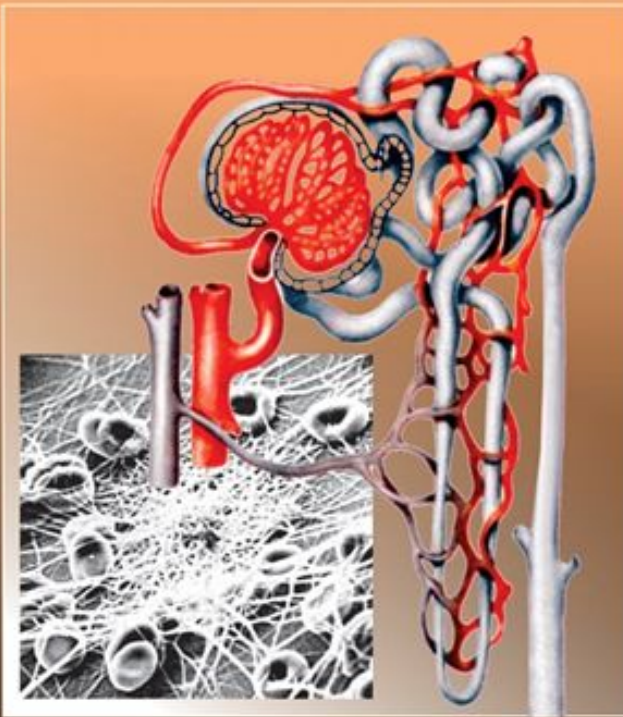


В.І.ФІЛІМОНОВ

# КЛІНІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ



М

Friday, March 20, 2015

# КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

**Клиническая физиология как учебная дисциплина предназначена для «закрытия бреши», которая образовалась между фундаментальными предметами (нормальной и патологической физиологиями) и клиническими дисциплинами. Этот разрыв увеличивается в связи с тем, что в последние десятилетия разработаны методические подходы и созданы приборы, которые позволили ранее почти сугубо экспериментальную науку – **физиологию** - превратить в клинико-экспериментальную, то есть позволили проводить исследования почти всех органов и систем не только на животном, но и непосредственно на человеке без риска нанести вред его здоровью.**

# Эксперименты на людях

- \* Причем эти исследования стало возможно проводить не только на больном, что оправдано с точки зрения постановки точного диагноза, но и на здоровом человеке.
- \* Поэтому появилась возможность проследить на людях переход механизмов функционирования органов и систем от нормы к предпатологии и патологии, то есть, проследить динамику развития патологических процессов, не только моделируя его на животном, но и непосредственно на человеке.

# *Клиническая физиология изучает:*

- 1 - роль и характер изменения физиологических процессов как основу для возникновения предпатологических и патологических состояний организма;
- \* 2 – механизмы взаимодействия между органами и функциональными системами при развитии предпатологических и патологических состояний в каком-либо одном (одной) из них;
- \* 3 - особенности функционирования механизмов регуляции функций в организме больного;
- \* 4 - компенсаторные механизмы нарушенных физиологических функций.

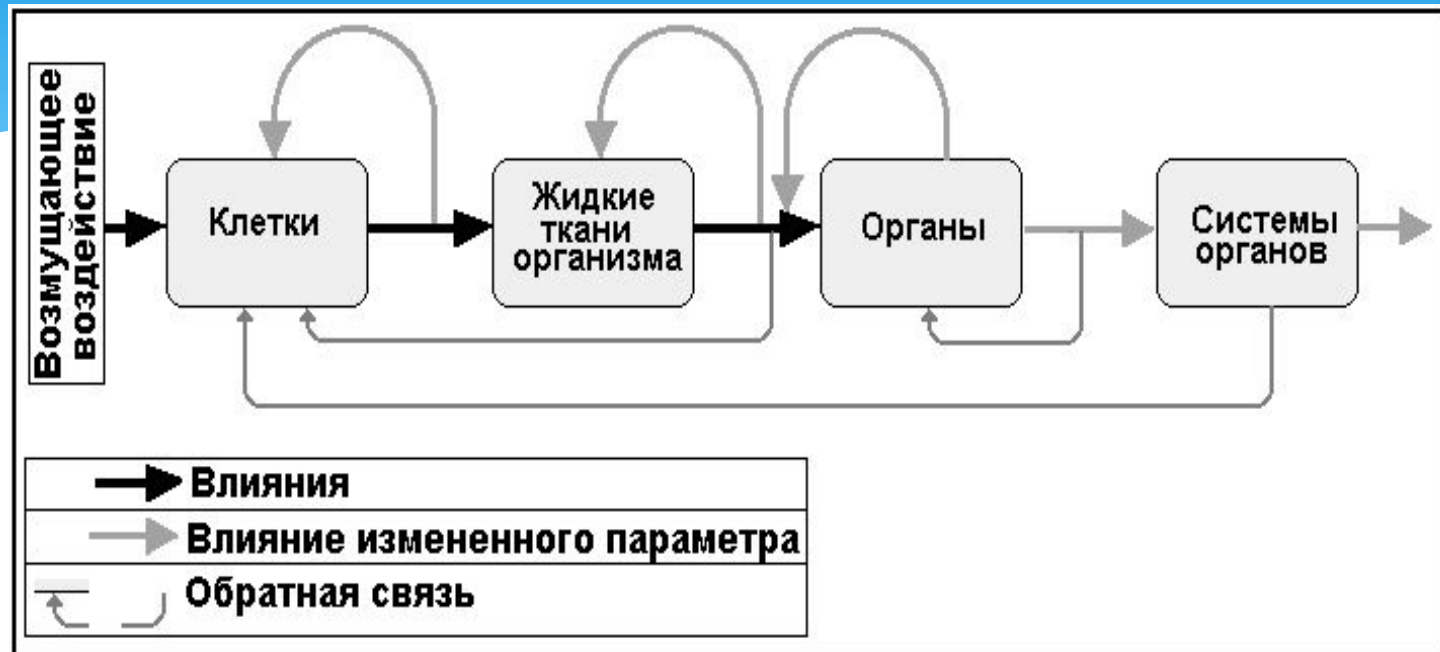
# Системообразование целостного организма

- \* Организм человека является целостной структурно-функциональной системой.
- \* А обязательным условием устойчивости любой системы является неравномерность развития и разнообразие элементов ее. Это один из постулатов кибернетики – науки об управлении.
- \* При этом «незначительные» поломки в одном звене её не отразятся на ней если система **устойчива**, но если система находится в **неустойчивом равновесии** – отразятся.
- \* Устойчивость системе придают механизмы ее регулирующие.

# Механизмы регуляции функций (по В.И. Филимонову)

Уровень регуляции	Механизмы регуляции	Выполняемые задачи
Внутриорганный	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Генетические</li><li>1. Метаболические</li><li>1. Структурно-гуморальные</li><li>2. Местные нейро-гормональные</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Обеспечение физиологической регенерации</li><li>2. Обеспечение специфичности ответа на возмущающее воздействие</li><li>3. Сохранение гомеостаза органа</li><li>4. Взаимосвязь отдельных частей органа</li></ol>
Внутрисистемный	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Безусловные рефлексы ВНС и СНС</li><li>2. Биологически активные соединения</li></ol>	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Подключение других органов системы для выполнения всех функций системы</li><li>2. Сохранение гомеостатических условий функционирования данной системы</li></ol>
Межсистемный	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Безусловные и условные рефлексы</li><li>2. Биологически активные соединения</li></ol>	Реализация основных функций, выполняемых данной функциональной системой (при этом может нарушаться гомеостаз)

# Схема прямых и обратных связей поддержания гомеостаза



- \* Положительная обратная связь усиливает эффект.
- \* Отрицательная обратная связь заключается в противоположном эффекте: рост регулируемого параметра приводит к снижению функциональной активности органа. Подобный тип обратной связи наиболее типичен для организма человека.

# Всегда ли нервно-рефлекторные механизмы могут компенсировать изменения структуры органов или их функцию?

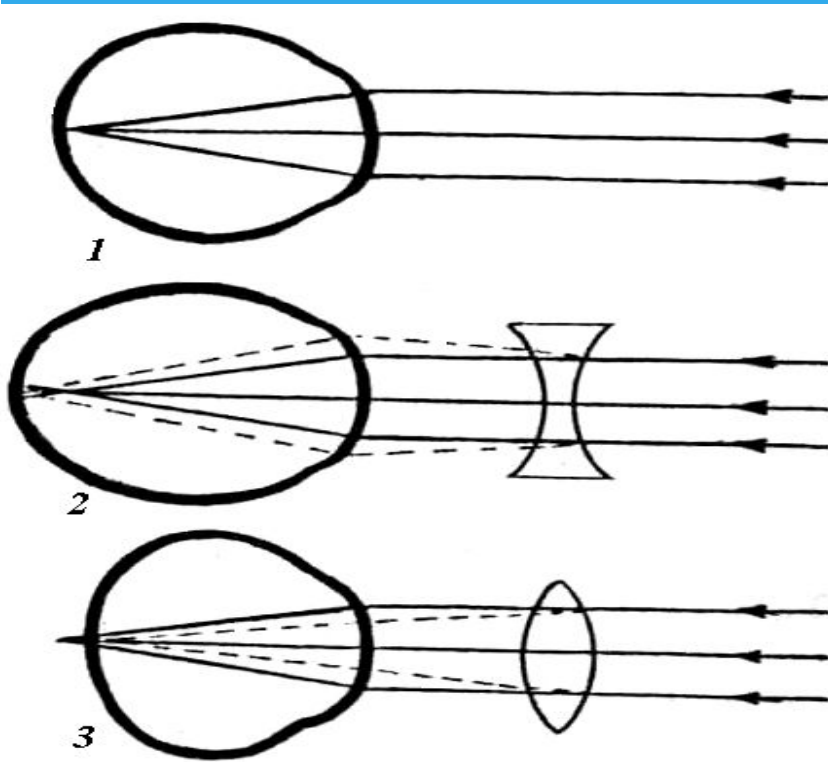
- \* К сожалению по-видимому – нет.
- \* И ниже это можно показать на некоторых примерах.



# При патологии механизмы регуляции нормальных функций могут открывать своеобразный «ящик Пандоры»

- \* Наглядным примером ухудшения ситуации при включении внутриклеточных механизмов регуляции, приводящих к развитию патологии, является гипертрофия миокарда левого желудочка при дефекте аортальных клапанов. Так, чрезмерная гипертрофия приводит к ухудшению поступления кислорода и питательных веществ. Обусловлено это с нарушением соотношения поверхности/объема. При гипертрофии площадь поверхности увеличивается в квадратической пропорции, а объем – в кубической.

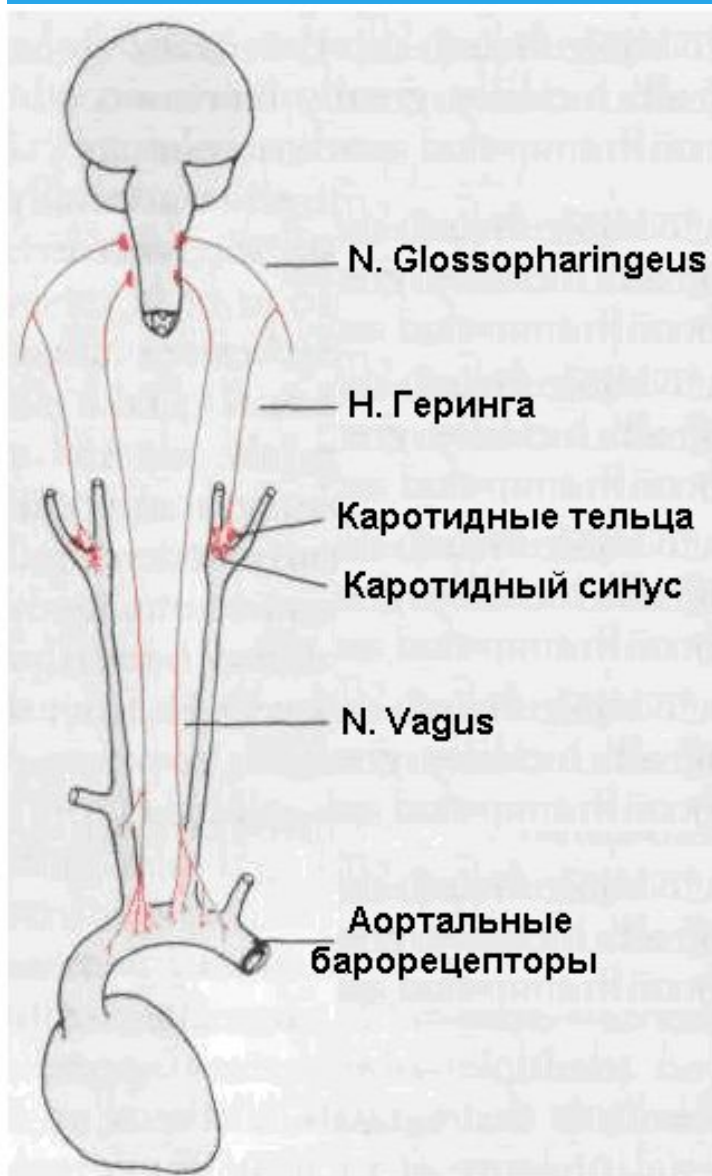
# Несовершенства глазного яблока и патология аккомодации



Далекой от совершенства компенсацией миопии является прищуривание.

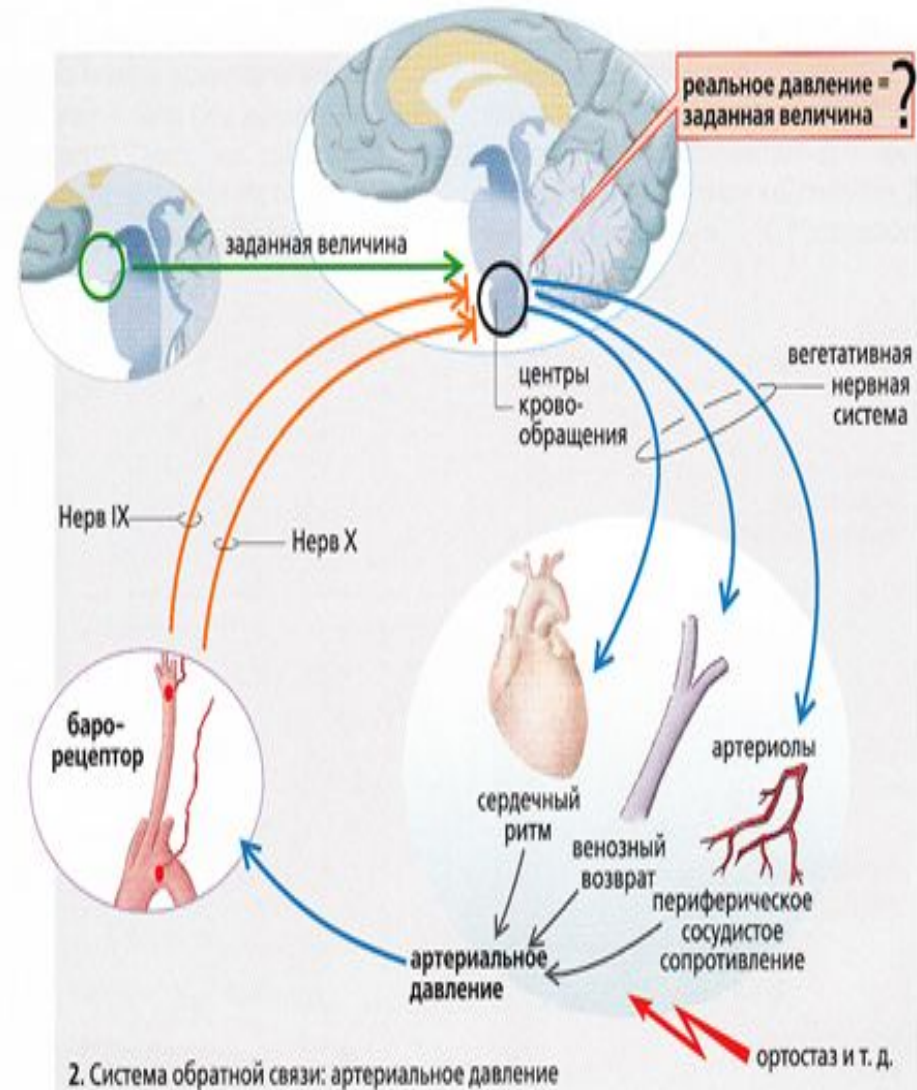
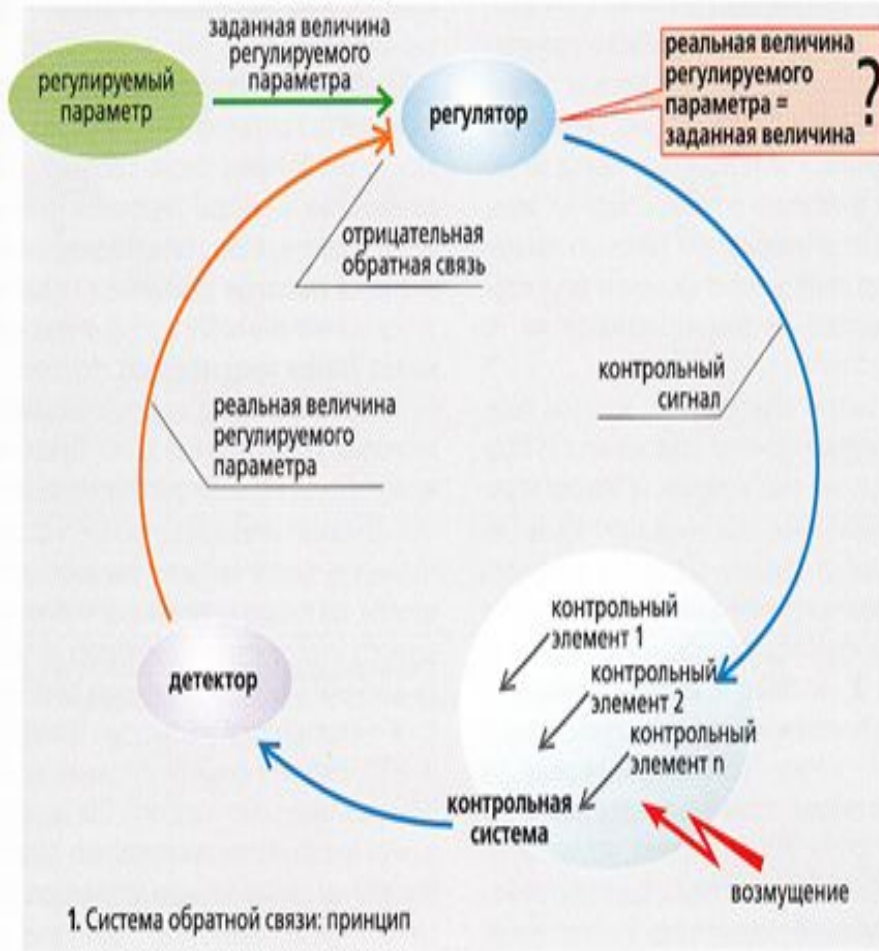
- 1 - норма,
- 2 – миопия (исправляется двояковогнутой линзой),
- \* 3 – гиперметропия (исправляется двояковыпуклой линзой).
- \* Как видите: при врожденном несовершенстве глазного яблока механизмы регулирующие аккомодацию не исправляют эту патологию. А ведь имеющиеся у нас рефлексы аккомодации обеспечивают возможность нам смотреть, как на близкие предметы, так и далекие.
- \* Правда, говорят, что при длительной тренировке их можно заставить корректировать некоторые из врожденных «ошибок» строения глазного яблока!

# Регуляция АД с помощью барорецепторов



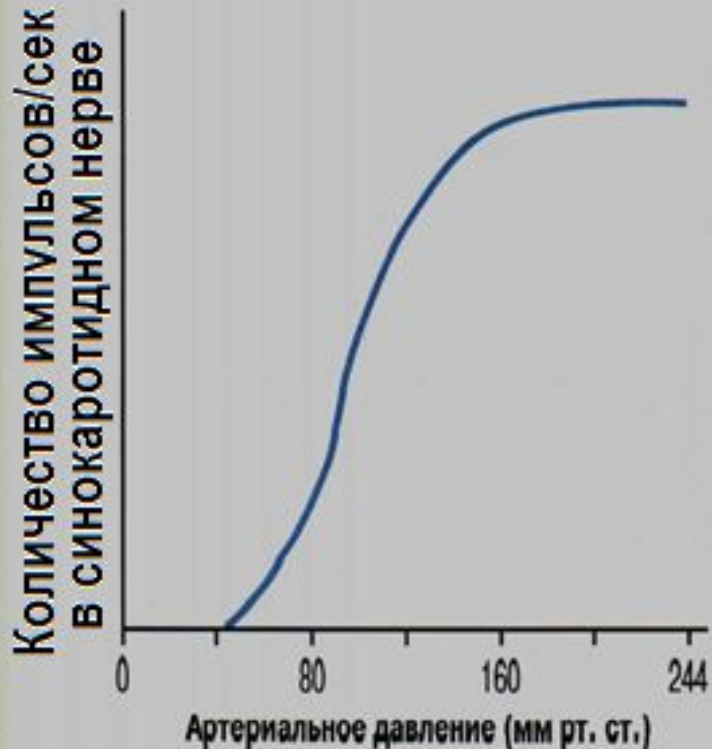
Можно привести и другой пример несовершенства нервно-рефлекторной регуляции, которые лежат в основе чрезвычайно часто встречающейся патологии, приводящей многих больных к смертельному исходу. Попробуем оценить эффективность работы рефлекторных механизмов регуляции артериального давления.

## Система обратной связи





# АД и активность барорецепторов



Активация барорецепторов при изменении АД в аорте

- \* В норме рост АД в дуге аорты выше 100 мм рт.ст. приводит к возбуждению парасимпатических центров блуждающего нерва и снижению ЧСС и УД, расширению периферических сосудов.
- \* В результате: **АД уменьшается!**
- \* Обычно у здорового человека это происходит каждую систолу после выброса крови желудочком.
- \* На рис показано, что увеличение АД выше нормы (100 мм рт. ст.) приводит к резкому увеличению импульсации достигая максимума на уровне 180 мм рт.ст.

# Адаптация барорецепторов

- Почему же этот механизм «не работает» у больных гипертонией?
- Дело в том, что барорецепторы обладают свойством адаптации, т.е. при длительном раздражении их чувствительность снижается.

Кроме того, они подвержены влиянию гормонов и других соединений и их чувствительность изменяется – эффект **модуляции**.

**Мне представляется, что в основе модуляции барорецепторов может лежать биологически необходимый эффект резкого угнетения их чувствительности для обеспечения роста МОК в период выполнения интенсивной мышечной работы.**

## / ГИПОТЕЗА /

В основе такой «отмены» торможения барорецепторами роста АД в аорте лежит скорее всего чрезвычайно важная роль скелетных мышц для организма. Очень часто (и не только в естественных условиях жизнедеятельности животных и еще недостаточно «цивилизованных» людских сообществ) от функциональной активности скелетных мышц зависит сохранение жизни индивидуума. А для обеспечения при этом их функциональной активности на высоком уровне необходимым количеством крови МОК (за счет роста ЧСС и УО) настолько увеличивается, что АД в аорте обычно резко возрастает (до 150-160 мм рт. ст.).

Как выше было сказано, обычно у здорового человека в состоянии покоя даже при каждой систоле левого желудочка раздражение барорецепторов приводит к торможению (вагусному) функциональной активности сердца – снижая силу его сокращения (отрицательный инотропный эффект).

(продолжение)

- \* Можно предположить, что вот такая модуляция барорецепторов, которая у здорового человека необходима для обеспечения интенсивной физической работы, к сожалению, находится в основе, развития гипертензии при гипертонической болезни.*



# Адаптация и стресс

\* Основной постулат:

\* Механизмы регуляции функций рассчитаны на то, что организм здоровый, а все его органы структурно не изменены (нормальные).

Тогда их главная задача заключается в обеспечении гомеостаза.

\* А вот при патологическом изменении органа, или при действии патологического агента сама активность механизмов регуляции может привести к развитию патологии.

\* Сказанное наглядно проявляется при переходе адаптации в стресс.

\* Сама по себе чрезмерная активность регуляторов адаптации (симпатический отдел ВНС и гормоны) может закончиться патологией (инфаркт, инсульт и т.д.). Поэтому я прежде всего предлагаю четко разграничить понятия **адаптации и стресса**, которые в литературе нередко объединяются.

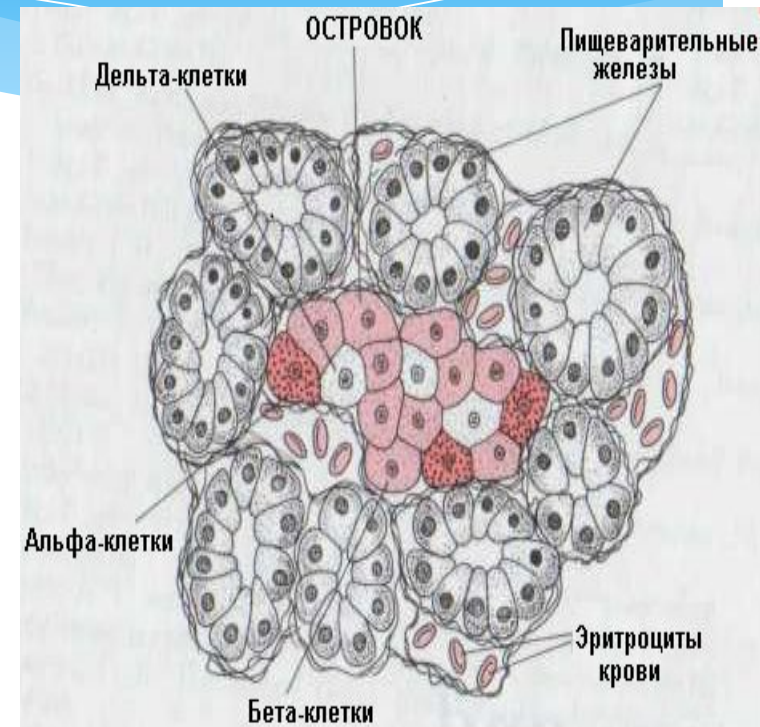
Однако следует задаться вопросом: «всегда ли надежны сами механизмы регуляции функций нашего организма»? Ответ может быть однозначным – НЕТ.

- \* Несомненно, что системы регуляции физиологических функций часто сами «дают сбой», что приводит к развитию патологических процессов.
- \* ***Но нередко можно обнаружить и то, что сами механизмы регуляции, без возникновения в них патологических изменений, могут послужить основой развития патологии.***
- \* При внимательном анализе данной проблемы возникает предположение, что механизмы регуляции функций рассчитаны на то, что регулируемые процессы, органы и системы органов должны находиться в пределах структурно-функциональной нормы (нормальная физиология! ).
- \* Более того: при развитии патологии в органах или ее самой эти механизмы регуляции нередко могут привести к углублению ее. Поэтому рассматривая данную проблему одновременно можно проанализировать и те пути компенсации, которые используются при нарушении функций, обусловленные указанной ситуацией.

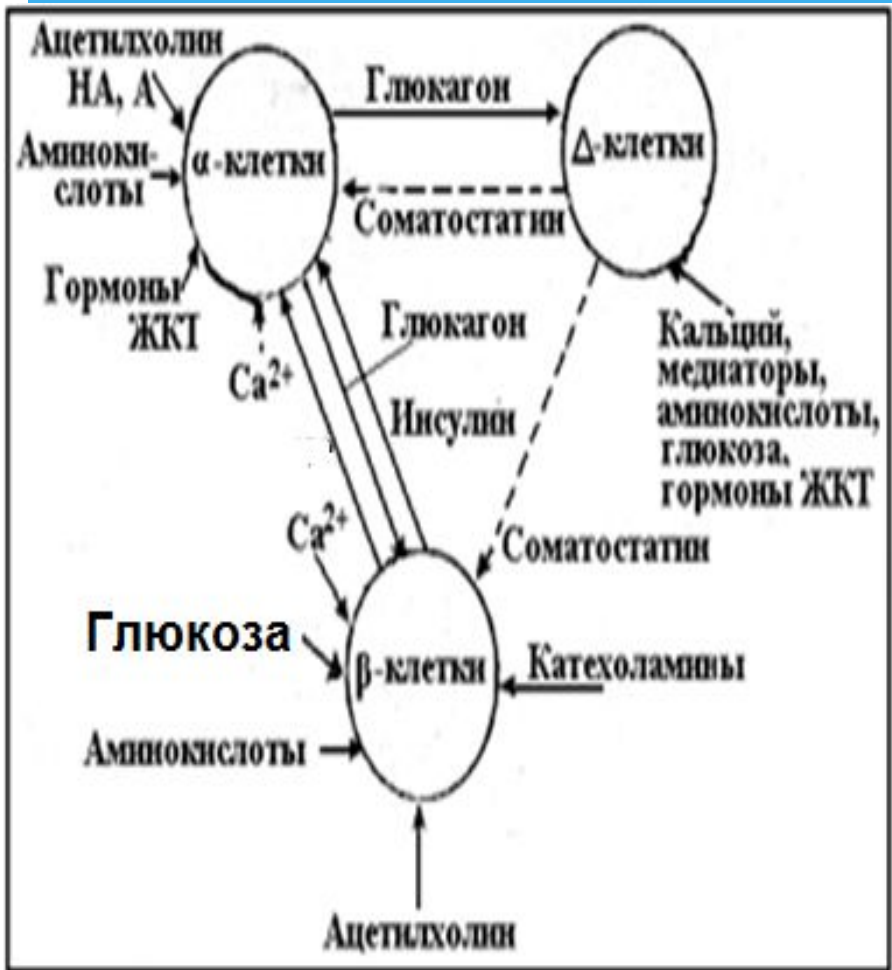
# Механизмы гормональной регуляции

Хорошим примером является сахарный диабет.

- \* В норма инсулин  $\beta$ -клеток островка поджелудочной железы способствует усвоению глюкозы мышцами, печенью. При этом избыток углеводов в печени депонируется в виде гликогена и жирных кислот, которые, выходя в русло крови, затем в жировой ткани превращается в липиды.
- \* Тем самым инсулин участвует и в регуляции липидного обмена.
- \* **Попутно** инсулин обеспечивает захват клетками аминокислот, а значит – синтез белков.
- \* Для воздействия на клетку-мишень инсулин связывается со своим рецептором.



# Межклеточное взаимодействие гормонов островка Лангерганса



В островке благодаря тесному соседству клеток они могут получать общую информацию и реагировать как синцитий (волна деполяризации может распространяться от одной клетки к другой). В силу этого островок может отвечать комплексной реакцией на воздействие, приходящее по крови или по нерву.

**Паракринное взаимодействие** этих трех гормонов заключается в том, что: инсулин ингибирует секреторную активность  $\alpha$ -клеток, глюкагон - стимулирует секрецию  $\beta$ - и  $\delta$ -клеток, а соматостатин ингибирует активность  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток.

# Инсулин. Когда он осуществляет регуляцию, а когда влияние?

## РЕГУЛЯЦИЯ

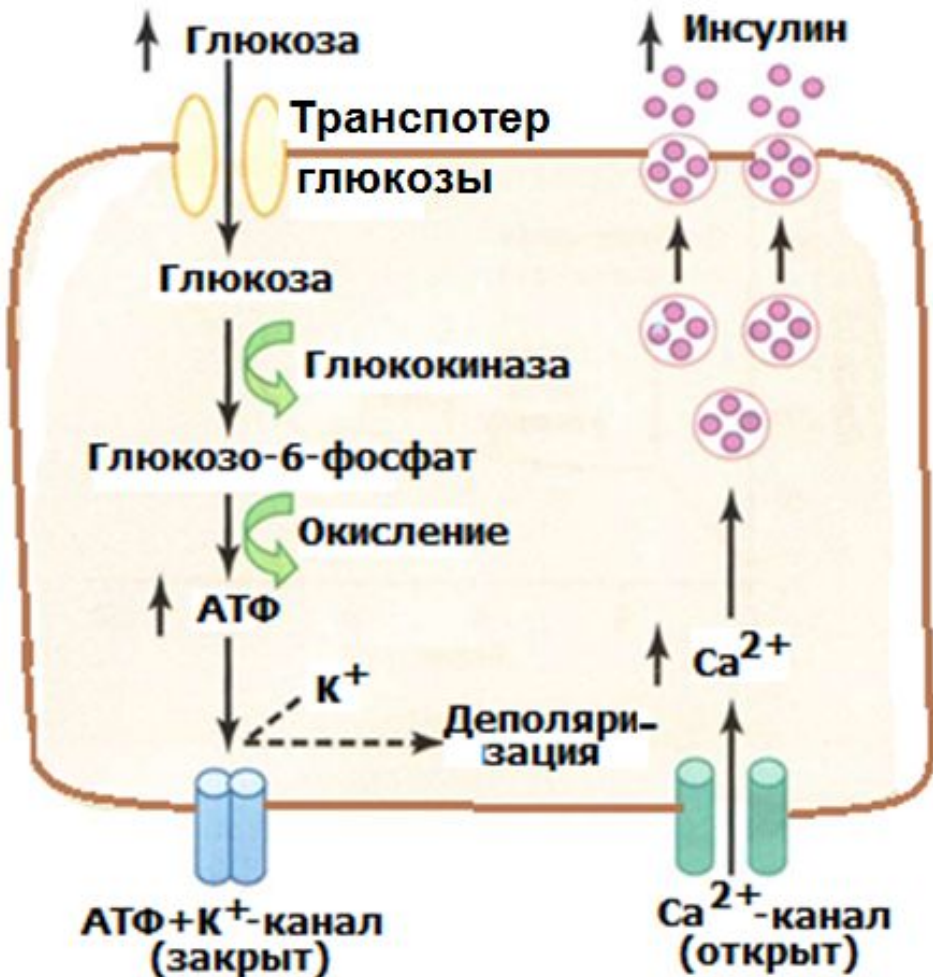
**Инсулин является основным регулятором уровня глюкозы в крови (углеводного обмена)!  
И без инсулина углеводный обмен существенно нарушен.**

## ВЛИЯНИЕ

**Кроме того, в норме инсулин участвует в регуляции жирового и белкового обменов.  
Но это не регуляция, а влияния, так как без инсулина эти виды обменов так существенно, как углеводный, не страдают!**



# Основной регулятор секреции инсулина – глюкоза крови

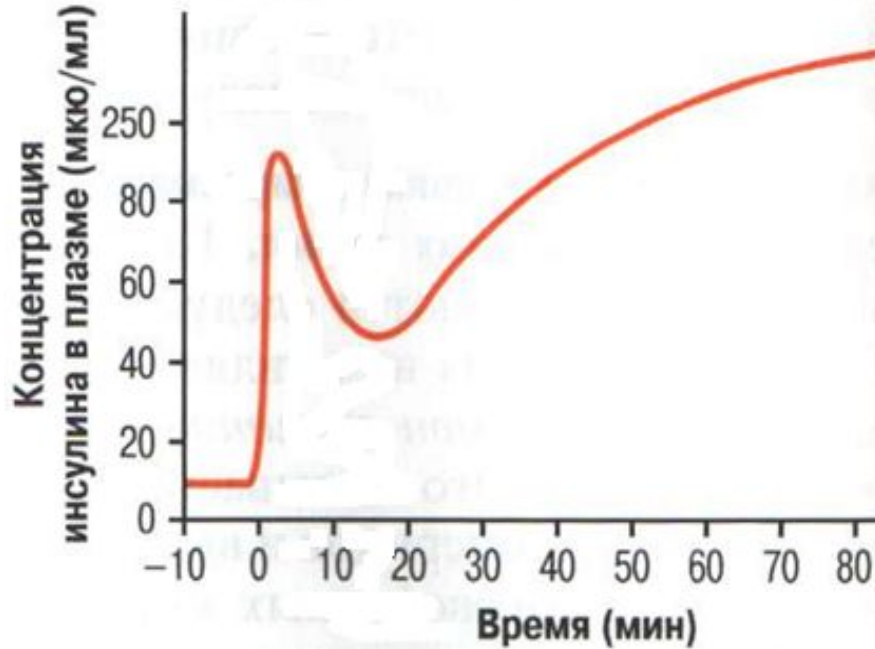


Но образование инсулина регулируется главным образом уровнем глюкозы крови: повышение концентрации ее в крови стимулирует секрецию инсулина (см. рис.).

- \* Механизм обеспечивающий это функционирует так:
  - а) вначале окисление глюкозы приводит к образованию АТФ;
  - б) АТФ обеспечивает закрытие K<sup>+</sup>-каналов;
  - в) это открывает Ca<sup>++</sup>-каналы;
  - г) кальций с кальмодулином обеспечивает продвижение везикул с гормоном к мембране и его секрецию.

# Гипергликемия - инсулин

*На рисунке:*



- \* Увеличение концентрации инсулина в крови после резкого повышения (в 2-3 раза) уровня глюкозы в крови.
- \* Первый пик – выброс готового гормона.
- \* Затем плавное повышение, как результат синтеза в ответ на глюкоземию.

**Так как основное влияние инсулина, заключающееся в повышении проницаемости мембран клеток для глюкозы и последующем ее утилизации, то дефицит инсулина приводит к снижению уровня глюкозы в клетках. И для компенсации глюкозного голодания клеток начинает возрастать содержание глюкозы в крови. Это, с одной стороны, несколько повышает пассивное поступление ее через мембрану за счет создания более высокого градиента между кровью и клетками. А с другой - чрезмерное увеличение содержания глюкозы в крови - выше 180 мг% (19 ммоль/л) приводит к превышению порога реабсорбции глюкозы почками и она появляется в моче. Создавая высокое осмотическое давление мочи, глюкоза выводит с собой воду - возникает сахарное мочеизнурение.**



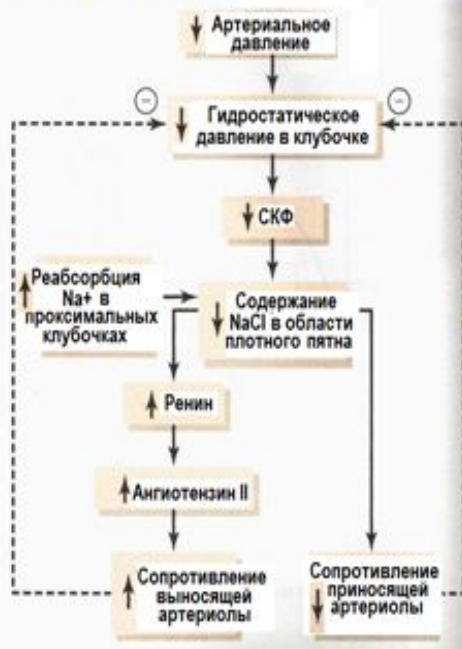
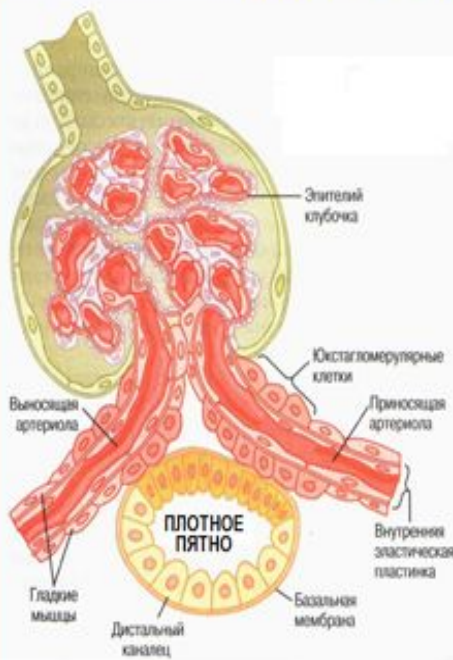
## Почему глюкоза стала «ядом»?

- \* Если концентрация глюкозы в крови плохо контролируется в течение длительного времени (при сахарном диабете) в организме начинают развиваться патологические процессы. И это не только известная метаболическая триада (!), а и **вегетососудистая дистония, периферическая невропатия**, то есть нарушение функций нервной системы. Это в дополнение к известным проявлениям атеросклероза, нарушению липидного обмена, ожирению приводит еще и к ухудшению кардиоваскулярной рефлексорной регуляции, и даже к нарушению функции опорожнения мочевого пузыря.
- \* «Не совсем понятно что это наш мозг, для которого не нужен инсулин так себя ведет?!»

# Голая обезьяна?

- \* Почему в процессе эволюции получилось так, что у нас в организме с одной стороны находится лишь один инсулин (убирающий гипергликемию), а с другой - десяток гормонов (глюкагон, адреналин, глюкокортикоиды, соматотропный, адренокортикотропный, тироксин, СНС) – увеличивающих уровень глюкозы в крови?
- \* **Так – почему же?** - Может это обусловлено эволюционной «отрыжкой» и связано с сохранением «обезьяньей стадии» эволюции, которые питались лишь растительной пищей?
- \* Или «голая обезьяна» (homo sapiens) сразу была запланирована быть хищницей?
- \* А диабет для неё «плата» за любовь к сладенькому, что бы человек не брал пример с обезьянки?

**Механизм обратной связи, реализуемый клетками ЮГА, позволяющий самостоятельно регулировать гидростатическое давление и скорость клубочковой фильтрации при снижении давления в почечной артерии**

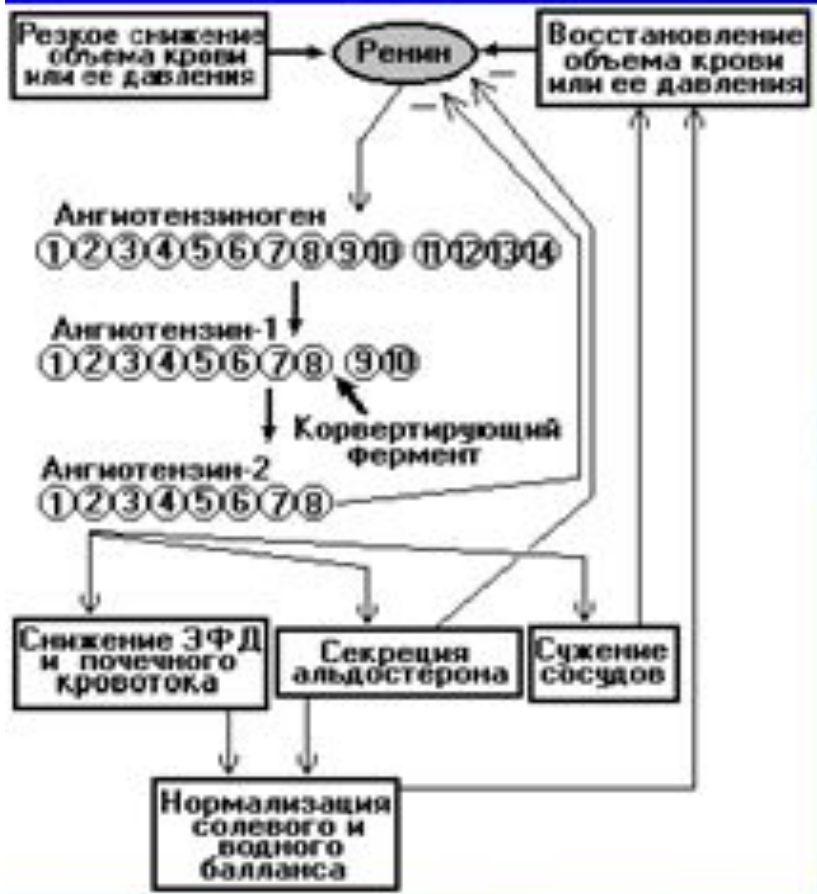


Следующим, также хорошо известным примером развития патологии, развивающейся при сбое гормональной регуляции, является ренин-ангиотензин-альдостероновая система. В норме ренин предназначен для того, что при снижении СКФ (а это проявляется в уменьшении фильтрата, в начальной части дистальных канальцев, которые анализируется, проходя через структуры слепого пятна – ЮГА). В результате секреции ренина и последующего образования ангиотензина II, в конечном счете, ликвидируется снижение давления крови в капиллярах гломерул и возрастает образование первичного фильтрата.



# Ренин-ангиотензиновая система

- Юкстагломерулярные клетки (ЮГА) афферентных артериол (плотное пятно) - это модифицированные гладкомышечные клетки. В цитоплазме их накапливаются секреторные гранулы, в которых содержится фермент белковой природы - **ренин**.



Поступая в кровь, эта протеаза, превращает один из  $\alpha$ -глобулинов плазмы крови (ангиотензиноген печеночного происхождения) в декапептид - **ангиотензин I**. В свою очередь ангиотензин I трансформируется в **ангиотензин II** под влиянием превращающего фермента, активность которого наиболее высока в легких.

# Ангиотензин II

- Ангиотензин II оказывает двойной эффект:
- 1. Он является одним из наиболее мощных сосудосуживающих веществ, под влиянием которого повышается системное артериальное давление.
- 2. Параллельно ангиотензин II в надпочечниках стимулирует образование *альдостерона*. В почках альдостерон обеспечивает реабсорбцию  $\text{Na}^+$  и, тем самым, удерживает в организме воду. Оба этих механизма (сужение сосудов и задержка воды), создавая содружественный эффект повышения артериального давления, улучшают почечный кровоток в случае его падения.



**А при воспалительных процессах, развивающихся в почках, следствием отека ткани является снижение, как количества поступающей в почки крови, так и ее давление в клубочках.**

**В результате возрастает синтез ренина, появляется в крови ангиотензин II. А это приводит к стойкому повышению АД у больных.**

**Одновременно, через влияние на синтез альдостерона происходит задержка в организме натрия и воды, что способствует развитию отеков.**



**\* До встречи на следующей лекции!**