутствии других вазоактивных антагонистов (гистамина).

*Гуморальный механизм* артериальной гиперемии обусловлен повышением местной концентрации биологических активных веществ, обладающих сосудорасширяющим действием (гистамин, аденозин, простагландины, кинины), или повышением сосудистой реактивности на эти вещества (например, повышение концентрации внеклеточного калия).

*Метаболическим механизмом* артериальной гиперемии является дилатация артериол, обусловленная прямым действием на гладкие мышцы артериол продуктов тканевого обмена, которые снижают сосудистый тонус, независимо от нервных влияний. Важная роль в увеличении кровотока через артериолу отводится накоплению продуктов метаболизма: повышению концентрации ионов водорода при ацидозе, накоплению углекислого газа, аденозиндифосфата, молочной кислоты, которые снижают сосудистый тонус, повышают чувствительность сосудистых миоцитов к аденозину, способствуют диссоциации оксигемоглобина.

По биологическому значению артериальная гиперемия может быть функциональной, реактивной, адаптивной, коллатеральной, дисвегетативной (преобладание парасимпатической системы - парасимпатикотония или симпатикоплегия), психоэмоциональной, воспалительной, аллергической и др.

***Функциональная артериальная гиперемия*** - расширение артериол с увеличением притока артериальной крови к органам с повышенной функцией (гиперемия поджелудочной железы при пищеварении, гиперемия скелетных мышц при физической нагрузке, мозга при психической нагрузке, почек при их функциональной нагрузке). Функциональная артериальная гиперемия развивается по метаболическим или гуморальным патофизиологическим механизмам. Например, в мозге и мышцах вазодилатация происходит за счет действия продуктов тканевого обмена; деполяризация клеточной мембраны в полосатом мышечном волокне при его сокращении связана с выходом внутриклеточного калия за пределы клетки, откуда выведенный калий поступает в гладкомышечные клетки, что приводит к снижению потенциала покоя в них (деполяризация). В конечном итоге происходит тормозная деполяризация сосудистых миоцитов с их расслаблением, снижением сосудистого тонуса, расширением артериол и артериальной гиперемией.

Важную роль в функциональной артериальной гиперемии играет и гуморальный фактор. Так, желудочные и кишечные гормоны действуют на сосуды желудочно-кишечного тракта, вызывая вазодилатацию пропорционально функциональным потребностям. Так, *секретин* способствует расширению сосудов на уровне мускулатуры желудка, *холецистокинин* расширяет сосуды кишечника, а *глюкагон* оказывает прямое действие на артериальные печеночные сосуды.

Механические факторы, так же, участвуют в развитии функциональной артериальной гиперемии. Например, сдавливание сосудов при мышечном сокращении приводит к снижению сосудистого тонуса артериол в скелетных мышцах во время их сокращения, что способствует нейромиопаралитической дилатации.

Биологическое значение функциональной артериальной гиперемии заключается в достижении баланса между метаболическим обеспечением органа и степенью его активности путем изменения кровотока.

***Реактивная артериальная гиперемия*** включает метаболические и гуморальные патогенетические механизмы и находится в прямой связи с химическими изменениями в ишемизированных тканях. Расширение сосудов обусловлено действием продуктов тканевого метаболизма (СО2 , молочная кислота, аденозин, ионы). В механизмах увеличения кровотока одновременно с метаболическим механизмом участвует и миогенный механизм (механизмы ауторегуляции). Во время ишемии уменьшается объем циркулирующей крови и внутрисосудистое давление, что снижает сосудистый тонус. Во время реперфузии внутрисосудистое давление повышается, вызывая расширение гипотоничной сосудистой стенки при обильном кровотоке - реактивную артериальную гиперемию. Следует отметить тот факт, что в случаях, когда имеется обструкция вен, при нормальном или повышенном внутрисосудистом давлении эти реакции отсутствуют.

Биологическое значение реактивной артериальной гиперемии заключается в устранении метаболического дисбаланса, вызванного ишемией: гипоксии, гиперкапнии, ацидоза, энергетического дефицита и восстановления поврежденных структур.

Проявления артериальной гиперемии складываются из гемодинамических и лимфодинамических изменений, метаболических изменений и внешних проявлений.

***Региональные гемодинамические и лимфодинамические изменения***:

1. Артериальные сосуды расширяются под действием причинного фактора, увеличивается кровоток и гидростатическое давление в артериолах, капиллярах, венулах, выходящих из расширенных сосудов.
2. Увеличение линейной и объемной скорости крови (количество крови, протекающей через часть сосуда в единицу времени), вследствие увеличения просвета сосудов, что приводит к усилению кровотока в органе - гиперперфузия.
3. Повышение давления в микрососудах, расширение мелких артерий и артериол, расширение капилляров; пульсация мелких артериальных сосудов, где в нормальном физиологическом состоянии кровоток линейный и равномерный.
4. Увеличение количества функциональных сосудов и усиление сосудистой сети в области гиперемии за счет увеличения кровотока, а также интенсификации микроциркуляции.
5. Усиление фильтрации, обусловленной увеличением гидростатического давления на уровне капилляров одновременно с уменьшением реабсорбции; увеличение объема интерстициальной жидкости.
6. Интенсификация лимфогенеза и лимфодинамики.

***Метаболические изменения при артериальной гиперемии***

1. Снижение артериально-венозной разницы в давлении кислорода - "артериализация" венозной крови за счет высокой скорости кровотока.
2. Усиленное поступление, а также потребление кислорода, повышенное поступление питательных веществ, одновременно с полным и быстрым выведением продуктов метаболизма.
3. Усиление окислительных метаболических процессов в области гиперемии.
4. Усиление энергогенеза, накопление макроэргических и питательных веществ в клетках зоны гиперемии.
5. Повышение функционального и энергетического потенциала органов.
6. Повышение реактивности и устойчивости гиперемированных тканей к вредному воздействию.

***Внешние изменения артериальной гиперемии***

1. Диффузная эритема, обусловленная расширением артериальных сосудов в зоне поражения, интенсификацией кровеносной сети, усиленным снабжением кровью, богатой оксигемоглобином, а также "артериализацией" венозной крови.
2. Повышение местной температуры, обусловленное усилением артериального кровотока, а также усилением метаболизма и энергогенетических процессов.
3. Незначительный отек гиперемированной области в результате переполнения органа кровью, а также за счет усиления фильтрации и лимфогенеза.
4. Повышение тургора тканей в результате оптимальной гидратации за счет переполнения тканей кровью и лимфой.

**Последствия**. Как физиологическая, так и патологическая артериальная гиперемия может иметь как благоприятные, так и неблагоприятные последствия для организма. Так, благоприятными последствиями артериальной гиперемии являются:

1. Обеспечивает оптимальные условия для повышения специфических тканевых или органических функций.
2. Стимуляция неспецифических базальных функций в тканях (клеточное деление, регенерация, процессы восстановления, пластические анаболические процессы, трофика, местная резистентность и защитные механизмы, лимфогенез и дренаж тканей).
3. Обеспечивает энергетические и пластические процессы гиперплазии и гипертрофии.

Благоприятный эффект артериальной гиперемии подтверждается ее терапевтическим воздействием, которое может осуществляться с помощью компрессии, горчичного пластыря, физиотерапевтических процедур, введения фармакологических сосудорасширяющих препаратов.

Неблагоприятные последствия могут быть вызваны как физиологической, так и патологической артериальной гиперемией. Так, чрезмерное расширение сосудов головного мозга при таких сосудистых заболеваниях, как артериосклероз, может вызвать разрыв мозговых артерий, что приводит к геморрагическому инсульту . Увеличение притока крови к скелетной мускулатуре при выраженной физической нагрузке или к другим органам при физиологической артериальной гиперемии приводит к перераспределению крови с гипоперфузией на уровне головного мозга с обмороком. Артериальная гиперемия в воспалительных очагах, несмотря на благотворные последствия, может также стать причиной распространения инфекции по организму.

**Биологическое значение.** В большинстве случаев артериальная гиперемия сопровождается гипоперфузией органов с улучшением и усилением тканевых метаболических процессов, резистентности, репаративной способности и функции органов. Такая артериальная гиперемия представляет собой реакцию адаптации, защиты, восстановления и компенсации.

**Ишемия**

**Ишемия** представляет собой нарушение периферического кровотока, характеризующееся уменьшением или полным прекращением притока артериальной крови к тканям с гипоперфузией органов.

**Этиология**. Общим эффектом, характерным для всех этиологических факторов ишемии, является сужение просвета афферентных артериол, что снижает дебит крови, приводя к гипоперфузии органа. Ишемия может быть вызвана различными патогенными факторами. По происхождению этиологические факторы ишемии делятся на экзогенные и эндогенные. По своей природе факторы, вызывающие ишемию, могут быть механическими, физическими (низкая температура), химическими (никотин, эфедрин, фенилэфрин) и биологическими активными веществами (токсины микроорганизмов).

**Патогенез.** Существует три основных механизма, ответственных за снижение притока крови к органу или ткани: нейрогенный, гуморальный и механический.

1. Нейрогенный или ангиоспастический механизм представляет собой спазм артерий, вызванный повышенным тонусом симпатической иннервации.
2. Механическая обструкция, когда просвет сосуда уменьшается в размерах из-за тромба, эмболии или атероматозной бляшки.
3. При сдавливании артериального сосуда снаружи опухолью, швом, рубцом.
4. За счет перераспределения кровотока в результате усиления притока крови к другим областям организма.

По продолжительности ишемию можно разделить на острую и хроническую.

**Нейрогенный механизм** ишемии представляет собой длительный ангиоспазм артериол, развивающийся нейрорефлекторным путем.

Нейрогенный ангиоспазм является результатом вегетативного дисбаланса с преобладанием вазоконстрикторного действия симпатической вегетативной системы над парасимпатическими вазодилататорными эффектами на уровне артериол. Это проявляется в повышении тонуса симпатической нервной системы и соответственно усилении симпатических влияний на сосуды.

Другим механизмом вазоконстрикции может быть повышенная адренореактивность артериальной стенки, обусловленная увеличением концентрации ионов натрия и кальция в клетках артериальной стенки, механизм, который также называют *нейротоническим*. Этот механизм вазоконстрикции встречается при возбуждении вазомоторного центра, при арахноидите, травмах или опухолях спинного мозга.

Спазм сосудов может развиваться рефлекторным путем. Ангиоспастическая ишемия может развиться и при прямом возбуждении вазоконстрикторного центра, а также при рефлекторном спазме, вызванном психогенными или эмоциональными факторами (страх, гнев).

Возбуждение рецепторов, расположенных во внутренних органах (кишечнике, желчевыводящих путях, мочевом пузыре, матке), через висцеро-висцеральные рефлекторные механизмы приводит к спазму сосудов в других органах. Так, холецистит или острая колика желчного пузыря могут проявляться также спазмом коронарных артерий и клиническими симптомами стенокардии.

Сужение коронарных сосудов может быть вызвано также возбуждением желудочных барорецепторов (гастро-коронарный рефлекс), а также длительным возбуждением двенадцатиперстной кишки. Различные участки ишемии и даже некроза могут развиваться на расстоянии от пораженной области, где действует патогенный фактор, например, сужение сосудов и массивный некроз коры почек при локальном повреждении почки, спазм афферентных артериол почечных гломерул при уремии после оперативного вмешательства на мочевом пузыре, ишемия и образование острых язв в желудке и двенадцатиперстной кишке у больных с черепно-мозговой травмой или при массивных ожогах.

Сосудосуживающий эффект может быть обусловлен также снижением сосудорасширяющих влияний, особенно снижением парасимпатического тонуса (например, при повреждении интрамуральных парасимпатических ганглиев или нервных стволов при воспалениях, механической травме, опухолевом процессе или хирургических манипуляциях). Эту разновидность нейрогенного механизма также называют *нейропаралитическим*.

В основе *гуморального механизма* стоит воздействие на сосуды органа или ткани эндогенных веществ, обладающих вазоконстрикторным действием, таких как ангиотензин II, простагландины группы F, тромбоксан А2 , катехоламины. Интенсивное высвобождение катехоламинов из медуллярного слоя надпочечников наблюдается при стрессе. Подобный вазоконстрикторный эффект оказывает и снижение холинореактивности артериальной стенки.

Снижение притока крови к органам или тканям может быть обусловлено также механической непроходимостью артериальных сосудов, что значительно повышает сосудистое сопротивление и снижает проходимость сосудов, а вместе с этим и дебит крови. Механическое препятствие может быть вызвано компрессией, обструкцией или облитерацией артерии. Внешняя компрессия может быть вызвана опухолью, рубцом, отеком. Ишемия вследствие сдавления мозга может развиться, например, при высоком внутричерепном давлении. Обструкция просвета сосуда может быть вызвана тромбами, эмболами, скопившимися эритроцитами. Обычно обструктивная ишемия усугубляется ангиоспастическим компонентом.

Облитерация артериальной стенки может быть вызвана опухолью, воспалением, склерозом или имбибицией сосудистой стенки эритематозными массами. Обструктивный эндартериит, узелковый периартериит также являются причинами, которые сужают просвет сосуда и снижают кровоток.

Снижение артериального притока крови к некоторым органам может быть следствием перераспределения крови в организме, например, ишемия мозга может развиться в результате удаления жидкости из брюшинной полости при асците, при этом состоянии возникает реактивная гиперемия на уровне органов брюшной полости.

**Проявления**. Ишемия проявляется гемодинамическими, метаболическими и функциональными нарушениями, а также структурными изменениями пораженных тканей.

**Гемодинамические изменения при ишемии**:

1. Сужение просвета артерии, вызванное прямым действием патогенного фактора при снижении кровенаполнения - гипоперфузии.
2. Снижение объемной скорости крови, уменьшение наполнения ткани или органа артериальной кровью.
3. Снижение гидростатического давления крови в капиллярной сети, расположенной дистальнее препятствия.
4. Уменьшение сосудистой сети и превращения кровеносных капилляров в плазматические.
5. Снижение транскапиллярного фильтрационного давления с уменьшением фильтрации.
6. Снижение лимфогенеза и лимфодинамики;

**Метаболические нарушения:**

1. Уменьшение поступления кислорода и питательных веществ в ишемизированный орган или ткань (гипоксия, гипонутриция ).
2. Снижение метаболических процессов, а также окислительного энергогенеза (гипоэнергогенез);
3. Усиление анаэробных метаболических процессов с накоплением кислых промежуточных метаболических отходов (метаболический ацидоз);
4. Снижение содержания питательных веществ и макроэргических запасов в клетках ишемизированной зоны;
5. Функциональное повреждение ишемизированного органа (гипофункция);
6. Развитие гипоксических, ацидотических и дисметаболических клеточных повреждений;
7. Некроз, воспаление, склероз, атрофия;

**Внешние проявления:**

1. Бледность ишемизированных тканей, как результат снижения притока крови;
2. Снижение местной температуры из-за низкого притока крови, ослабление метаболических процессов и энергогенеза;
3. Уменьшение объема и размеров ишемизированного органа или ткани вследствие уменьшения наполнения кровью органа, уменьшения объема интерстициальной жидкости и лимфогенеза, а также клеточной дегидратации.
4. Снижение эластичности кожи как следствие уменьшения наполнения кровью органа или ткани;
5. Местные боли и парестезии из-за гипоксии и возбуждения нервных окончаний.

**Последствия**. Прямыми местными последствиями ишемии являются:

1. Ишемический стаз;
2. Клеточные повреждения;
3. Клеточная дистрофия;
4. Некроз;
5. Воспаление;
6. Склероз;

Важную роль в развитии ишемии и тяжести ее последствий играет коллатеральное кровообращение, которое осуществляется параллельно с магистральным кровотоком.

С функциональной точки зрения коллатерали классифицируются на:

1. *Абсолютно достаточное количество коллатералей* - просвет всех коллатералей в сумме равен просвету обтурированного сосуда и кровоток восстанавливается полностью (например, в полосатой мускулатуре, кишечнике);
2. *Относительная достаточность коллатералей* - просвет коллатералей в сумме меньше просвета обтурированного сосуда, и кровоток восстанавливается частично (например, легкие);
3. *Абсолютно недостаточное количество коллатералей* - коллатеральное кровообращение осуществляется только на капиллярном уровне, и в случае препятствия в магистральном сосуде кровоток не может быть восстановлен (например, в миокарде);

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Последствия окклюзии сосудов могут варьироваться от отсутствия или минимального эффекта до гибели тканей или человека.  *Основными факторами, определяющими конечный результат, являются:* (1) *характер сосудистого снабжения*, (2) *скорость развития окклюзии*, (3) *уязвимость к гипоксии* и (4) *содержание кислорода в крови*.   |  |  |  | | --- | --- | --- | |  | - | *Характер кровоснабжения*. Наличие альтернативного кровоснабжения является наиболее важным фактором, определяющим, вызовет ли окклюзия сосуда повреждение. Например, легкие имеют двойное кровоснабжение из легочной и бронхиальной артерий, что обеспечивает защиту от инфаркта, вызванного тромбоэмболией. Аналогичным образом, печень с ее двойным кровоснабжением печеночной артерии и воротной вены, а также кисть и предплечье с их двойным кровоснабжением лучевой и локтевой артерий относительно устойчивы к ишемии. В отличие от этого, кровообращение в почках и селезенке является эндартериальным, и обструкция сосудов обычно приводит к гибели тканей. | |  | - | *Скорость развития окклюзии*. Медленно развивающиеся окклюзии с меньшей вероятностью могут вызвать инфаркт, поскольку дают время для развития альтернативных путей перфузии. Например, небольшие межартериолярные анастомозы - в норме с минимальным функциональным потоком - соединяют три основные коронарные артерии в сердце. Если одна из коронарных артерий окклюзируется медленно (например, из-за надвигающейся атеросклеротической бляшки), поток в этой *коллатеральной системе кровообращения* может увеличиться настолько, чтобы предотвратить инфаркт, даже если большая коронарная артерия в конечном итоге будет окклюзирована. | |  | - | *Уязвимость к гипоксии*. Нейроны получают необратимые повреждения, если их лишить кровоснабжения всего на 3-4 минуты. Клетки миокарда, хотя и более выносливые, чем нейроны, также весьма чувствительны и погибают уже через 20-30 минут ишемии. Напротив, фибробласты в миокарде остаются жизнеспособными даже после многочасовой ишемии. | |  | - | *Содержание кислорода в крови*. Частичная непроходимость мелкого сосуда, которая у нормального человека не вызывает никаких последствий, у пациента с анемией или цианозом может привести к инфаркту. | |

|  |
| --- |
|  |
|  |
|  |

В нормальных условиях кровоток по магистральному кровообращению достаточен, а коллатеральные сосуды не функционируют. Открытие коллатеральных сосудов зависит от следующих факторов:

1. Разница давления между проксимальной и дистальной частями препятствия;
2. Гипоксия и накопление в зоне ишемии метаболических и биологически активных веществ, обладающих сосудорасширяющим действием (аденозин, ацетилхолин, кинин);
3. Срочная активация местных парасимпатических механизмов регуляции дебита крови, что определяет коллатеральную дилатацию.

**Биологическое значение**: Ишемия имеет отрицательный биологический характер с тяжелыми последствиями для ишемизированного органа и всего организма: воспаление, дистрофия, некроз, склероз.

**Эмболия**

Одной из частых причин ишемии является патологический процесс, называемый эмболией.

**Эмболия** - это наличие и циркуляция по кровеносным сосудам частиц эндогенного или экзогенного происхождения, которые закупоривают просвет сосуда и нарушают кровообращение.

*Эмбол - это оторвавшаяся внутрисосудистая твердая, жидкая или газообразная масса, которая переносится кровью в место, удаленное от места* *ее возникновения*. Термин "*эмбол"* был введен Рудольфом Вирховым в 1848 году для обозначения объектов, которые застревают в кровеносных сосудах и препятствуют кровотоку. Почти все эмболы представляют собой часть смещенного тромба, отсюда и термин "*тромбоэмболия"*. К редким формам эмболов относятся капельки жира, пузырьки азота, атеросклеротические обломки *(холестериновые эмболы)*, фрагменты опухоли, костный мозг или даже инородные тела. Однако, если не указано иное, эмболы следует считать тромботическими по происхождению.

**Этиология**. По происхождению эмболы могут быть *экзогенными* и *эндогенными*. Экзогенные эмболы проникают в кровоток из окружающей среды. Из этой группы можно назвать: воздушную эмболию, газовую эмболию, микробную, паразитарную и эмболию инородными телами. При эндогенной эмболии эмболы образуются в организме из собственных веществ организма. Можно выделить следующие виды эндогенных эмболий: тромбоэмбол, тканевые, липидные, клеточные, амниотической жидкостью, атероматозные.

В зависимости от локализации эмбола, может быть эмболия системного кровообращения, эмболия легочной, и эмболия воротной вены.

Эмболы можно классифицировать и по направлению их циркуляции: ортоградные, ретроградные, парадоксальные.

**Патогенез**. Механизм образования и развития различных форм эмболов неодинаков и зависит от происхождения и особенностей эмбола, типа обтурированного сосуда, направления циркуляции эмбола. Эмболы неизбежно оседают в сосудах, слишком мелких для дальнейшего прохождения, вызывая частичную или полную окклюзию сосудов; основным следствием этого является ишемический некроз (инфаркт) тканей нижележащего сосуда. В зависимости от места происхождения эмболы могут оседать в любом месте сосудистого дерева; клинические исходы лучше всего понять в зависимости от того, где оседают эмболы - в легочном или системном кровообращении.

**Воздушная эмболия.** Воздушная эмболия представляет собой обструкцию просвета сосуда атмосферным воздухом. Пузырьки газа внутри кровообращения могут сливаться в пенистые массы, которые препятствуют сосудистому кровотоку (и вызывают дистальное ишемическое повреждение). Например, очень маленький объем воздуха, попавший в коронарную артерию во время шунтирования, или попавший в мозговое кровообращение при нейрохирургической операции в положении "сидя", может закупорить кровоток с тяжелыми последствиями. Обычно для клинического эффекта в легочном кровообращении требуется более 100 см3 воздуха; однако такой объем воздуха может быть непреднамеренно введен во время акушерских или лапароскопических процедур или в результате травмы грудной стенки. Выброс воздуха возможен также при травме магистральных крупных вен (яремной, подключичной), повреждении венозных синусов в черепе. В этих венах давление крови ниже атмосферного, а сосудистые стенки фиксированы к прилегающим тканям и при их разрыве не разрушаются, за счет чего в сосуд засасывается атмосферный воздух. Пузырьки воздуха циркулируют с током крови и попадают через правое предсердие в правый желудочек, а из него пузырьки воздуха перекачиваются в легочное кровообращение, где обтурируют ветви легочной артерии. Обструкция более 2/3 легочных капилляров приводит к смерти пациента. При баротравме легких, вызванной взрывной волной или в состоянии гипобарии, внезапное расширение воздуха из альвеол приводит к их разрыву, воздух попадает в сосуды через поврежденную альвеолокапиллярную мембрану и выходит в системное кровообращение. В редких случаях воздушная эмболия может быть осложнением во время родов или аборта, когда пузырьки воздуха могут попасть в венозные синусы плаценты при мышечном сокращении матки. Воздушная эмболия может быть ятрогенной, возникающей при неадекватных медицинских манипуляциях, например, при внутриартериальном введении различных препаратов, переливании крови, рентгенологических или ангиографических исследованиях.

**Микробные эмболии** являются следствием попадания в кровоток микроорганизмов из септических воспалительных очагов, такой обструкции сосудистого просвета, а также развития инфекционных метастатических очагов в различных органах. Эта форма эмболии обычно развивается при септическом лизисе тромбов, поэтому она характерна как для системного, так и для легочного кровообращения. В месте обструкции сосуда развивается гнойный очаг.

**Паразитарные эмболии** развиваются при наличии различных паразитов (глистов), которые через сосудистую стенку попадают в кровоток, где приводят к обструкции сосудов. Это может привести к генерализации паразитарной инвазии с вовлечением в паразитарное заболевание различных органов.

**Эмболии инородными телами** представляют собой редкую форму эмболии, которая встречается при выстрелах, когда пули или другие инородные тела попадают в сосуды и обтурируют их. Масса этих тел обычно велика, поэтому они циркулируют в сосудах лишь на небольшом расстоянии, например, от нижней полой вены до правого желудочка.

**Газовая эмболия.** Особая форма газовой эмболии, называемая *декомпрессионной болезнью*, возникает при резком снижении атмосферного давления. В группе риска находятся аквалангисты и глубоководные дайверы, подводные строители, а также люди, находящиеся в безнапорных самолетах при быстром наборе высоты. Поскольку растворимость газов прямо пропорциональна давлению, в гипербарических условиях повышается концентрация растворенных O2 и NO2 в крови и в тканях, а при быстром снижении давления их растворимость уменьшается и происходит высвобождение пузырьков. Высвобождающийся кислород постепенно используется тканями и его количество уменьшается из крови, но NO2 не может быть поглощен тканями и поэтому остается в крови в газообразном состоянии, образуя во внутренней части сосудов множество пузырьков, обтурирующих сосуд с аналогичным калибром газового пузыря, вызывая ишемию тканей. Кроме того, на поверхности пузырьков NO2 происходит адгезия тромбоцитов, что активирует механизм свертывания крови. Образовавшиеся тромбы усугубляют непроходимость сосуда. Следует отметить, что этот процесс происходит одновременно во всем организме, и в этом случае эмболии носят генерализованный характер с очень тяжелыми последствиями. В легких пузырьки газа в сосудистой системе вызывают отек, кровоизлияние и очаговый ателектаз или эмфизему, что приводит к дыхательной недостаточности, *удушью*. Более хроническая форма декомпрессионной болезни называется *кессонной болезнью* (по названию судов под давлением, использовавшихся при строительстве мостов; рабочие на этих судах страдали как острой, так и хронической формой декомпрессионной болезни). При кессонной болезни сохранение газовых эмболов в скелетной системе приводит к множественным очагам ишемического некроза; чаще всего поражаются головки бедренных, большеберцовых и плечевых костей. Острая декомпрессионная болезнь лечится помещением человека в камеру высокого давления, которая способствует растворению газов.

**Эмболия тромбами** является одной из наиболее частых причин эмболии и представляет собой обструкцию просвета сосуда тромбом, мобилизованным из исходного места. Поскольку тромбы образуются обычно (90%) в крупных и глубоких сосудах нижних отделов (венах), то при флеботромбозе, при их отрыве от стенки сосуда, они попадают в легочное кровообращение и обтурируют ветви легочной артерии. При образовании тромба в левых отделах сердца (эндокардит, аневризма сердца) или в артериях (атеросклероз) может возникнуть обструкция сосудов системного кровообращения (мозг, сердце, почки, кишечник, скелетная мускулатура). Наиболее частой и тяжелой формой является тромбоэмболия легочной артерии, вызывающая внезапную смерть пациента.

**Тканевая эмболия** - это результат переноса по крови различных тканевых частиц, полученных в результате механической травмы (пример: частицы мышц, мозга и печени). Эти эмболы обтурируют сосуды легочного кровообращения.

**Липидная эмболия.** Микроскопические жировые глобулы с сопутствующими кроветворными элементами костного мозга или без них могут быть обнаружены в кровообращении и попадать в легочное сосудистое русло после переломов длинных костей (которые имеют жировой костный мозг) или, в редких случаях, при травмах мягких тканей и ожогах. Жир и связанные с ним клетки, высвобождающиеся при повреждении костного мозга или жировой ткани, могут попасть в кровообращение после разрыва костномозговых сосудистых синусоидов или венул. Жировая и костномозговая ЖЭ - очень частые случайные находки после энергичной сердечно-легочной реанимации и, вероятно, не имеют клинических последствий. Действительно, жировая эмболия встречается примерно у 90 % людей с тяжелыми скелетными травмами, но менее чем у 10 % таких пациентов наблюдаются какие-либо клинические проявления.

Синдром жировой эмболии - это термин, применяемый к меньшинству пациентов, у которых появляются симптомы. Он характеризуется легочной недостаточностью, неврологическими симптомами, анемией и тромбоцитопенией и приводит к летальному исходу примерно в 5-15 % случаев. Как правило, через 1-3 дня после травмы внезапно появляются тахипноэ, одышка и тахикардия; раздражительность и беспокойство могут переходить в бред или кому. Тромбоцитопения объясняется прилипанием тромбоцитов к жировым глобулам и последующей агрегацией или секвестрацией в селезенке; анемия может быть следствием аналогичной агрегации эритроцитов и/или гемолиза. Диффузная петехиальная сыпь (наблюдается в 20-50 % случаев) связана с быстрым началом тромбоцитопении и может быть полезным диагностическим признаком.

В патогенезе синдрома жировой эмболии, вероятно, участвуют как механическая обструкция, так и биохимические нарушения. Жировые микроэмболы и связанные с ними агрегаты эритроцитов и тромбоцитов могут окклюзировать легочные и церебральные микрососуды. Высвобождение свободных жирных кислот из жировых глобул усугубляет ситуацию, вызывая локальное токсическое повреждение эндотелия, а активация тромбоцитов и привлечение гранулоцитов (с высвобождением свободных радикалов, протеаз и эйкозаноидов) завершают сосудистую атаку.

Объем летальных липидных эмболий у человека находится в пределах 0,9 -3 см /кг. 3

**Клеточная эмболия** представляет собой перенос через кровь клеток, происходящих из опухолей, локализованных в некоторых органах, что приводит к метастатическим опухолям.

**Эмболия амниотической жидкостью.** Эмболия амниотической жидкостью - зловещее осложнение родов и ближайшего послеродового периода. Хотя заболеваемость составляет всего 1 на 40 000 родов, смертность достигает 80 %, что делает эмболию амниотической жидкостью пятой по частоте причиной материнской смертности во всем мире; она составляет около 10 % случаев материнской смертности в США и приводит к стойкому неврологическому дефициту у 85 % выживших. Начало заболевания характеризуется внезапной сильной одышкой, цианозом и шоком, за которыми следуют неврологические нарушения от головной боли до судорог и комы. Если пациент переживает начальный кризис, обычно развивается отек легких, а также (у половины пациентов) ДВС-синдром в результате высвобождения тромбогенных веществ из амниотической жидкости. Основной причиной является попадание амниотической жидкости или тканей плода в материнскую циркуляцию через разрыв плацентарных оболочек или разрыв вен матки. Классические признаки включают присутствие в легочном микрососуде матери сквамозных клеток, отсеянных с кожи плода, волос, жира из казеозной ткани и муцина, полученного из дыхательного или желудочно-кишечного тракта плода. Другие признаки включают выраженный отек легких, *диффузное повреждение альвеол* , а также наличие тромбов из фибрина во многих сосудистых руслах вследствие ЦНС.

|  |
| --- |
|  |

**Эмболия атероматозными массами** вызывается холестерином и другими веществами, происходящими из распавшихся атероматозных бляшек, которые попадают в сосуды и переносятся кровотоком в системное кровообращение, обычно в мозг.

**ТРОМБОЭМБОЛИЯ ЛЁГОЧНОЙ АРТЕРИИ**

С 1970-х годов частота легочной эмболии (ЛЭ) остается довольно стабильной и составляет примерно 2-4 случая на 1000 госпитализированных пациентов в США, хотя эти показатели варьируются в зависимости от возраста пациента и диагноза (например, хирургические вмешательства, беременность и злокачественные опухоли повышают риск). Хотя за последние четверть века частота смертельных случаев ЛЭ (по результатам вскрытия) снизилась с 6 до 2 %, ЛЭ по-прежнему является причиной около 200 000 смертей в год в США. Более чем в 95 % случаев причиной ЛЭ являются тромбозы глубоких вен ног. Фрагментированные тромбы при тромбозе глубоких вен проходят через все более крупные каналы и правые отделы сердца, а затем попадают в легочное артериальное русло. В зависимости от размера эмбола он может закупорить главную легочную артерию, перекинуться через бифуркацию легочной артерии или выйти в более мелкие, разветвленные артерии. Часто встречаются множественные эмболы, возможно, последовательно или в виде множества мелких эмболов из одной большой массы; в целом, пациент, перенесший одну ЛЭ, подвержен высокому риску возникновения еще нескольких. В редких случаях эмбол может пройти через межпредсердный или межжелудочковый дефект и попасть в системное кровообращение (парадоксальная эмболия*)*.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | - | Большинство легочных эмболов (от 60 до 80 %) клинически не проявляют себя, поскольку имеют небольшие размеры. Со временем они становятся организованными и встраиваются в сосудистую стенку; в некоторых случаях после организации тромбоэмбола остается нежная, соединительная фиброзная *сеть*. |
|  | - | Внезапная смерть, правосторонняя сердечная недостаточность *(cor pulmonale)* или сердечно-сосудистый коллапс возникают, когда эмболы обтурируют 60 и более процентов легочного кровообращения. |
|  | - | Эмболическая обструкция артерий среднего размера с последующим разрывом сосуда может привести к легочному кровотечению, но обычно не вызывает инфаркта легкого. Это объясняется тем, что легкое имеет двойное кровоснабжение, и неповрежденное бронхиальное кровообращение продолжает перфузировать пораженную область. Однако подобный эмбол при левосторонней сердечной недостаточности (и нарушенном кровотоке в бронхиальной артерии) может привести к инфаркту. |
|  | - | Эмболическая обструкция мелких концевых артериолярных легочных ветвей обычно приводит к кровоизлиянию или инфаркту. |
|  | - | Множественные эмболии со временем могут вызвать легочную гипертензию и правожелудочковую недостаточность. |

|  |
| --- |
|  |
|  |
|  |  |

**СИСТЕМНАЯ ТРОМБОЭМБОЛИЯ**

Системная тромбоэмболия относится к эмболиям в артериальном кровообращении. Большинство из них (80 %) возникают из внутрисердечных муральных тромбов, две трети из которых связаны с инфарктами стенок левого желудочка, а еще четверть - с расширением левого предсердия и фибрилляцией. Остальная часть происходит из аневризмы аорты, тромбов в изъязвленных атеросклеротических бляшках или фрагментации вегетаций клапанов, а небольшая часть - из парадоксальных эмболий; от 10 до 15 % системных эмболий имеют неизвестное происхождение. В отличие от венозных эмболов, которые обычно оседают преимущественно в одном сосудистом русле (легком), артериолярные эмболы могут попадать в самые разные места; место остановки зависит от источника и относительного объема кровотока, который получают нижележащие ткани. Основными местами эмболизации артериол являются нижние конечности (75%) и головной мозг (10%), в меньшей степени поражаются кишечник, почки, селезенка и верхние конечности. Последствия эмболизации в той или иной ткани зависят от ее уязвимости к ишемии, калибра окклюзированного сосуда и наличия коллатерального кровоснабжения; в целом артериальные эмболы вызывают инфаркт пораженных тканей.

**Эмболия воротной вены**, хотя и встречается реже, чем эмболия легочного и системного кровообращения, характеризуется специфическими проявлениями и развитием, связанными с тяжелыми гемодинамическими нарушениями. Из-за большого объема воротной вены ее обструкция или обструкция ее ветвей приводит к переполнению венозной кровью органов брюшной полости (тонкой кишки, селезенки) и развитию синдрома портальной гипертензии, характеризующегося повышением давления в воротной вене с нормального значения 8-10 до 40-60 см вод. ст. Для этого синдрома характерны асцит, расширение поверхностных вен брюшной стенки и спленомегалия. Одновременно развиваются другие общеклинические проявления, такие как уменьшение венозного возврата к сердцу, снижение сердечного выброса и артериального давления, одышка и неврологические нарушения. На основе этих изменений происходит снижение волемии из-за накопления венозной крови в воротной вене (90% от свободной венозной крови), изменения которой приводят к тяжелым последствиям, гемодинамическим нарушениям и смерти.

**Ортоградная эмболия** представляет собой движение эмбола в направлении кровотока. К этому типу относится большинство описанных выше эмболов.

**Ретроградная эмболия** отличается от ортоградной тем, что движение эмбола происходит в направлении, противоположном направлению кровотока, и является результатом действия силы гравитации. В таких условиях, как правило, эмбол падает вниз до закупорки просвета сосуда. Это может произойти при разрыве массивного тромба из нижней полой вены или в случае попадания эмбола с инородным телом (пулей).

**Парадоксальная эмболия** представляет собой обструкцию артерий системного кровообращения с образованием эмбола в венах системного кровообращения. Это может произойти при пороках сердца с внутриартериальным или внутрижелудочковым дефектом. В этих условиях тромб не попадает в легочное кровообращение, а из правого отдела сердца попадает непосредственно в левый отдел сердца, а отсюда - непосредственно в системное кровообращение.

**Последствия** эмболии могут носить как местный характер - ишемия, венозная гиперемия, метастазирование воспалительного процесса или опухоли, так и общий - функциональные повреждения в зависимости от жизненной роли пораженного органа.

**Биологическое значение**. Эмболия имеет отрицательный биологический характер, так как является причиной местных и общих гемодинамических нарушений.

**Венозная гиперемия**

**Венозная гиперемия** представляет собой чрезмерное наполнение органа или ткани венозной кровью в результате затрудненного оттока по венам на фоне снижения перфузии.

**Этиология**. Общим эффектом всех этиологических факторов, характерных для венозной гиперемии, является увеличение механического сопротивления на пути оттока крови от органа или ткани. Это может быть связано с уменьшением градиента артериально-венозного давления, снижением аспирационной силы грудной клетки, уменьшением просвета сосудов (компрессия, облитерация, обструкция), а также с изменением структуры и механических возможностей вен.

Снижение артерио-венозного градиента давления является результатом нарушения функции сердца, при котором снижается насосная функция левого или правого желудочка при венозной гиперемии соответственно в системном или легочном кровообращении, уменьшается растяжимость сердца и ограничивается диастолическое наполнение желудочков при экссудативном перикардите. Это приводит к снижению артериального давления одновременно с повышением центрального венозного давления, что уменьшает артерио-венозный градиент давления, затрудняя возврат венозной крови к сердцу.

Снижение аспирационной силы грудной клетки обусловлено повышением внутригрудного давления, при опухолях средостения, плевральных скоплениях (гемоторакс, пневмоторакс). В нормальных условиях давление крови в области грудной клетки в крупных венах отрицательно по сравнению с атмосферным давлением. Повышение внутригрудного давления приводит к увеличению давления на уровне этих вен (становится положительным) и затрудняет возврат венозной крови к сердцу.

Уменьшение просвета сосуда в результате сдавливания может быть вызвано опухолью, рубцами, отеком, швами, которые сдавливают непосредственно вену, увеличивая сопротивление кровотоку. Препятствие просвету вены чаще возникает при образовании тромба. Различные патологические процессы, локализующиеся в стенке вены (воспаление, склероз, отложение веществ), приводят к облитерации - утолщению стенки, сопровождающемуся сужением просвета, что затрудняет венозный возврат к сердцу.

Другой причиной может быть конституциональная недостаточность эластичности на уровне венозной стенки, которая чаще проявляется на нижних конечностях и приводит к постепенной дилатации вен, относительной клапанной недостаточности, задержке крови в венах и повышению гидростатического давления. Это блокирует рефлюкс крови из тканей и приводит к венозной гиперемии.

В случае блокирования рефлюкса крови по магистральным венам происходит дилатация коллатеральных вен с явлениями венозной гиперемии. Так, при циррозе печени блокируется кровоток из воротной вены в печеночные вены с развитием портальной гипертензии. При этом состоянии открываются порто-кавальные анастомозы, при этом увеличивается кровоток по параумбиликальным венам, венам пищевода, гемороидальным венам, что приводит к значительной венозной гиперемии в этих областях.

**Патогенез.** Основным патогенетическим фактором, лежащим в основе всех изменений, выявляемых при венозной гиперемии, является снижение венозного рефлюкса с гипоперфузией органа. Это определяет все проявления венозной гиперемии: гемодинамические нарушения, лимфогенез и изменения местной лимфодинамики, нарушения метаболических процессов, изменение структуры и функции органа.

**Проявления**

**Гемодинамические изменения, нарушения лимфогенеза и местной лимфодинамики**:

1. Уменьшение оттока крови от органа под прямым действием этиологического фактора одновременно с временным адекватным артериальным снабжением ткани.
2. Чрезмерное скопление крови в венозном и капиллярном отделах микроциркуляторного русла, приводящее к повышению внутрисосудистого давления.
3. Уменьшение артериального притока, снижение линейной и объемной скорости крови; снижение кровоснабжения одновременно с повышением гидростатического давления в венах и капиллярах тканей.
4. Усиление сосудистой сети за счет расширения сосудов и их дополнительного наполнения кровью.
5. Усиление процесса трансмуральной фильтрации в капиллярах и венулах в результате повышения фильтрационного давления.
6. Снижение процесса интерстициально-капиллярной реабсорбции с избыточным накоплением интерстициальной жидкости и повышением механического давления в тканях.
7. Гемоконцентрация в области венозной гиперемии с повышением гематокрита, повышенной вязкостью крови, усилением агрегации клеточных компонентов крови и усилением свертываемости крови.
8. Усиление лимфогенеза в результате обильной транскапиллярной фильтрации
9. Уменьшение оттока лимфы из органа в результате сдавливания лимфатических сосудов повышенным механическим давлением.
10. Отек развивается в результате повышения гидростатического давления в капиллярах, гиперпроницаемости сосудов в условиях гипоксии, ацидоза и механических растяжений сосудистой стенки, а также в результате интерстициальной гиперосмолярности в зоне поражения.

***Метаболические изменения*:**

1. Уменьшение поступления кислорода и питательных веществ - гипоксия и гипонутриция;
2. Нарушения капиллярно-интерстициальных взаимодействий в области венозной гиперемии как следствие отека.
3. Снижение окислительных метаболических процессов и энергогенетических процессов.
4. Усиление анаэробных катаболических процессов с накоплением промежуточных метаболитов - метаболический ацидоз.
5. Качественные нарушения обмена веществ с накоплением молочной кислоты, кетоновых тел, продуктов протеолиза.
6. Ухудшение функции пораженного органа, снижение адаптивных, компенсаторных, защитных и восстановительных возможностей;
7. Развиваются гипоксические, гипонутритивные, гипоэнергетические и ацидотические повреждения клеток, некроз с уменьшением клеточной популяции, склероз - замещение специфической ткани соединительной.

***Внешние проявления*:**

1. Покраснение с цианотичным оттенком пораженной области из-за переполнения сосудов венозной кровью, богатой карбогемоглобином;
2. Увеличение органа или участка ткани из-за отека;
3. Снижение местной температуры как следствие уменьшения притока артериальной крови и снижения тканевых метаболических процессов, а также уменьшения энергогенеза.
4. Кровоизлияния в результате чрезмерного растяжения венозной стенки и ее разрыва.

***Последствия.*** Местные последствия венозной гиперемии различного происхождения имеют негативный биологический характер и обусловлены гипоперфузией, гипоксией, гипонутрицией, гипоэнергогенезом, дисметаболизмом органов. Основными последствиями венозной гиперемии являются:

1. Венозный стаз
2. Гипоксические, гипоэнергетические и дисметаболические повреждения клеток;
3. Некроз
4. Воспаление
5. Атрофия
6. Склероз органов

Одновременно с локальными изменениями венозная гиперемия генерализованного характера может вызывать и нарушения системной гемодинамики с тяжелыми последствиями. Чаще всего эти нарушения возникают при обструкции вен большого калибра - воротной вены, нижней полой вены. Накопление и задержка крови в этой вене (90% от активной крови) приводят к уменьшению возврата венозной крови к сердцу, что приводит к резкому снижению сердечного выброса и гипотонии (вазогенная недостаточность кровообращения, коллапс), снижению кровотока в жизненно важных органах, особенно в головном мозге (обморок).

**Биологическое значение**. Венозная гиперемия имеет негативный биологический характер. В связи с этим венозная гиперемия требует устранения препятствия из кровеносного сосуда для восстановления гемоциркуляции. Для восстановления поврежденных структур и функций после венозной гиперемии необходимо устранить основные патогенные факторы: гипоперфузию, гипонутрицию, ацидоз, метаболические нарушения.

**СТАЗ**

**Стаз** представляет собой снижение или прекращение кровотока на уровне микроциркуляции в органе или части ткани.

**Этиология**. Общим действием для всех этиологических факторов стаза является снижение или полное прекращение кровотока на уровне микроциркуляторного русла. По механизму действия этиологические факторы стаза можно разделить на несколько групп:

1. Ишемические факторы, которые уменьшают или прекращают приток артериальной крови к органу, вызывая ишемию и прекращение микроциркуляции; такой тип стаза называется *ишемическим стазом.*
2. Факторы, блокирующие или прекращающие венозный отток от органа, вызывающие венозную гиперемию и прекращение микроциркуляции; такой тип застоя называется *венозным стазом.*
3. Факторы, которые не изменяют артериальный приток и венозный отток, но увеличивают сопротивление кровообращению на уровне капилляров вплоть до прекращения кровотока; такой тип стаза называется *капиллярным стазом.*
4. Действие повреждающих факторов, таких как воздействие высокой или низкой температуры, сухость ткани, подвергающейся воздействию воздуха, воздействие гипертонических растворов NaCl, кислот, оснований, токсинов микроорганизмов.
5. Факторы, влияющие на эндотелиальный слой и уменьшающие просвет капилляров.
6. Факторы, оказывающие общее действие на организм - гипертоническая болезнь, атеросклероз, шок, коллапс, недостаточность кровообращения, острые воспалительные процессы, вирусные поражения (грипп).

**Патогенез**. Венозные и ишемические стазы являются прямым следствием венозной гиперемии и ишемии.

Основным патогенетическим фактором развития капиллярного стаза, независимо от его причины, является внутрикапиллярная агрегация эритроцитов, проявляющаяся их слипанием и образованием конгломератов, которые повышают периферическое сопротивление и создают препятствие для кровотока. Агрегация и агглютинация эритроцитов может быть результатом повышенной концентрации в регионе проагрегационных веществ (тромбоксан А2 , простагландины, катехоламины, агглютинины). Этот процесс связан с клеточной активацией и высвобождением биологически активных веществ. Большую роль в развитии стаза также отводят повышению вязкости крови в условиях гиперпроницаемости капилляров в пораженной области.

Повышение проницаемости капиллярной стенки под действием биологически активных веществ (серотонина, брадикинина), снижение местного рН и уменьшение коллоидно-осмотического давления, вызывающего экстравазацию жидкостей, в сочетании с дилатацией сосудов способствует повышению вязкости крови, снижению ее скорости, агрегации и агглютинации эритроцитов и, как следствие, развитию стаза крови. Этим процессам способствует также выход плазматических альбуминов из сосудов, приводящий к повышению концентрации макромолекулярных белков в плазме (глобулинов, фибриногена) - явление, снижающее отрицательный заряд эритроцитов и усиливающее их седиментацию. Кроме того, этиологические факторы химического происхождения могут проникать в капилляры и воздействовать непосредственно на эритроциты, изменяя их физико-химические свойства и способствуя их агрегации. Такой же эффект уменьшения отрицательного заряда эритроцитов оказывают повышенные концентрации ионов K+ и Mg++, высвобождающихся из клеток крови и эндотелиальных клеток при их повреждении. Поглощение ионов на поверхности эритроцитов нейтрализует отрицательный заряд, способствуя адгезии и агрегации эритроцитов. Как следствие, из эритроцитов будут высвобождатся проагрегационные вещества, которые еще больше усиливают их агрегацию, вызывая тем самым порочный круг.

Травма стенки капилляра с отеком и набуханием эндотелиальных клеток (например, под действием гистамина) также может вызвать повышение периферического сосудистого сопротивления и снижение скорости кровотока.

Каждый тип стаза имеет свои особенности.

*Капиллярный стаз* развивается в результате реологических нарушений крови или при капилляропатии, когда току крови по капиллярам противостоит непреодолимая сила сопротивления. В этих условиях столб крови из капилляров и венул становится неподвижным, кровь становится гомогенной, происходит набухание эритроцитов со значительной потерей гемоглобина, который вместе с плазмой переходит во внесосудистое пространство. Следует отметить, что при капиллярном стазе эритроциты не повреждаются и кровь не свертывается.

*Венозный стаз* является следствием венозной гиперемии, обусловленной наличием препятствия, затрудняющего венозный отток из тканей, что приводит к переполнению венозной кровью и повышению гидростатического давления на уровне венул и капилляров, которое, достигая уровня давления в артериолах, устраняет градиент давления и последовательно силу проталкивания крови по венам.

Венозный стаз развивается относительно медленно и имеет несколько стадий. Вначале возникает *престаз*, характеризующийся пульсирующими, маятникообразными движениями, за которыми следует окончательная остановка кровообращения. Пульсирующее движение крови обусловлено повышением гидростатического давления крови на уровне венул, которое становится равным диастолическому давлению на уровне артериол. Как следствие, кровь по капиллярам течет только в систолу, когда систолическое артериальное давление превышает давление в венулах, а в диастолу давление выравнивается и кровоток прекращается. Если фактор, вызывающий венозную гиперемию, сохраняется, гидростатическое давление крови в венозной области еще больше увеличивается, превышая диастолическое давление. В этой ситуации во время систолы сердца кровь на уровне микроциркуляторного русла будет течь в обычном направлении, но в диастолу сердца возникает противоположный градиент давления и кровь циркулирует в обратном направлении - таким образом, развиваются маятниковые движения крови на уровне микроциркуляторного русла. В конечном итоге амплитуда маятниковых движений крови будет постепенно уменьшаться, пока кровоток полностью не прекратится, что приведет к венозному застою.

*Ишемический стаз* - следствие ишемии, когда из-за препятствия приток крови полностью прекращается.

Венозный и ишемический стазы называют *вторичными,* так как они развиваются как следствие венозной гиперемии и ишемии. Венозный стаз и ишемический вначале представляют собой обратимые процессы, так как при устранении препятствия кровообращение восстанавливается. В обоих случаях, если кровоток не будет восстановлен в ближайшее время, начнется агрегация и агглютинация эритроцитов, сопровождающаяся повышенной сосудистой проницаемостью и развивающимися таким образом реологическими нарушениями крови. Присоединение к венозному и ишемическому стазу реологических изменений крови трансформирует их в необратимый капиллярный стаз, когда кровоток уже не может быть восстановлен. По степени распространения стаза он может быть локальным (в очагах воспаления) и генерализованным (малярия, сыпной тиф).

**Проявления**. Проявления вторичного стаза (венозного и ишемического) накладываются и усиливают первичные нарушения периферического кровообращения. Проявления капиллярного стаза присутствуют только в случае первичного стаза и являются следующими:

1. Снижение местной температуры, как следствие уменьшения или прекращения притока крови, уменьшение доставки кислорода с тяжелыми нарушениями метаболизма и энергогенеза в пораженных тканях;
2. Опухоль участка со стазом, вследствие локального отека из-за повышения гидростатического давления и усиления транскапиллярной фильтрации;
3. Цианоз из-за снижения скорости движения крови и накопления карбогемоглобина в сосудах;
4. Микрогеморрагии в результате высокого гидростатического давления на уровне микрососудов, а также гиперпроницаемости сосудов с экстравазацией эритроцитов.

**Последствия**. В области тканей со стазом крови, гипоперфузией и выраженной гипоксией возникают тяжелые метаболические нарушения, сопровождающиеся клеточными повреждениями, клеточной дистрофией, некробиозом, некрозом, воспалением, атрофией, склерозом. Из общих последствий стаза следует отметить резорбтивную интоксикацию, коагулопатию.

**Биологическое значение**. Застой имеет негативный биологический характер с тяжелыми последствиями и необратимыми повреждениями в пораженных тканях.

**Реологические заболевания крови**

Реологические свойства крови представляют собой ее способность оставаться жидкостью и протекать по сосудам и определяются, в частности, вязкостью крови и устойчивостью суспензии клеток крови и других компонентов.

Реологические свойства определяются многими факторами:

1) Концентрация и молекулярная масса простых веществ, растворенных в плазме крови;

2) Концентрация, молекулярная масса и заряд плазматического белка;

3) Концентрация, форма, размер и заряд клеток крови, взвешенных в плазме;

4) Взаимодействие клеток крови между собой и со стенками сосудов;

5 ) Диаметр и механические свойства сосудов;

В обычных условиях кровь представляет собой устойчивую взвесь клеток в плазме. Устойчивость взвеси обусловлена отрицательным электрическим зарядом эритроцитов и тромбоцитов, а также антиадгезивными и антиагрегационными свойствами тромбоцитов, постоянным соотношением между плазматическими белковыми фракциями и стабильной скоростью движения крови. Повышение уровня глобулина и/или фибриногена в крови приводит к их поглощению на поверхность эритроцитов, снижению их отрицательного заряда и уменьшению устойчивости кровяной взвеси с агрегацией эритроцитов. Снижение скорости движения крови усугубляет этот процесс.

Вязкость была определена Исааком Ньютоном для всех жидкостей как "отсутствие скольжения между соседними слоями жидкости", и это можно применить и к крови. При трении молекул веществ и частиц крови между собой и со стенками сосудов возникают силы, противодействующие кровотоку. Сопротивление, оказываемое кровью этим силам, прямо пропорционально вязкости. Вязкость крови и особенности сосудов (диаметр, эндотелий) в значительной степени определяют периферическое сопротивление, соответственно артериальное давление, что играет важную роль в гемодинамике. Относительная вязкость определяется путем сравнения скорости потока крови с потоком воды через капилляры. Вязкость воды условно принимается равной 1, вязкость крови составляет 4,6 (у мужчин - 4,7, у женщин - 4,4), а вязкость плазмы - 1,86. Таким образом, количество клеток крови представляет собой основной фактор, определяющий вязкость крови.

Повышение вязкости крови может быть обусловлено уменьшением объема плазмы или увеличением концентрации и общего объема компонентов крови в плазме (клеток, белков). В обоих случаях наблюдается гемоконцентрация с повышенной вязкостью крови и высоким периферическим сопротивлением. Объем плазмы уменьшается при тяжелой дегидратации, например при рвоте или диарее (холера, дизентерия, сальмонеллы), массивных и глубоких ожогах с интра- и экстракорпоральными гидрокровоизлияниями, тяжелой гипертермии с обильным потоотдением, интоксикации токсичными боевыми газами, вызывающими химический ожог легких и накопление жидкости в легочной ткани (до 10 л), форсированном диурезе и др. Увеличение количества клеток крови характерно для абсолютного эритроцитоза, при усилении эритропоэза в качестве компенсаторной реакции, а также при лейкозах. В этих условиях повышается гематокрит, кровь становится вязкой, снижается скорость движения крови, может происходить агрегация эритроцитов и тромбогенез. Как правило, этот процесс обратим, но в тяжелых случаях обезвоживания или лейкемической полицитемии, когда значительно повышается периферическое сопротивление, может привести к гипертрофии сердца с сердечной недостаточностью.

Снижение вязкости крови - гидремия - развивается при увеличении жидкой части крови или снижении концентрации клеток крови. Объем плазмы по отношению к объему клеток крови увеличивается при нарушениях функции почек, при быстрой реабсорбции отеков, при массивном переливании плазмы или компонентов крови для восстановления объема циркулирующей крови. Объем клеток крови уменьшается при анемии или массивных кровоизлияниях.

Одной из часто встречающихся форм реологических нарушений крови является нарушение стабильности элементов крови, называется **сладжем**. Сладж приводит к повышению вязкости крови, но в то же время сам может быть следствием первично повышенной вязкости крови. Суть заключается в агрегации эритроцитов и образовании эритроцитарных столбиков, состоящих из нескольких эритроцитов, а также присоединении тромбоцитов и лейкоцитов и образовании конгломератов разнообразных форм и размеров, закупоривающих кровеносные сосуды. Внутрисосудистая агглютинация и агрегация клеток крови известна давно (Haller, 1754; Lister, 1858), но впервые это явление было изучено, доказано и названо осадком Knisely (1941). Сладж отличается от капиллярного стаза тем, что при сладже агрегация эритроцитов происходит не только в капиллярах, но и в сосудах разного калибра, в том числе в венах и артериях. Клинически это явление проявляется повышением скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Сладж может быть вызван нарушениями центральной или региональной гемодинамики (сердечная недостаточность, венозный стаз, ишемия); повышением вязкости крови (гемоконцентрация, гиперпротеинемия, полицитемия); переохлаждением или гипертермией, ожогами; интоксикацией арсением, кадмием, эфиром, хлороформом; газовая или липидная эмболия; различные формы шока, олигурия, острая сосудистая недостаточность; заболевания, связанные с повышением уровня фибриногена и глобулинов в крови, одновременно со снижением альбуминов (макроглобулинемия, сахарный диабет, ишемическая болезнь сердца). Осадок можно вызвать внутривенным введением макромолекулярных веществ (декстран, денатурированные белки, метилцеллюлоза), АДФ, АТФ, этилового спирта, тромбина, серотонина, норадреналина, брадикинина.

По своему характеру сладж может быть обратимым, если имеет место только агрегация клеток крови, и необратимым, если имеет место агглютинация.

В зависимости от размера и формы конгломератов и плотности эритроцитов различают следующие виды сладжа:

а) *Классический* - агрегаты имеют большие размеры, неправильную форму и высокую плотность эритроцитов, развивается при обструкции сосудов.

б) *Декстрановый* - агрегаты различных размеров, круглой формы, высокой плотности эритроцитов; образуется при внутривенном введении макромолекулы декстрана (полисахарид, образующийся при воздействии бактерий на сахарозу: используется в качестве заменителя плазмы при переливании крови);

в) *Аморфный* - огромное количество мелких агрегатов зернистой формы из нескольких эритроцитов; образуется при внутривенном введении этилового спирта, АДФ, АТФ, тромбина, серотонина и норадреналина.

При различных типах сладжа размеры агрегатов варьируют от 10x10 до 100x200 мкм. Внутрисосудистый процесс агрегации может иметь локальный или генерализованный характер и протекать в определенном порядке. Первоначально агрегаты образуются в капиллярах и венулах из тромбоцитов и хиломикронов, которые фиксируются на сосудистой стенке или переносятся кровотоком в другие регионы, где вызывают другие очаги агрегации. В конечном итоге этот процесс включает образование агрегатов из эритроцитов сначала в венулах, а затем в артериолах, что приводит к снижению скорости кровотока и еще большему ухудшению микроциркуляции.

Патогенез внутрисосудистой агрегации эритроцитов объясняется: клеточной активацией и высвобождением веществ с сильным проагрегационным действием (АДФ, тромбоксан, кинин, гистамин); снижением отрицательного электрического заряда на уровне внешней поверхности клеток крови вследствие повышения концентрации катионов калия, кальция, магния, высвобождающихся из поврежденных клеток, а также в условиях повышенного уровня макромолекулярных белков в плазме (фибриногена и глобулинов). Кроме того, адсорбция белкового мицелия на поверхности эритроцитов приводит к их седиментации и способствует процессам адгезии, агрегации и агглютинации.

Локализованный сладж приводит к региональным нарушениям кровообращения (стаз, ишемия, венозная гиперемия). Вследствие этого снижается перфузия в капиллярах, где циркулирует только плазма, что вызывает десквамацию эндотелия, явление, которое усугубляется кислой реакцией среды, накоплением метаболических остатков и биологически активных веществ (серотонина, гистамина), выделяемых при дегрануляции тканевых базофилов из прилегающих тканей. Повышение сосудистой проницаемости и экстравазация жидкости из сосудов еще больше способствует увеличению вязкости крови с уменьшением скорости циркуляции, что усугубляет феномен сладжа. На фоне этих изменений происходит снижение сосудисто-интерстициального обмена, тканевая гипоксия, снижение энергогенеза и дисфункция органов и систем органов. Комплекс физиопатологических изменений микроциркуляции, развивающийся при агрегации сосудов и характеризующийся снижением тофических процессов в тканях, называется *капилляро-трофической недостаточностью*. Таким образом, феномен сладжа, который первоначально развивается как местная реакция на повреждение, в динамике может стать системной реакцией или даже общей реакцией организма.

Последствиями осадка являются нарушения местного кровообращения (стаз и ишемия), трофические и энергогенетические расстройства, клеточные повреждения, некроз, воспаление.

**Гемостаз и тромбоз**

 Нормальный гемостаз - это следствие жестко регулируемых процессов, которые поддерживают кровь в жидком состоянии в нормальных сосудах, но при этом позволяют быстро сформировать гемостатический тромб в месте повреждения сосуда. Патологическим аналогом гемостаза является тромбоз; он включает в себя образование кровяных сгустков (тромбов) в неповрежденных сосудах. И гемостаз, и тромбоз включают три компонента: сосудистую стенку (особенно эндотелий), тромбоциты и коагуляционный каскад.

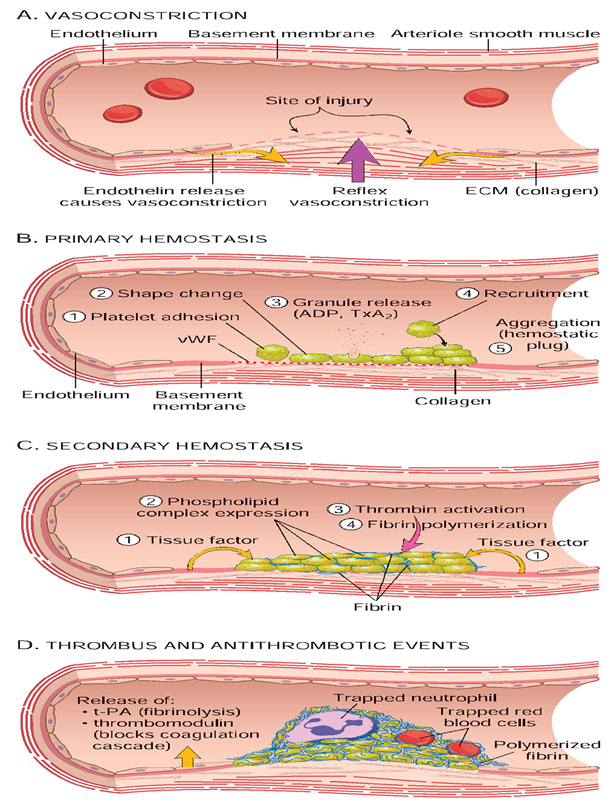
**НОРМАЛЬНЫЙ ГЕМОСТАЗ**

- После первоначального повреждения наступает кратковременная вазоконстрикция артериол, опосредованная рефлекторными нейрогенными механизмами и усиленная местной секрецией таких факторов, как эндотелин. Однако этот эффект является преходящим, и кровотечение возобновилось бы, если бы не активация тромбоцитарной и коагуляционной систем.

- Повреждение эндотелия обнажает высокотромбогенный *субэндотелиальный внеклеточный матрикс (ECM),* способствуя прилипанию и активации тромбоцитов. Активация тромбоцитов приводит к резкому изменению их формы (от маленьких округлых дисков до плоских пластинок с заметно увеличенной площадью поверхности), а также к высвобождению секреторных гранул. В течение нескольких минут секретируемые продукты привлекают дополнительные тромбоциты (агрегация) для формирования гемостатической пробки; этот процесс называют *первичным гемостазом*.

- Тканевой фактор, также известный как фактор III и *тромбопластин, представляет собой* мембраносвязанный прокоагулянтный гликопротеин, синтезируемый эндотелиальными клетками. Он действует совместно с фактором VII (см. ниже) как основной in vivo инициатор каскада коагуляции, в конечном итоге приводящий к образованию тромбина. Тромбин расщепляет циркулирующий фибриноген до нерастворимого фибрина, создавая фибриновую сетку, а также вызывает дополнительный набор и активацию тромбоцитов. Эта последовательность, вторичный гемостаз, укрепляет первоначальную тромбоцитарную пробку.

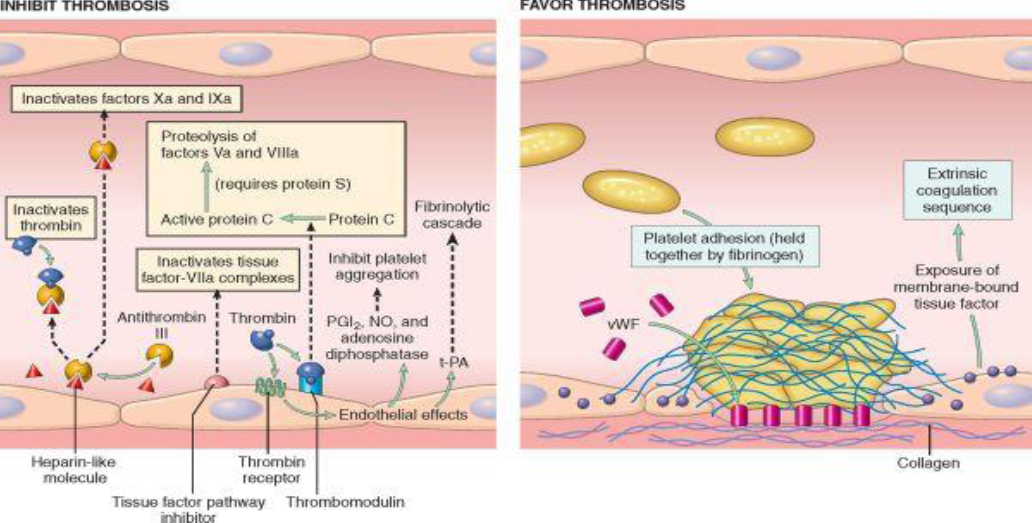
- Полимеризованный фибрин и агрегаты тромбоцитов образуют прочную, постоянную пробку, предотвращающую дальнейшее кровотечение. На этом этапе запускаются контррегуляторные механизмы (например, тканевой активатор плазминогена, t-PA), чтобы ограничить гемостатическую пробку местом повреждения.



**Рис. 1. Нормальный гемостаз**. A. После повреждения сосудов местные нейрогуморальные факторы вызывают преходящую вазоконстрикцию. В. Тромбоциты связываются через рецепторы гликопротеина Ib (GpIb) с фактором фон Виллебранда (vWF) на открытом внеклеточном матриксе (ECM) и активируются, претерпевая изменение формы и высвобождение гранул. Высвобождающиеся аденозиндифосфат (АДФ) и тромбоксан А2 (ТхА2) вызывают дополнительную агрегацию тромбоцитов за счет связывания рецепторов GpIIb-IIIa с фибриногеном и формируют первичную гемостатическую пробку. C. Локальная активация каскада коагуляции (с участием тканевого фактора и фосфолипидов тромбоцитов) приводит к полимеризации фибрина, "цементируя" тромбоциты в окончательную вторичную гемостатическую пробку. D. Контррегуляторные механизмы, опосредованные тканевым активатором плазминогена (t-PA, фибринолитический продукт) и тромбомодулином, ограничивают гемостатический процесс местом повреждения. (Из Robbins-Cotran; Pathological basis of disease)

**Эндотелий**

Эндотелиальные клетки являются ключевыми игроками в регуляции гомеостаза, поскольку баланс между анти- и протромботической активностью эндотелия определяет образование или растворение тромба. В норме эндотелиальные клетки проявляют антитромбоцитарные, антикоагулянтные и фибринолитические свойства, однако после травмы или активации они приобретают многочисленные прокоагулянтные свойства. Помимо травмы, эндотелий может быть активирован инфекционными агентами, гемодинамическими силами, плазменными медиаторами и цитокинами.



**Рис. 2. Анти- и прокоагулянтная активность эндотелия**. NO - оксид азота; PGI2 - простациклин; t-PA - тканевой активатор плазминогена; vWF - фактор фон Виллебранда. Рецептор тромбина также называют рецептором, активируемым протеазой (PAR). (Из Robbins-Cotran; Pathological basis of disease)

**Антитромботические свойства**

В нормальных условиях эндотелиальные клетки активно предотвращают тромбообразование, вырабатывая факторы, которые блокируют адгезию и агрегацию тромбоцитов, препятствуют свертыванию крови и расщепляют тромбы.

*- Антитромбоцитарные эффекты*. Неповрежденный эндотелий не позволяет тромбоцитам (и плазменным факторам свертывания) связываться с высокотромбогенным субэндотелиальным ЭЦМ. Неактивированные тромбоциты не прилипают к эндотелиальным клеткам, и даже если тромбоциты активированы, простациклин (PGI2) и оксид азота, вырабатываемые эндотелиальными клетками, препятствуют адгезии тромбоцитов. Оба эти медиатора являются мощными вазодилататорами и ингибиторами агрегации тромбоцитов; их синтез эндотелием стимулируется несколькими факторами, образующимися в процессе свертывания крови (например, тромбином и цитокинами). Эндотелиальные клетки также вырабатывают аденозиндифосфатазу, которая деградирует аденозиндифосфат (АДФ) и дополнительно ингибирует агрегацию тромбоцитов.

*- Антикоагулянтные эффекты*. Эти эффекты опосредованы связанными с эндотелиальной мембраной гепариноподобными молекулами, тромбомодулином и ингибитором пути тканевого фактора (см. рис. 4-6). Гепариноподобные молекулы действуют опосредованно: они являются кофакторами, которые значительно усиливают инактивацию тромбина и некоторых других факторов свертывания плазменным белком антитромбином III (см. далее). Тромбомодулин связывается с тромбином и превращает его из прокоагулянта в антикоагулянт благодаря своей способности активировать протеин С, который ингибирует свертывание крови, инактивируя факторы Va и VIIIa. Эндотелий также вырабатывает протеин S, кофактор для протеина С, и ингибитор пути тканевого фактора (TFPI), белок клеточной поверхности, который непосредственно ингибирует активность тканевого фактора - фактора VIIa и фактора Xa.

*- Фибринолитическое действие*. Эндотелиальные клетки синтезируют активатор плазминогена тканевого типа (t-PA), протеазу, которая расщепляет плазминоген с образованием плазмина; плазмин, в свою очередь, расщепляет фибрин, разрушая тромбы.

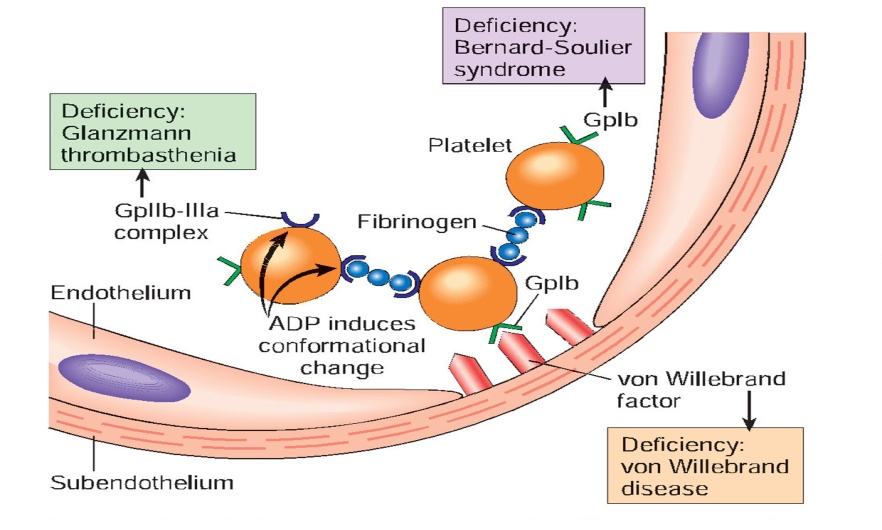
**Протромботические свойства**

В то время как нормальные эндотелиальные клетки ограничивают свертывание крови, травма и воспаление эндотелиальных клеток вызывают протромботическое состояние, которое изменяет активность тромбоцитов, белков свертывания и фибринолитической системы.

*- Эффекты тромбоцитов*. Повреждение эндотелия позволяет тромбоцитам связаться с нижележащим внеклеточным матриксом; последующая адгезия происходит через взаимодействие с фактором фон Виллебранда (vWF), который является продуктом нормальных эндотелиальных клеток и важным кофактором для связывания тромбоцитов с элементами матрикса.

*- Прокоагулянтные эффекты*. В ответ на цитокины (например, фактор некроза опухоли [TNF] или интерлейкин-1 [IL-1]) или бактериальный эндотоксин эндотелиальные клетки синтезируют тканевой фактор - основной активатор внешнего каскада свертывания крови. Кроме того, активированные эндотелиальные клетки усиливают каталитическую функцию активированных факторов свертывания IXa и Xa.

*- Антифибринолитические эффекты*. Эндотелиальные клетки выделяют ингибиторы активатора плазминогена (PAIs), которые ограничивают фибринолиз и способствуют тромбообразованию.



**Рис.3. Адгезия и агрегация тромбоцитов**. Фактор фон Виллебранда функционирует как адгезионный мост между субэндотелиальным коллагеном и гликопротеином Ib (GpIb) рецептора тромбоцитов. Агрегация происходит благодаря фибриногену, соединяющему рецепторы GpIIb-IIIa на разных тромбоцитах. Врожденный дефицит различных рецепторов или молекул-связок приводит к заболеваниям, обозначенным цветными рамками. АДФ - аденозиндифосфат. (Из Robbins-Cotran; Pathological basis of disease)

В целом, интактные, неактивированные эндотелиальные клетки препятствуют адгезии тромбоцитов и свертыванию крови. Однако повреждение или активация эндотелия приводит к формированию прокоагулянтного фенотипа, который усиливает образование тромбов.

**Тромбоциты**

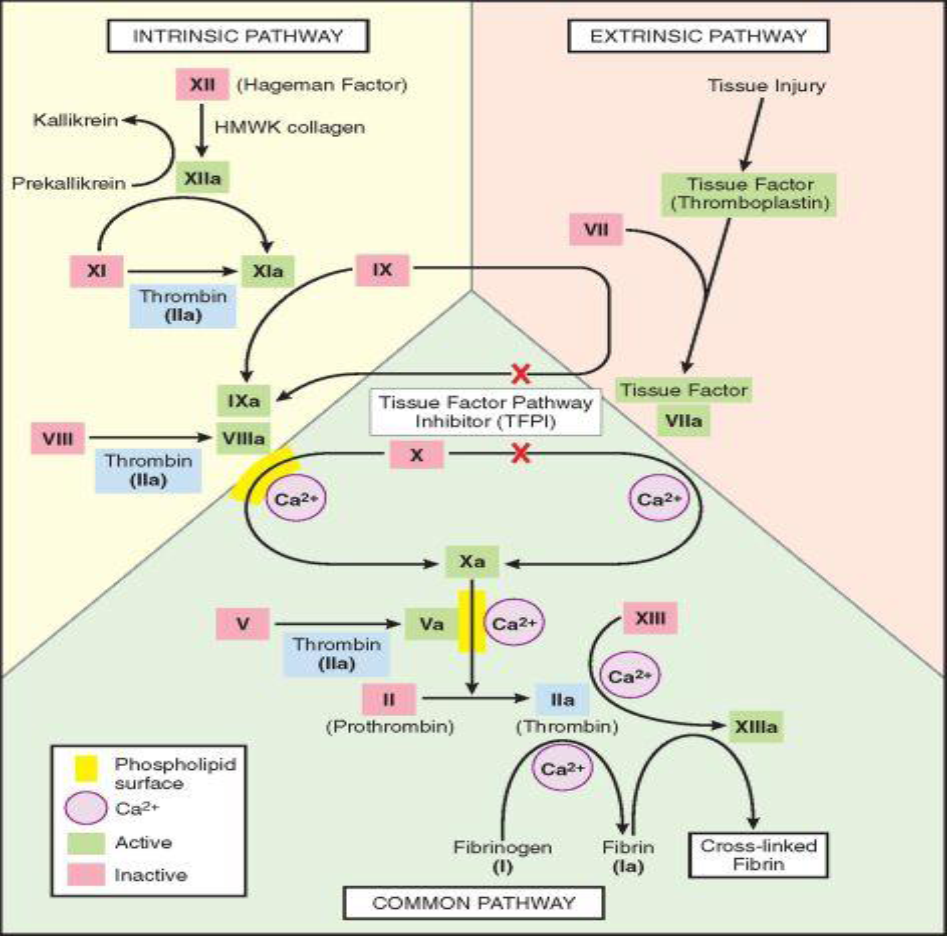
Тромбоциты - это дискообразные фрагменты ануклеиновых клеток, которые вырабатываются из мегакариоцитов костного мозга. Они играют важнейшую роль в нормальном гемостазе, образуя гемостатическую пробку, которая первоначально закрывает сосудистые дефекты, и обеспечивает поверхность, на которой собираются и концентрируются активированные факторы свертывания. Их функционирование зависит от нескольких гликопротеиновых рецепторов, сократительного цитоскелета и двух типов цитоплазматических гранул. α-Гранулы имеют на своих мембранах молекулу адгезии P-селектин и содержат фибриноген, фибронектин, факторы V и VIII, тромбоцитарный фактор 4 (гепарин-связывающий хемокин), фактор роста, полученный из тромбоцитов (PDGF), и трансформирующий фактор роста-β (TGF-β). Плотные (или δ) гранулы содержат АДФ и АТФ, ионизированный кальций, гистамин, серотонин и эпинефрин.

После повреждения сосудов тромбоциты сталкиваются с такими компонентами ЭКМ, как коллаген и адгезивный гликопротеин vWF. При контакте с этими белками тромбоциты подвергаются: (1) адгезии и изменению формы, (2) секреции (реакции высвобождения) и (3) агрегации.

- Адгезия тромбоцитов к ЭКМ опосредуется в основном через взаимодействие с vWF, который действует как мост между поверхностными рецепторами тромбоцитов (например, гликопротеином Ib [GpIb]) и открытым коллагеном. Хотя тромбоциты могут прилипать и к другим компонентам ЭКМ (например, фибронектину), ассоциации vWF-GpIb необходимы для преодоления высоких сдвиговых сил текущей крови. Отражением важности этих взаимодействий является генетический дефицит vWF (болезнь фон Виллебранда) или его рецептора (синдром Бернара-Сулье), приводящий к нарушениям кровообращения.

- Секреция (реакция высвобождения) обоих типов гранул происходит вскоре после адгезии. Различные агонисты могут связывать поверхностные рецепторы тромбоцитов и запускать каскад внутриклеточного фосфорилирования белков, что в конечном итоге приводит к дегрануляции. Высвобождение содержимого плотных тел особенно важно, поскольку кальций необходим для каскада коагуляции, а АДФ является мощным активатором агрегации тромбоцитов. АДФ также вызывает дополнительное высвобождение АДФ, усиливая процесс агрегации. Наконец, активация тромбоцитов приводит к появлению на их поверхности отрицательно заряженных фосфолипидов (в частности, фосфатидилсерина). Эти фосфолипиды связывают кальций и служат важнейшими местами зарождения комплексов, содержащих различные факторы свертывания крови.

- Агрегация тромбоцитов следует за адгезией и высвобождением гранул. Помимо АДФ, важным стимулом, усиливающим агрегацию тромбоцитов, является вазоконстриктор тромбоксан А2 (TxA2), который приводит к образованию первичной гемостатической пробки. Хотя эта начальная волна агрегации обратима, одновременная активация каскада коагуляции приводит к образованию тромбина, который стабилизирует тромбоцитарную пробку с помощью двух механизмов. Во-первых, тромбин связывается с протеазно-активируемым рецептором (PAR) на мембране тромбоцитов и в сочетании с ADP и TxA2 вызывает дальнейшую агрегацию тромбоцитов. За этим следует сокращение тромбоцитов - событие, зависящее от цитоскелета тромбоцитов, которое создает необратимо сросшуюся массу тромбоцитов, представляющую собой окончательную вторичную гемостатическую пробку. Во-вторых, тромбин превращает фибриноген в фибрин в непосредственной близости от тромбоцитарной пробки, функционально цементируя тромбоциты на месте.



**Рис.4. Каскад коагуляции**. Фактор IX может быть активирован либо фактором XIa, либо фактором VIIa; в лабораторных исследованиях активация преимущественно зависит от фактора XIa внутреннего пути. Факторы в красных клетках представляют собой неактивные молекулы; активированные факторы обозначаются строчной буквой "а" и зеленой клеткой. Обратите внимание на многочисленные точки, где тромбин (фактор IIa; светло-голубые квадратики) способствует свертыванию крови через петли положительной обратной связи. Красные "иксы" обозначают точки действия ингибитора пути тканевого фактора (TFPI), который ингибирует активацию факторов X и IX фактором VIIa. PL - фосфолипид; HMWK - высокомолекулярный кининоген. (Из Robbins-Cotran; Pathological basis of disease)

Нерасщепленный фибриноген также является важным компонентом агрегации тромбоцитов. Активация тромбоцитов АДФ вызывает конформационные изменения в рецепторах GpIIb-IIIa тромбоцитов, что приводит к связыванию с фибриногеном - крупным белком, образующим мостовые взаимодействия между тромбоцитами, способствующие агрегации тромбоцитов Предсказуемо наследственный дефицит GpIIb-IIIa приводит к нарушению кровообращения (тромбастения Гланцмана). Признание центральной роли различных рецепторов и медиаторов в сшивании тромбоцитов привело к разработке терапевтических средств, блокирующих агрегацию тромбоцитов - например, путем вмешательства в активность тромбина, блокирования связывания АДФ (клопидогрель) или связывания с рецепторами GpIIb-IIIa (синтетические антагонисты или моноклональные антитела).[18] Антитела против GpIb находятся в разработке.

Эритроциты и лейкоциты также содержатся в гемостатических пробках. Лейкоциты прилипают к тромбоцитам через P-селектин и к эндотелию с помощью нескольких рецепторов адгезии; они способствуют воспалению, сопровождающему тромбоз. Тромбин также способствует развитию тромбоз-ассоциированного воспаления, непосредственно стимулируя адгезию нейтрофилов и моноцитов и генерируя хемотаксические продукты расщепления фибрина при расщеплении фибриногена.

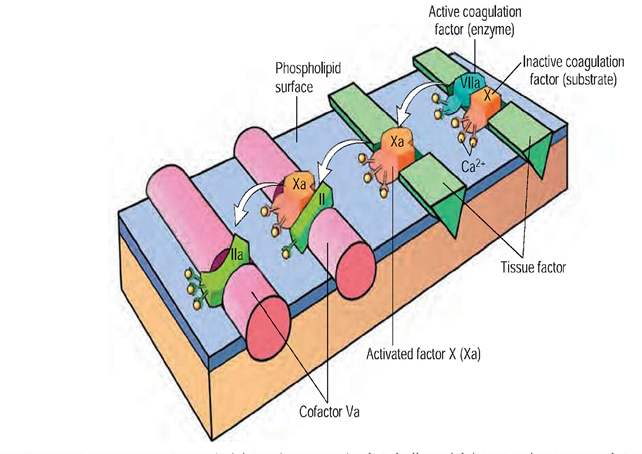
**Взаимодействие тромбоцитов и эндотелиальных клеток.**

Взаимодействие тромбоцитов и эндотелия оказывает глубокое влияние на формирование тромбов. Вырабатываемый эндотелиальными клетками простагландин PGI2 (простациклин) подавляет агрегацию тромбоцитов и является мощным вазодилататором; напротив, вырабатываемый тромбоцитами TxA2 активирует агрегацию тромбоцитов и является вазоконстриктором. Эффекты, опосредованные PGI2 и TxA2, тонко сбалансированы, чтобы эффективно модулировать функцию тромбоцитов и сосудистой стенки: в исходном состоянии агрегация тромбоцитов предотвращается, в то время как повреждение эндотелия способствует образованию гемостатических пробок. Клиническая польза аспирина (необратимого ингибитора циклооксигеназы) для лиц, подверженных риску коронарного тромбоза, заключается в его способности постоянно блокировать синтез TxA2 в тромбоцитах. Хотя производство PGI2 эндотелием также подавляется аспирином, эндотелиальные клетки могут ресинтезировать активную циклооксигеназу и таким образом преодолевать блокаду. Подобно PGI2, эндотелиальный оксид азота также действует как вазодилататор и ингибитор агрегации тромбоцитов.

**Каскад коагуляции**

Каскад коагуляции - это третье звено гемостатического процесса. Каскад коагуляции - это, по сути, усиливающаяся серия ферментативных превращений; на каждом этапе происходит протеолитическое расщепление неактивного профермента в активированный фермент, кульминацией которого является образование тромбина. Тромбин - важнейший фактор свертывания крови, который может действовать на многих этапах процесса. В завершение протеолитического каскада тромбин превращает растворимый белок плазмы фибриноген в мономеры фибрина, которые полимеризуются в нерастворимый гель. Фибриновый гель заключает тромбоциты и другие циркулирующие клетки в окончательную вторичную гемостатическую пробку, а полимеры фибрина ковалентно сшиваются и стабилизируются фактором XIIIa (который сам активируется тромбином).

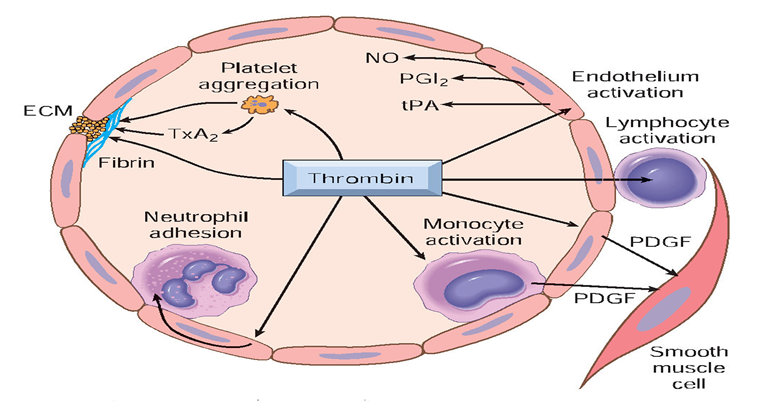
Каждая реакция в этом пути происходит в результате сборки комплекса, состоящего из фермента (активированный фактор свертывания), субстрата (проферментная форма фактора свертывания) и кофактора (ускоритель реакции). Эти компоненты обычно собраны на фосфолипидной поверхности и удерживаются вместе ионами кальция (к слову, свертывание крови предотвращается присутствием хелаторов кальция). Требование тесного взаимодействия факторов свертывания обеспечивает нормальную локализацию свертывания на поверхности активированных тромбоцитов или эндотелия; его можно сравнить с "игрой" комплексов, в котором факторы свертывания успешно переходят от одного партнера к другому. Связывание факторов свертывания II, XII, IX и X с кальцием зависит от присоединения γ-карбоксильных групп к определенным остаткам глутаминовой кислоты на этих белках. В этой реакции в качестве кофактора используется витамин К, против которого действуют такие препараты, как кумадин, широко используемый антикоагулянт.



**Рис.** 5**. Схематическое изображение превращения фактора X в фактор Xa, который, в свою очередь, превращает фактор II (протромбин) в фактор IIa (тромбин**). Начальный комплекс состоит из протеолитического фермента (фактор VIIa), субстрата (фактор X) и ускорителя реакции (тканевой фактор), собранных на фосфолипидной поверхности тромбоцита. Ионы кальция удерживают собранные компоненты вместе и необходимы для реакции. Активированный фактор Xa становится протеазой для второго соседнего комплекса в каскаде коагуляции, превращая субстрат протромбина (II) в тромбин (IIa), используя фактор Va в качестве ускорителя реакции. (Из Robbins-Cotran; Pathological basis of disease)

Традиционно внешний и (экстернальный) и внутренний (интреннальный) пути, сходятся на активации фактора X. Экстернальный путь был так назван потому, что он требует добавления экзогенного триггера (первоначально его обеспечивали тканевые экстракты); интреннальный путь требует только воздействия фактора XII (фактора Хагемана) на тромбогенные поверхности (достаточно даже стекла). Однако такое разделение в значительной степени является артефактом испытаний in vitro; на самом деле между этими двумя путями существует несколько взаимосвязей. Более того, экстернальный путь является наиболее физиологически значимым путем коагуляции, возникающим при повреждении сосудов; он активируется тканевым фактором (также известным как тромбопластин или фактор III), мембраносвязанным липопротеином, экспрессирующимся в местах повреждения.

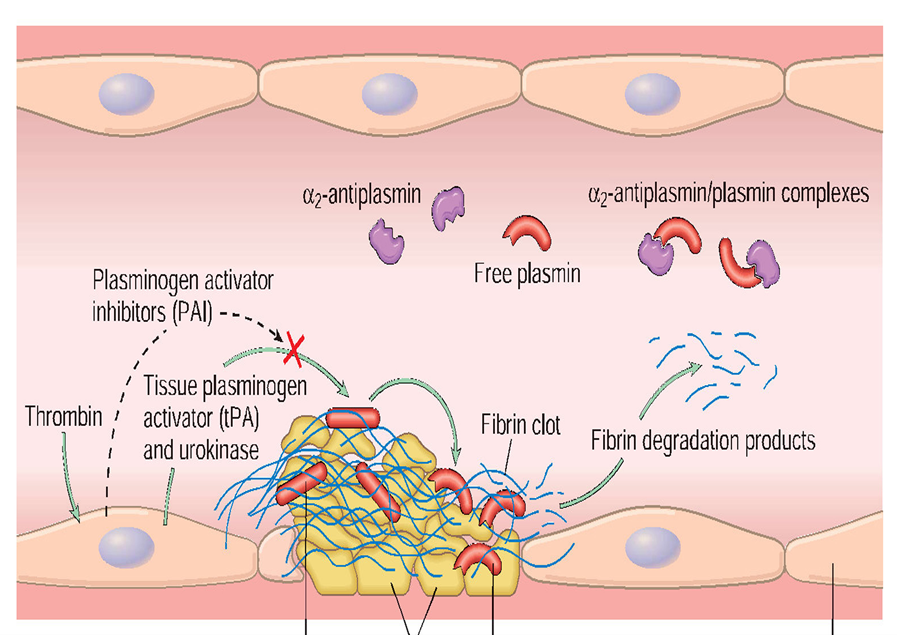
Помимо катализации последних этапов каскада свертывания крови, тромбин оказывает широкий спектр провоспалительных эффектов. Большинство этих эффектов тромбина происходит через активацию семейства протеазно-активируемых рецепторов (PARs), которые принадлежат к семейству рецепторов, связанных с G-белками. PARs экспрессируются на эндотелии, моноцитах, дендритных клетках, Т-лимфоцитах и других типах клеток. Активация рецептора начинается с расщепления внеклеточного конца PAR; при этом образуется связанный пептид, который связывается с "обрезанным" рецептором, вызывая конформационное изменение, запускающее сигнализацию.



**Рис. 6. Роль тромбина в гемостазе и клеточной активации**. Тромбин играет важнейшую роль в образовании сшитого фибрина (путем превращения фибриногена в фибрин и активации фактора XIII), а также в активации ряда других факторов свертывания крови (см. рис. 4-8 ). Через протеазно-активируемые рецепторы (PARs, см. текст) тромбин также модулирует несколько видов клеточной активности. Он непосредственно вызывает агрегацию тромбоцитов и выработку TxA2, а также активирует эндотелий для экспрессии молекул адгезии и различных фибринолитических (t-PA), вазоактивных (NO, PGI2) и цитокиновых медиаторов (например, PDGF). Тромбин также непосредственно активирует лейкоциты. ECM - внеклеточный матрикс; NO - оксид азота; PDGF - фактор роста тромбоцитов; PGI2 - простациклин; TxA2 - тромбоксан A2; t-PA - тканевой активатор плазминогена. Дополнительные антикоагулянтные действия, опосредованные тромбином, в том числе через тромбомодулин, см. на рис. 4-7. (Из Robbins-Cotran, Pathological basis of disease).

После активации каскад коагуляции должен быть ограничен местом повреждения сосуда, чтобы предотвратить внезапное свертывание крови во всем сосудистом дереве. Помимо ограничения активации факторов местами, где находятся открытые фосфолипиды, свертывание крови контролируют три категории эндогенных антикоагулянтов. (1) Антитромбины (например, антитромбин III) подавляют активность тромбина и других сериновых протеаз, включая факторы IXa, Xa, XIa и XIIa. Антитромбин III активируется путем связывания с гепариноподобными молекулами на эндотелиальных клетках; отсюда клиническая польза введения гепарина для минимизации тромбообразования. (2) Протеины C и S - это витамин K-зависимые белки, которые действуют в комплексе, протеолитически инактивирующем факторы Va и VIIIa. Активация протеина С тромбомодулином была описана ранее. (3) TFPI - это белок, вырабатываемый эндотелием (и другими типами клеток), который инактивирует комплексы тканевой фактор-фактор VIIa.

Активация коагуляционного каскада также приводит в движение фибринолитический каскад, который регулирует размер конечного сгустка. Фибринолиз осуществляется в основном за счет ферментативной активности плазмина, который расщепляет фибрин и препятствует его полимеризации. Образующиеся продукты расщепления фибрина (ПРФ или продукты деградации фибрина) также могут выступать в качестве слабых антикоагулянтов. Повышенный уровень ПРФ (в первую очередь D-димеров фибрина) может использоваться для диагностики аномальных тромботических состояний, включая диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), тромбоз глубоких вен или тромбоэмболию легочной артерии (описано далее). Плазмин образуется в результате ферментативного катаболизма неактивного циркулирующего предшественника плазминогена либо с помощью фактора XII-зависимого пути, либо с помощью активаторов плазминогена (АП). Наиболее важным из АП является t-PA; он синтезируется в основном эндотелием и наиболее активен, когда связан с фибрином. Сродство к фибрину делает t-PA полезным терапевтическим агентом, поскольку он в значительной степени ограничивает фибринолитическую активность местами недавнего тромбоза. Урокиназоподобный АП (u-PA) - еще один ПА, присутствующий в плазме крови и в различных тканях; он может активировать плазмин в жидкой фазе. Наконец, плазминоген может быть расщеплен до плазмина бактериальным ферментом стрептокиназой - активность, которая может иметь клиническое значение при некоторых бактериальных инфекциях. Как и любой другой мощный регулятор, активность плазмина жестко ограничена. Чтобы избыток плазмина не лизировал тромбы без разбора в других частях тела, свободный плазмин быстро инактивируется ингибитором α2-плазмина.

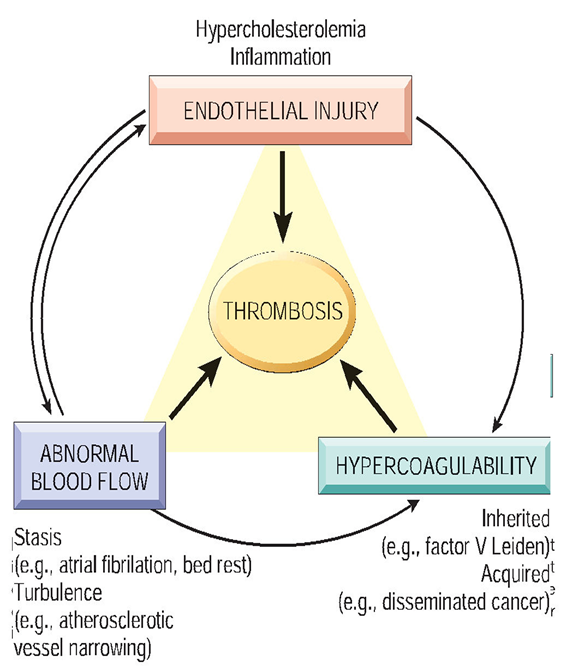


**Рис.7. Фибринолитическая система, иллюстрирующая различные активаторы и ингибиторы плазминогена**

Эндотелиальные клетки также регулируют баланс коагуляции/антикоагуляции, выделяя ингибитор активатора плазминогена (PAI); он блокирует фибринолиз, препятствуя связыванию t-PA с фибрином, и оказывает общее прокоагулянтное действие. Выработка PAI увеличивается под действием тромбина, а также некоторых цитокинов, и, вероятно, играет роль во внутрисосудистом тромбозе, сопровождающем тяжелые воспалительные процессы. (Из Robbins-Cotran; Pathological basis of disease).

**ТРОМБОЗ**

Обсудив компоненты нормального гемостаза, мы переходим к рассмотрению трех основных нарушений, которые приводят к образованию тромбов (так называемая триада Вирхова): (1) повреждение эндотелия, (2) стаз или турбулентный кровоток и (3) гиперкоагуляция крови.



**Рис.8. Триада Вирхова при тромбозе**. Целостность эндотелия - самый важный фактор. Повреждение эндотелиальных клеток может изменить локальный кровоток и повлиять на свертываемость крови. Ненормальный кровоток (стаз или турбулентность), в свою очередь, может вызвать повреждение эндотелия. Эти факторы способствуют тромбообразованию независимо друг от друга или в сочетании. (Из Robbins-Cotran; Pathological basis of disease).

**Повреждение эндотелия**

Повреждение эндотелия особенно важно для образования тромбов в сердце или артериальном кровообращении, где обычно высокая скорость кровотока может препятствовать свертыванию крови, предотвращая адгезию тромбоцитов и вымывая активированные факторы свертывания. Таким образом, образование тромбов в камерах сердца (например, после повреждения эндокарда в результате инфаркта миокарда), в атеросклеротических артериях или в местах травматического или воспалительного повреждения сосудов (васкулит) в значительной степени является следствием повреждения эндотелиальных клеток. Очевидно, что физическая потеря эндотелия может привести к обнажению субэндотелиального ЭЦМ, адгезии тромбоцитов, высвобождению тканевого фактора и локальному истощению PGI2 и активаторов плазминогена. Однако следует подчеркнуть, что эндотелий не обязательно должен быть денудирован или физически нарушен, чтобы способствовать развитию тромбоза; любое нарушение динамического баланса протомботической и антитромботической активности эндотелия может повлиять на локальные события свертывания крови. Так, дисфункциональные эндотелиальные клетки могут продуцировать больше прокоагулянтных факторов (например, молекул адгезии тромбоцитов, тканевого фактора, PAIs) или синтезировать меньше антикоагулянтных эффекторов (например, тромбомодулина, PGI2, t-PA). Эндотелиальная дисфункция может быть вызвана самыми разными воздействиями, включая гипертонию, турбулентным кровотоком, действием бактериальных эндотоксинов, - метаболические нарушения, такие как гомоцистинемия или гиперхолестеринемия, токсины сигаретного дыма и др.

**Нарушение нормального кровотока**

Турбулентность способствует артериальному и сердечному тромбозу, вызывая повреждение или дисфункцию эндотелия, а также формируя противотоки и локальные очаги стаза; стаз является основным фактором развития венозных тромбов. В норме кровоток ламинарный, тромбоциты (и другие клеточные элементы крови) движутся по центру просвета сосуда, отделенные от эндотелия более медленно движущимся слоем плазмы.

Стаз и турбулентность:

- способствуют активации эндотелия, усиливая прокоагулянтную активность, адгезию лейкоцитов и т.д., в том числе за счет индуцированных потоком изменений экспрессии генов эндотелиальных клеток.

- нарушают ламинарный поток и приводят тромбоциты в контакт с эндотелием

- предотвращает вымывание и разбавление активированных факторов свертывания крови и приток ингибиторов факторов свертывания

Турбулентность и застой способствуют тромбообразованию в нескольких клинических ситуациях. Атеросклеротические бляшки не только обнажают субэндотелиальный ECM, но и вызывают турбулентность. Расширения аорты и артерий, называемые аневризмами, приводят к локальному застою и поэтому являются благодатными местами для тромбообразования. Острые инфаркты миокарда приводят к образованию участков нерастяжимого миокарда, а иногда и аневризмы сердца; и то, и другое связано со стазом и нарушениями кровотока, которые способствуют образованию сердечных муральных тромбов.

**Последствия тромбоза**

Если пациент выживает после первичного тромбоза, в последующие дни и недели тромбы претерпевают комбинацию из следующих четырех событий:

*- Распространение*. Тромбы накапливают дополнительные тромбоциты и фибрин.

*- Эмболизация.* Тромбы смещаются и перемещаются в другие участки сосудистого русла.

*- Растворение.* Растворение происходит в результате фибринолиза, который может привести к быстрому уменьшению и полному исчезновению недавних тромбов.

Напротив, обширное отложение и сшивание фибрина в старых тромбах делает их более устойчивыми к лизису. Это различие объясняет, почему терапевтическое введение фибринолитических агентов, таких как t-PA (например, при остром коронарном тромбозе), обычно эффективно только в первые несколько часов после тромботического эпизода.

*- Организация и реканализация*. Старые тромбы становятся организованными благодаря врастанию эндотелиальных клеток, гладкомышечных клеток и фибробластов. В конечном итоге формируются капиллярные каналы, которые восстанавливают непрерывность первоначального просвета, хотя и в разной степени.

Хотя самые ранние капиллярные каналы могут не восстановить кровоток в обтурированных сосудах, продолжающаяся реканализация может превратить тромб в меньшую массу соединительной ткани, которая становится частью стенки сосуда. В конце концов, при ремоделировании и сокращении мезенхимальных элементов может остаться только фиброзный комок, обозначающий первоначальный тромб. Иногда центры тромбов подвергаются ферментативному перевариванию, предположительно в результате высвобождения лизосомальных ферментов из захваченных лейкоцитов и тромбоцитов. В условиях бактериемии такие тромбы могут инфицироваться, образуя воспалительную массу, которая разъедает и ослабляет стенку сосуда.

**Клинические последствия**

Тромбы имеют большое значение, поскольку вызывают обструкцию артерий и вен, а также являются источниками эмболий. Какой эффект преобладает, зависит от места тромбоза. Венозные тромбы могут вызывать застой и отек в сосудистых руслах дистальнее места обструкции, но гораздо большее беспокойство вызывает их способность эмболизировать легкие и вызывать смерть. И наоборот, хотя артериальные тромбы могут эмболизироваться и вызывать инфаркты ниже по течению, тромботическая окклюзия в критическом месте (например, в коронарной артерии) может иметь более серьезные клинические последствия.

Тромбоз **артерий и сердца**

Атеросклероз является одной из основных причин артериальных тромбозов, поскольку он связан с потерей целостности эндотелия и нарушением сосудистого кровотока. Инфаркт миокарда может предрасполагать к образованию сердечных муральных тромбов, вызывая дискинетическое сокращение миокарда и повреждение прилегающего эндокарда, а ревматические пороки сердца могут приводить к образованию предсердных муральных тромбов, как уже говорилось выше.

***Отек***

**ОБМЕН КАПИЛЛЯРНО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОЙ ЖИДКОСТИ**

Примерно одна шестая часть тела состоит из пространств между клетками организма, называемых интерстицием. Интерстиций поддерживается волокнами коллагена и эластина и заполнен молекулами протеогликанов (сахаров и белков), которые соединяются с водой и образуют тканевый гель. Тканевый гель действует как губка, удерживая интерстициальную жидкость и обеспечивая равномерное распределение жидкости по всем клеткам, даже тем, которые находятся на большом расстоянии от капилляра. Хотя большая часть жидкости удерживается в тканевом геле, между молекулами протеогликанов образуются небольшие "струйки" свободной жидкости. В норме присутствует лишь небольшое количество свободной жидкости. В состоянии, называемом отеком, когда в интерстициальных пространствах присутствует избыток жидкости, количество свободной жидкости может сильно увеличиться. Движение жидкости между капиллярами и интерстициальными пространствами определяется четырьмя силами: (1) давлением внутрикапиллярной жидкости, (2) давлением интерстициальной жидкости, (3) коллоидно-осмотическим давлением плазмы и (4) интерстициальным коллоидно-осмотическим давлением. Вода перемещается между капилляром и тканью в результате процессов фильтрации и осмоса. Фильтрация - это перемещение воды через стенку капилляра из-за разницы в давлении жидкости между капилляром и тканью. Осмос - это перемещение воды через стенку капилляра за счет разницы осмотического давления между капилляром и тканью. Внутрикапиллярное и тканевое давление можно рассматривать как давление выталкивания, которое вытесняет жидкость из капилляра или интерстициального пространства, а осмотическое давление - как давление вытягивания, которое втягивает жидкость в капилляр или интерстиций. Внутрикапиллярное давление заставляет жидкости двигаться через поры капилляра в интерстициальные пространства, а коллоидно-осмотическое давление капилляра втягивает жидкости обратно в капилляр. Важное значение в этом механизме обмена имеет также лимфатическая система, которая возвращает осмотически активные белки и избыток интерстициальной жидкости в кровеносную систему. В норме движение жидкости между капиллярным руслом и интерстициальными пространствами происходит непрерывно. Как отметил более века назад Э. Х. Старлинг, состояние равновесия существует до тех пор, пока равные объемы жидкости поступают и выходят из интерстициальных пространств. Давление жидкости в капиллярах составляет 28 мм рт. ст. Капиллярное давление, наряду с отрицательным интерстициальным давлением (3 мм рт. ст.) и интерстициальным коллоидно-осмотическим давлением (8 мм рт. ст.), способствует движению жидкости наружу. Белки плазмы и другие недиффундирующие частицы, которые остаются в капилляре, оказывают осмотическое давление (28 мм рт. ст.), которое втягивает жидкость обратно в венозный конец капилляра. Таким образом, на артериальном конце капилляра общее давление выталкивания наружу составляет примерно 39 мм рт. ст. и давление втягивания внутрь - 28 мм рт. ст. На венозном конце давление выталкивания наружу падает до 21 мм рт. ст., а сила втягивания внутрь остается на уровне 28 мм рт. ст. Небольшой дисбаланс сил (т. е. 11 мм рт. ст. наружу и 7 мм рт. ст. внутрь) приводит к тому, что в интерстициальные пространства фильтруется немного больше жидкости, чем втягивается обратно в капилляр; именно эта жидкость возвращается в циркуляцию лимфатической системой.

**Капиллярная фильтрация**

Внутрикапиллярное давление жидкости, также называемое давлением капиллярной фильтрации, - это сила, которая выталкивает воду через поры капилляров в интерстициальные пространства. Давление в артериальном конце капилляра обычно выше, чем в венозном, поскольку артериальное давление снижается по мере удаления крови от сердца. Если артериальное давление меняется, меняется и капиллярное давление, что, в свою очередь, влияет на движение воды через мембрану. Например, если артериальное давление падает из-за кровоизлияния, движение воды из капилляров в ткани уменьшается, что помогает поддерживать сосудистый объем. Капиллярное давление также отражает изменения в объеме капилляров. Например, можно ожидать повышения внутрикапиллярного давления жидкости при снижении тонуса прекапиллярных сфинктеров и артериол, питающих капиллярное русло. Отек, возникающий при воспалении, развивается из-за вызванной гистамином дилатации прекапиллярных сфинктеров и артериол, снабжающих пораженный участок. Венозное давление может передаваться обратно в капилляр, тем самым увеличивая внутрикапиллярное давление и движение жидкости наружу. Например, венозный тромбоз может затруднить венозный кровоток, что приводит к повышению венозного и капиллярного давления. Давление, обусловленное силой тяжести, называется гидростатическим давлением. У человека в положении стоя вес крови в сосудистом столбе вызывает повышение давления на 1 мм рт. ст. на каждые 13,6 мм расстояния ниже уровня сердца. Гидростатическое давление в венах взрослого человека может достигать 90 мм рт. ст. Это давление затем передается в капиллярное русло. Гравитация не влияет на кровяное давление у человека, находящегося в лежачем положении, поскольку кровеносные сосуды в этом случае находятся на уровне сердца. Из-за пассивного характера давления в капиллярном русле термины "давление капиллярной жидкости" и "гидростатическое давление" часто используются как взаимозаменяемые.

**Давление интерстициальной жидкости**

Оно может быть положительным или отрицательным. В некоторых органах, например в почках, которые заключены в прочную фиброзную капсулу, давление интерстициальной жидкости положительное, что препятствует фильтрации жидкости из капилляров.

**Коллоидно-осмотическое давление в капиллярах**

Коллоидно-осмотическое давление в капилляре отражает осмотический эффект белков плазмы. Осмос - это перемещение воды через полупроницаемую мембрану по градиенту концентрации, при этом вода движется от той стороны мембраны, где содержится наибольшее количество частиц, к той, где их меньше. Коллоидный раствор - это раствор, в котором частицы равномерно распределены, подобно тому как частицы сливок становятся дисперсными при гомогенизации молока. Термин "коллоидно-осмотическое давление" используется для того, чтобы отличить осмотическое действие частиц в коллоидном растворе от осмотического действия растворенных кристаллоидов, таких как натрий. Единицы давления (миллиметры ртутного столба), используемые для измерения осмотического давления, представляют собой механическое давление или силу, которая необходима для противодействия осмотическому движению воды. Белки плазмы - это крупные молекулы, которые диспергируются в крови и иногда попадают в тканевые пространства. Поскольку капиллярная мембрана практически непроницаема для белков плазмы, эти частицы оказывают силу, которая втягивает жидкость в капилляр и компенсирует выталкивающую силу давления капиллярной фильтрации. Плазма содержит смесь плазменных белков, включая альбумин, глобулины и фибриноген. На альбумин, который является самым маленьким и самым многочисленным из белков плазмы, приходится около 70 % общего осмотического давления. Именно количество, а не размер частиц в растворе контролирует осмотическое давление. Один грамм альбумина (молекулярная масса 69 000) содержит почти в шесть раз больше молекул, чем 1 г фибриногена (молекулярная масса 400 000). (Нормальные значения для белков плазмы - альбумин, 4,5 г/дл; глобулины, 2,5 г/дл; фибриноген, 0,3 г/дл).

**Коллоидно-осмотическое давление в тканях**

Хотя размер капиллярных пор не позволяет большинству белков плазмы покинуть капилляр, небольшое их количество просачивается в интерстициальные пространства, оказывая осмотическую силу, способствующую перемещению капиллярной жидкости в интерстиций. Это количество часто увеличивается при таких состояниях, как воспаление, которое повышает проницаемость капилляров.

**ЛИМФАТИЧЕСКАЯ СИСТЕМА**

Лимфатическая система, обслуживает почти все ткани организма, за исключением хрящей, костей, эпителиальной ткани и тканей ЦНС. Большинство этих тканей, однако, имеют предлимфатические каналы, которые в конечном итоге впадают в области, снабжаемые лимфатическими путями. Лимфа образуется из интерстициальной жидкости, которая течет по лимфатическим каналам. Она содержит белки плазмы и другие осмотически активные частицы, которые по лимфатическим каналам возвращаются в кровеносную систему. Когда лимфоток затруднен, возникает состояние, называемое *лимфедемой*. Вовлечение лимфатических структур в злокачественные опухоли и удаление лимфатических узлов во время операции по удалению рака являются распространенными причинами лимфедемы. Лимфатическая система также является основным путем всасывания питательных веществ, особенно жиров, из желудочно-кишечного тракта. Лимфатическая система также фильтрует жидкость в лимфатических узлах и удаляет бактерии.

Лимфатическая система состоит из сосудов, аналогичных сосудам кровеносной системы. Эти сосуды обычно идут вместе с артериолой или венулой или с сопутствующими им артерией и веной. Терминальные лимфатические сосуды состоят из одного слоя соединительной ткани с эндотелиальной выстилкой и напоминают кровеносные капилляры. Лимфатические сосуды не имеют плотных спаек и слабо прикреплены к окружающим тканям тонкими нитями. Свободные спайки позволяют проникать крупным частицам, а нити удерживают сосуды открытыми в условиях отека, когда давление окружающих тканей может привести к их разрушению. Лимфатические капилляры впадают в более крупные лимфатические сосуды, которые в конечном итоге впадают в правый и левый грудные протоки. Грудные протоки впадают в кровообращение в местах соединения подключичной и внутренней яремной вен. Несмотря на то, что разделение не такое четкое, как в кровеносной системе, крупные лимфатические сосуды имеют интимальный, медиальный и адвентициальный слои, похожие на кровеносные сосуды. Интима этих сосудов содержит эластичную ткань и эндотелиальный слой, а крупные собирательные лимфатические каналы содержат гладкую мускулатуру в своем медиальном слое. Сокращение этой гладкой мускулатуры способствует продвижению лимфатической жидкости к грудной клетке. Внешнее сжатие лимфатических каналов пульсирующими кровеносными сосудами в непосредственной близости, а также активные и пассивные движения частей тела также способствуют продвижению лимфы вперед. Скорость потока через лимфатическую систему по всем различным лимфатическим каналам, составляющая примерно 120 мл/час, определяется давлением интерстициальной жидкости и активностью лимфатических насосов.

Примерно 60 % массы тела составляет вода. Две трети воды в организме находятся во внутриклеточном пространстве, а остальная часть - во внеклеточном, в основном в интерстиции (или третьем пространстве), которое находится между клетками; только около 5 % всей воды в организме находится в плазме крови. Движение воды и низкомолекулярных растворителей, таких как соли, между внутрисосудистым и интерстициальным пространствами контролируется главным образом противоположным действием гидростатического давления сосудов и осмотического давления коллоидов плазмы. В норме отток жидкости из артериолярного конца микроциркуляции в интерстиций почти уравновешивается притоком в венулярном конце; небольшое остаточное количество жидкости может оставаться в интерстиции и дренируется лимфатическими сосудами, в конечном итоге возвращаясь в кровоток через грудной проток.



**Рис.9. Факторы, влияющие на транзит жидкости через стенки капилляров.** Гидростатические и осмотические силы в капиллярах обычно уравновешены, поэтому нет *чистой* потери или прироста жидкости через капиллярное русло. Однако *повышение* гидростатического давления или *снижение* осмотического давления плазмы приводит к накоплению внесосудистой жидкости. Тканевые лимфатические сосуды выводят большую часть избыточного объема, возвращая его в кровообращение через грудной проток; однако, если возможности лимфатического дренажа превышены, возникает *отек* тканей. (Из Robbins-Cotran; Патологические основы заболеваний)

*Повышение капиллярного давления или снижение осмотического давления коллоидов может привести к увеличению количества интерстициальной жидкости*. Если движение воды в ткани (или полости тела) превышает лимфатический дренаж, жидкость накапливается. Аномальное увеличение количества интерстициальной жидкости в тканях называется *отеком*, а скопление жидкости в различных полостях тела - *гидротораксом, гидроперикардом и гидроперитонеумом* (последний чаще называют *асцитом*). *Анасарка* - это тяжелый и генерализованный отек с распространенным отеком подкожной клетчатки

Отек приводит к физическим и структурным изменениям в тканях и органах и связан с функциональными нарушениями. Жидкость, которая накапливается при отеке, называется отечной жидкостью или *транссудатом*. По своим физико-химическим особенностям транссудат практически является тканевой жидкостью, но значительно отличается от экссудата, который образуется при отеках воспалительного происхождения. Транссудат прозрачен, содержит до 2 % белков и небольшое количество клеток. Отечная жидкость такого типа наблюдается у пациентов, страдающих сердечной, почечной, печеночной недостаточностью, а также при некоторых формах голодания.

В процесс может быть вовлечен любой орган или ткань, но чаще всего отек наблюдается в подкожных тканях, легких и головном мозге. Подкожный отек может быть диффузным или более заметным в регионах с высоким гидростатическим давлением. При надавливании пальцем на значительно отечную подкожную клетчатку интерстициальная жидкость вытесняется и остается углубление. Отеки, возникающие в результате нарушения функции почек, проявляется в тканях с рыхлым соединительнотканным матриксом, таких как веки; поэтому периорбитальный отек является характерным при тяжелых заболеваниях почек. При отеке легких легкие часто в два-три раза больше своего нормального веса, и при их разрезе обнаруживается пенистая, окрашенная кровью жидкость - смесь воздуха, отека и экстравазированных эритроцитов. Отек мозга может быть локализованным или генерализованным в зависимости от характера и степени патологического процесса или травмы.

**Этиология отеков**

Отек может быть вызван различными факторами, влияющими на параметры капиллярно-интерстициальных изменений, а также факторами, изменяющими лимфогенез и лимфодинамику. Этиологические факторы, вызывающие отек, можно разделить на:

1. Факторы, повышающие гидростатическое давление крови в капиллярах - венозная гиперемия и стаз, системная недостаточность кровообращения;
2. Факторы, вызывающие снижение концентрации белка, приводящее к уменьшению онкотического давления плазмы крови - гипопротеинемия и гипоонкия.
3. Факторы, вызывающие повышенную проницаемость стенок капилляров для белков - воспаление, аллергические реакции, интоксикации;
4. Факторы, вызывающие повышение концентрации белков и электролитов и соответственно онкотического и осмотического давления на уровне интерстиция;
5. Факторы, нарушающие лимфоотток - сдавливание, обтурация, воспаление лимфатических сосудов, коагуляция лимфы.

**Патогенез отека**

Механизм развития отека специфичен для каждого этиологического фактора.

В патогенезе местных отеков основная роль принадлежит локальным нарушениям капиллярно-интерстициальных изменений, лимфогенезу и лимфатическому рефлюксу.

*Классификация отеков в зависимости от их патогенеза:*

1. *Простые формы отеков:*

* конгестивный (застойный, гидростатический) отек
* гипоонкотический отек
* гиперосмотический отек
* мембраногенный отек
* лимфостатический отек

1. *Комбинированные варианты* отеков:

* почечные
* кахектические
* печеночные
* воспалительные
* аллергические
* токсические

1. *Особые формы* отеков

* отек гортани
* отёк лёгких
* отёк головного мозга
* гидроторакс
* гидроперикард
* асцит
* анасарка
  1. **Застойный отек (гидростатический отек)** вызывается факторами, повышающими гидростатическое давление крови в капиллярах. Основным патогенетическим механизмом застойного отека является стаз крови в капиллярах и венулах, что приводит к повышению эффективного давления фильтрации не только в проксимальной части артериального капилляра, но и на уровне венозного конца, а также в венулах. Все это приводит к усилению фильтрации и полному прекращению реабсорбции на уровне микроциркуляторного русла. Объем интерстициальной не реабсорбированной жидкости превышает дренажную способность лимфатических капилляров, и она остается в тканях - развивается отек. Региональное повышение гидростатического давления может быть следствием очагового нарушения венозного возврата. Так, тромбоз глубоких вен нижней конечности может вызвать локальный отек пораженной ноги. С другой стороны, генерализованное повышение венозного давления, приводящее к системным отекам, чаще всего возникает при застойной сердечной недостаточности, когда нарушение функции правого желудочка приводит к скоплению крови в венозной части кровообращения. Следует отметить, что развитие отека при венозном стазе зависит также от интенсивности коллатерального венозного кровообращения из анатомической области. В случае, когда венозный стаз связан с абсолютной недостаточностью дренажной функции вен, может развиться выраженный геморрагический отек, так как повышенное гидростатическое давление может привести к разрыву стенок капилляров. При частичном снижении дренажной функции вен отек не столь выражен.

При стазе, в развитии отека важную роль играют морфологические и структурные особенности вен, в частности, уменьшение количества коллагеновых волокон в стенке вен и увеличение протеогликанов. Одновременно происходит дисфункция эндотелиальных клеток капилляров и венул, усиливается адгезия лейкоцитов и их трансэндотелиальная миграция. Все эти явления сопровождаются повышением проницаемости капилляров. Также в развитии гидростатического отека высокую патогенетическую роль играют некоторые специфические белки венозного эндотелиального слоя, такие как селектин-Е и эндотелиальные Р-протеины из группы иммуноглобулинов. Эти молекулы избирательно связывают циркулирующие лейкоциты, содержащие на своей мембране комплементарные факторы. Лейкоциты синтезируют и высвобождают лейкотриены, фактор активации тромбоцитов (PAF), которые впоследствии вместе с молекулами клеточной адгезии усиливают адгезию и миграцию других лейкоцитов во внесосудистом пространстве. Миграция осуществляется трансэндотелиально и через межэндотелиальные пространства. Активация лейкоцитов также сопровождается накоплением реактивных форм кислорода и протеолитических ферментов, которые усиливают сосудистую проницаемость. Эти механизмы также участвуют в развитии воспалительного и трофического отека в тканях при локальном венозном стазе.

* 1. **Гипоонкотический отек** развивается при снижении уровня сывороточных белков (преимущественно альбуминов менее 25 г/л), что приводит к снижению внутрисосудистого онкотического давления. Основным патогенетическим механизмом гипоонкотического отека является увеличение транскапиллярной фильтрации за счет повышения эффективного фильтрационного давления.

Причинами гипоонкоза являются:

* 1. потеря белков с мочой;
  2. потеря белков с калом при энтеропатиях;
  3. нарушения синтеза белка в печени;
  4. недостаточное потребление белков в рационе;

Снижение онкотического давления плазмы происходит, когда альбумин, основной белок плазмы, не синтезируется в достаточном количестве или теряется из кровообращения. Важной причиной потери альбумина является *нефротический синдром*, при котором гломерулярные капилляры становятся нефункциональными; у пациентов обычно наблюдаются генерализованные отеки. Снижение синтеза альбумина происходит при тяжелых заболеваниях печени (например, циррозе) или при белковом недоедании. Гипоонкия также может быть следствием диспротеинемии, что объясняется изменением соотношения глобулинов и альбуминов (в норме 1:2) с общим преобладанием плазматических глобулинов.

В каждом случае снижение осмотического давления плазмы приводит к чистому перемещению жидкости в интерстициальные ткани с последующим уменьшением объема плазмы. Уменьшение внутрисосудистого объема приводит к снижению перфузии почек. Это запускает повышенную выработку ренина, ангиотензина и альдостерона, но возникающая задержка соли и воды не может восполнить дефицит объема плазмы, поскольку сохраняется низкий уровень сывороточного белка.

Гипоонкия плазмы определяет высокое эффективное давление фильтрации на уровне всех капилляров, благодаря чему гипоонкотические отеки характеризуются обширным распространением по поверхности тела, но быстрее они развиваются в областях, богатых подкожной жировой тканью.

3. **Осмотический отек***.* Средства, вызывающие задержку электролитов в тканях (преимущественно Na+ ), приводят к повышению осмотического давления и развитию гиперосмотического отека. В этих случаях основным фактором развития локального отека является градиент осмотического давления между плазмой крови и интерстицием.

Тканевая гиперосмия может быть результатом :

1. задержки эритроцитов в тканевых капиллярах при локальных нарушениях гемоциркуляции с выведением из них метаболитов и электролитов;
2. снижения активного транспорта ионов через клеточную мембрану при тканевой гипоксии;
3. массивного выхода ионов из поврежденных клеток;
4. высокой степени диссоциации солей в кислой среде.

Способность тканевых коллоидов удерживать воду повышается при ацидозе. Она увеличивается также под действием гиалуронидазы на мукополисахариды из основного вещества, при голодании . Было показано, что инсулин способствует удержанию воды в тканях.

Важным патогенетическим механизмом при осмотическом отеке является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Повышенная задержка соли и связанной с ней воды приводит как к повышению гидростатического давления (из-за увеличения объема внутрисосудистой жидкости), так и к снижению осмотического давления сосудистого коллоида (из-за разбавления). Задержка соли происходит всякий раз, когда нарушается функция почек , например, при первичных заболеваниях почек и нарушениях, снижающих почечную перфузию. Одной из наиболее важных причин почечной гипоперфузии является застойная сердечная недостаточность, которая (как и гипопротеинемия) приводит к активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. На ранних стадиях сердечной недостаточности эта реакция, как правило, благоприятна, поскольку задержка натрия и воды и другие механизмы компенсации , включая повышение тонуса сосудов и повышение уровня антидиуретического гормона (АДГ), улучшают сердечный выброс и восстанавливают нормальную перфузию почек. Однако по мере усугубления сердечной недостаточности и уменьшения сердечного выброса задерживаемая жидкость лишь повышает венозное давление, что (как уже говорилось) является основной причиной отеков при этом заболевании. Если не восстановить сердечный выброс или не уменьшить почечную задержку натрия и воды (например, с помощью ограничения соли, диуретиков или антагонистов альдостерона), наступает задержка жидкости и устанавливаются отекои. Первичная задержка воды (и умеренная вазоконстрикция) происходит при высвобождении АДГ из задней доли гипофиза, что обычно происходит в условиях уменьшения объема плазмы или повышения ее осмолярности. Неадекватное повышение АДГ наблюдается при некоторых злокачественных опухолях, заболеваниях легких и гипофиза и может привести к гипонатриемии и отеку головного мозга (но, что интересно, не к периферическому отеку).

4. **Мембраногенный отек***.* Факторы, повышающие проницаемость стенок капилляров для белков, способствуют развитию мембраногенного отека. Основным патогенетическим механизмом этого отека является экстравазация белков плазмы в интерстициальную жидкость, что повышает эффективное давление фильтрации и в конечном итоге усиливает фильтрацию жидкости в интерстиций.

Установлено, что мембраногенный механизм развития отека задействован практически при всех видах отеков: остром гломерулонефрите, сердечной недостаточности, токсических отеках, аллергических отеках, воспалительных отеках.

Основными факторами, повышающими проницаемость сосудистой стенки, являются:

1. чрезмерное растяжение стенок капилляров;
2. расширение пор капиллярной стенки под действием медиаторов (гистамина, анафилатоксина);
3. повреждение эндотелиальных клеток с сокращением внутриэндотелиальных акто-миозиновых волокон;
4. повреждение базальной мембраны;

В условиях повышенной проницаемости сосудистых стенок происходит фильтрация белков крови в интерстициальное пространство, что приводит к повышению онкотического давления в интерстиции. Проницаемость сосудов может быть непосредственно изменена некоторыми экзогенными токсинами, такими как змеиные токсины, бактериальные токсины, при гипоксии и гипертермии. Повышение проницаемости может быть связано с гиперонкией интерстициальной жидкости в результате частичного переноса плазматических белков в ткань, высвобождения белков из поврежденных клеток, увеличения гидрофильности интерстициальных белков. В контексте механизмов мембраногенного отека следует отметить роль трансцеллюлярной и межклеточной миграции лейкоцитов, процесс которой приводит к образованию открытых каналов в стенках капилляров диаметром 50-100 нм. Это увеличивает выход плазматических белков во внесосудистое пространство, что приводит к снижению онкотического давления в плазме крови и одновременно к его повышению в интерстиции. Выход фибриногена из сосудов приводит к образованию плотной манжетки вокруг сосудов, что затрудняет доставку кислорода и питательных веществ и усугубляет тканевую гипоксию. Мембраногенный отек характеризуется быстрым и интенсивным развитием.

5. ***Лимфатический отек*** вызывается факторами, нарушающими рефлюкс лимфы. Основным патогенетическим механизмом является накопление интерстициальной жидкости вследствие затруднения циркуляции лимфы по лимфатическим сосудам. Это приводит к постепенному накоплению отечной жидкости, богатой белками (2-4 г/100 мл). За 24 часа может образоваться 2 л лимфы. Нарушение рефлюкса лимфы может наблюдаться при гипоплазии лимфатических сосудов, их сдавливании рубцами (например, удаление лимфатических узлов при радикальной мастэктомии), злокачественном поражении лимфатических узлов, нейроспазме лимфатических сосудов. Повышенное центральное венозное давление при сердечной недостаточности затрудняет возврат лимфы из тканей в лимфатические сосуды. Динамическая недостаточность лимфообращения встречается при нефротических, кахектических и асцитных отеках. При нарушениях лимфогенеза и лимфодинамики с нарушением лимфатического дренажа большое количество белков фильтруется из капилляров путем пиноцитоза и ультрафильтрации и накапливается в интерстициальном пространстве. При накоплении белков повышается коллоидно-осмотическое давление, что приводит к отеку. Вначале лимфатический отек вялый, мягкий, но позже отечная ткань становится твердой, плотной. Последующий фиброз может привести к утолщению эпидермиса. Длительный лимфатический застой приводит к *слоновости*.

**6. Аллергические и воспалительные отеки** обусловлены повышенной проницаемостью сосудов. Острые аллергические реакции вызывают местное высвобождение вазоактивных веществ (гистамина), что приводит к расширению микроциркуляторного русла и повышению проницаемости капилляров. Аллергический отек часто локализуется на коже, где проявляется в виде папул (крапивницы). Иногда он поражает большие участки кожи, вовлекая в процесс гортань и бронхиолы с сужением дыхательных путей (*ангионевротический отек*). Ангионевротический отек считается разновидностью местного отека. При воспалении происходит повышение проницаемости капилляров под влиянием медиаторов воспаления: биогенных аминов (серотонин, гистамин), кининовой системы (брадикинин), простагландинов, лейкотриенов. Особую роль играет тканевой ацидоз, сопровождающийся действием гидролаз, выделяемых в очаге воспаления.

**Комбинированные отеки**

С патогенетической точки зрения ассоциированные или комбинированные отеки, сопровождающие различные патологические процессы, являются сложными отеками.

**1. *Сердечный отек****.* Причиной этого отека является сердечная недостаточность, характеризующаяся очевидным снижением сердечного выброса. Основным механизмом развития сердечных отеков в начальной стадии является повышение центрального и периферического венозного давления, что приводит к усилению фильтрации и снижению реабсорбции капиллярной жидкости вследствие повышения гидростатического давления (гемодинамический или конгестивный фактор развития отеков). Сердечная недостаточность с низким сердечным выбросом приводит к перераспределению кровообращения с гипоперфузией почек, что активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, которая еще больше усиливает задержку натрия и воды в организме (осмотический механизм развития сердечных отеков). Возникающие при этом гипернатриемия и гиперосмолярность крови возбуждают гипоталамические осморецепторы с усилением секреции АДГ (антидиуретического гормона или вазопрессина), что способствует реабсорбции воды в почках, увеличивая объем циркулирующей крови (гиперволемия). То же самое, снижение выделения мочи приводит к гиперволемии. При сердечной недостаточности увеличение объема циркулирующей крови усугубляет отек из-за повышения гидростатического давления на уровне капилляров и венул.

Избыточное количество натрия (в результате активации ренин-ангиотензиноген-альдостероновой системы) переходит из сосудистого пространства в интерстиций, где приводит к гиперосмолярности. Это способствует задержке жидкости в интерстиции за счет гиперосмотического механизма. Нарушение кровообращения с гипоперфузией тканей приводит к гипоксии и ацидозу в тканях, которые увеличивают проницаемость сосудистой стенки (мембраногенный фактор отека). Повышенное венозное давление и отек могут сдавливать лимфатические сосуды, препятствуя оттоку лимфы, что вовлекает в патогенетические механизмы сердечных отеков также и лимфогенный фактор. Нарушение кровообращения в печени (венозный застой) вызывает клеточные повреждения гепатоцитов, дистрофию печени, что приводит к снижению синтеза белков в печени с развитием гипоонкии (низкого онкотического давления в крови) - *гипоонкотический фактор отека.* Таким образом, сердечный отек характеризуется многими патогенетическими механизмами, участвующими в его развитии: застойным, гиперосмотическим, мембраногенным, лимфогенным и гипоонкотическим.

* 1. ***Почечные отеки***. Почечные отеки делятся на нефритические и нефротические. Основным звеном в развитии *нефротических отеков* является нарушение канальцевой реабсорбции белков из первичной мочи, особенно альбумина, и избыточная потеря белков с мочой (протеинурия), что приводит к снижению уровня альбуминов в крови (гипопротеинемия, гипоальбуминемия) при снижении онкотического давления. Протеинурия при нефротическом синдроме связана с избирательным повышением проницаемости гломерулярной мембраны и избыточной фильтрацией белков через почечный фильтр, а также с нарушением их реабсорбции на уровне почечных канальцев. Потеря белка с мочой может достигать 30-50 г/24 ч (в норме не превышает 50 мг). Таким образом, основной патогенетический механизм нефротических отеков связан со снижением онкотического давления в крови. Гипопротеинемия усиливает переход жидкости из сосудов в интерстиций, что приводит к развитию гиповолемии. В результате гиповолемии снижается сердечный выброс, что приводит к перераспределению кровообращения с гипоперфузией почек и активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с задержкой натрия и воды. По этому пути будет задействован второй патогенетический механизм при почечных отеках - гиперосмолярность плазмы, которая будет стимулировать секрецию АДГ. Это приведет к увеличению реабсорбции воды на уровне почек.

*Нефритические отеки почек* развиваются при остром диффузном гломерулонефрите, способствующем задержке воды и солей в организме. В основном они обусловлены избыточной секрецией альдостерона в результате ишемии почек, что способствует активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Гипернатриемия активирует секрецию АДГ, что способствует повышению реабсорбции воды в дистальных собирательных канальцах. У пациентов с гломерулонефритом выявлена повышенная активность плазматического калликреина, который увеличивает проницаемость сосудов. Таким образом, в патогенезе нефритического отека почек участвуют гиперосмотический и мембраногенный механизмы отека.

Характерными признаками нефритического отека являются:

1. повышенный уровень белка в отечной жидкости;
2. повышение гидрофильных свойств соединительной ткани за счет действия альдостерона, АДГ, активных биологических веществ, кининов и простагландинов.

***3. Асцит и отеки при циррозе печени.*** Основным механизмом развития асцита является ухудшение кровообращения на уровне печени с повышением гидростатического давления в системе воротной вены (конгестивный или гидростатический механизм отека). Онкотическое давление плазмы крови будет нормальным до тех пор, пока синтез белка в печени будет находиться в пределах нормы. Концентрация белков в асцитической жидкости высокая. При более тяжелой печеночной недостаточности, нарушающей печеночный синтез альбумина, возникает плазматическая гипоальбуминемия со сниженным онкотическим давлением - таким образом, в развитие отека вовлекаются и гипоонкотические механизмы. Из-за повышенного гидростатического давления в воротной вене жидкость будет просачиваться в брюшную полость, что приведет к гиповолемии, которая инициирует активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (за счет гипоперфузии почек). Также при печеночной недостаточности происходит недостаточная деградация альдостерона в печени, что приводит к вторичному гиперальдостеронизму. Гиперальдостеронизм приводит к гипернатриемии и задержки воды на уровне почек (гиперосмотический механизм в развитии отеков). Гипернатриемия стимулирует секрецию АДГ, который усиливает реабсорбцию воды в дистальных почечных клубочках.

При циррозе печени происходит обструкция внутрипеченочных лимфатических пространств (пространств Диссе), что затрудняет лимфатический дренаж (лимфостатический механизм отека). Итак, в патогенезе отеков при хронических заболеваниях печени (особенно при развитии цирроза печени) участвуют многочисленные механизмы: застой крови в портальной системе (гидростатический механизм), снижение синтеза белка в печени (гипоонкотический механизм), активная задержка натрия в организме вследствие вторичного гиперальдостеронизма, а также активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (гиперосмотический механизм), обструкция лимфатических пространств в печени (лимфогенный механизм).

***4. Кахектический отек.*** Этот отек возникает при голодании или сильном дефиците белка, что приводит к снижению уровня альбуминов в крови и понижению онкотического давления. Последствия снижения онкотического давления плазмы крови и низкого объема циркулирующей крови способствуют активации гомеостатических механизмов коррекции баланса жидкости (гиперсекреция альдостерона и АДГ). Таким образом, основными патогенетическими механизмами кахектических отеков являются гипоонкия и гиперосмия.



**Рис. 10. Общие пути, ведущие к системному отеку при первичной сердечной недостаточности, первичной почечной недостаточности или снижении осмотического давления плазмы (например, при голодании, снижении печеночного синтеза или потере белка при нефротическом синдроме).** (Из книги Robbins-Cotran; Pathological basis of disease)

**Клинические последствия отека**

Последствия отека варьируют от простого раздражения до быстрого летального исхода. Отек подкожной клетчатки важен прежде всего потому, что он сигнализирует о возможном наличии основного заболевания сердца или почек.

Отек легких - распространенная клиническая проблема, которая чаще всего наблюдается при левожелудочковой недостаточности; он также может возникать при почечной недостаточности, остром респираторном дистресс-синдроме, воспалении легких или инфекции. Жидкость не только скапливается в альвеолярных перегородках вокруг капилляров и препятствует диффузии кислорода, но и создает в альвеолярных пространствах благоприятную среду для бактериальной инфекции. Отек мозга опасен для жизни; в тяжелых случаях может произойти выпячивание вещества мозга через foramen magnum или сдавливание сосудов ствола мозга. Любое из этих состояний может привести к повреждению костномозговых центров и смерти.

**Церебральный отек**

Церебральный отек, или набухание мозга, - это увеличение объема тканей в результате аномального накопления жидкости. Существует два типа отека мозга: вазогенный и цитотоксический. Вазогенный отек возникает при нарушении целостности гематоэнцефалического барьера, что позволяет жидкости выходить во внеклеточную жидкость, окружающую клетки мозга. Цитотоксический отек включает в себя собственно отек клеток мозга.

*Вазогенный отек****.*** Вазогенный отек возникает при состояниях, которые нарушают функцию гематоэнцефалического барьера. Он возникает при таких состояниях, как опухоли, длительная ишемия, кровоизлияние, черепно-мозговая травма и инфекционные процессы (*например,* менингит). Вазогенный отек возникает преимущественно в белом веществе мозга, возможно, потому, что белое вещество более податливо, чем серое. Вазогенный отек может смещать полушария головного мозга и вызывать различные виды грыж. Функциональные проявления вазогенного отека- нарушения сознания и неврологические симптомы.

*Цитотоксический отек****.*** Цитотоксический отек связан с увеличением количества внутриклеточной жидкости. Он может быть результатом гипоосмотических состояний, таких как водная интоксикация или тяжелая ишемия, которые нарушают функцию натрий-калиевого мембранного насоса. Клеточный отек может привести к разрыву клеточной мембраны, что позволит внутриклеточному содержимому выйти в окружающую внеклеточную жидкость. Это приводит к повреждению соседних клеток. Измененные осмотические условия приводят к проникновению воды и набуханию клеток. При цитотоксическом отеке происходят серьезные изменения мозговой деятельности, такие как ступор и кома.

**Отек легких**

Отек легких может быть следствием нарушения гемодинамики (гемодинамический или кардиогенный отек легких) или прямого повышения проницаемости капилляров в результате повреждения микрососудов.

*Гемодинамический отек легких*

Наиболее частой гемодинамической причиной отека легких является повышение гидростатического давления, как это происходит при левосторонней застойной сердечной недостаточности. Независимо от клинической ситуации, застой в легких и отек легких характеризуются тяжелыми, влажными легкими. Жидкость первоначально накапливается в базальных отделах нижних долей, поскольку гидростатическое давление в этих местах выше . Гистологически альвеолярные капилляры переполнены, внутри альвеол виден зернистый розовый осадок. Могут присутствовать альвеолярные микрогеморрагии и макрофаги, содержащие гемосидерин. При долговременным легочном застое, например при митральном стенозе, макрофаги, содержащие гемосидерин, многочисленны, а фиброз и утолщение альвеолярных стенок приводят к тому, что легкие становятся твердыми и коричневыми (коричневая индурация). Эти изменения не только нарушают нормальную функцию дыхания, но и предрасполагают к инфекциям.

*Отек, вызванный повреждением микрососудов*

Второй механизм, приводящий к отеку легких, - повреждение капилляров альвеолярных перегородок. Здесь гидростатическое давление в легочных капиллярах обычно не повышено, и гемодинамические факторы играют второстепенную роль. Отек возникает в результате первичного повреждения сосудистого эндотелия или повреждения альвеолярных эпителиальных клеток (с вторичным повреждением микрососудов). Это приводит к утечке жидкостей и белков сначала в интерстициальное пространство, а в более тяжелых случаях - в альвеолы. При большинстве форм пневмонии отек остается локализованным и отходит на второй план по сравнению с проявлениями инфекции. Однако при диффузном распространении альвеолярный отек является важным фактором, способствующим развитию такого серьезного и часто смертельного состояния, как острый респираторный дистресс-синдром.