Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации



Кафедра анестезиологии и реаниматологии ИПО

РЕФЕРАТ

**По дисциплине:** «анестезиология и реаниматология»

**Тема**: «Гипоксия»

**Выполнил**: ординатор 1 года Азизов А. Х.

**Заведующий кафедрой**: д.м.н., профессор Грицан А.И.

# Кафедральный руководитель:

д.м.н., доцент кафедры Ростовцев С.И.

# Красноярск, 2020 год

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Содержание**  Введение (стр 3)   1. Классификация гипоксий (стр 4-6)    1. Характеристика отдельных типов гипоксий (стр 6-13)       1. Гипоксическая гипоксия (стр 6-7)       2. Гипероксическая гипоксия (стр 7-9)       3. Дыхательная (легочная, респираторная) гипоксия (стр 9)       4. Сердечно-сосудистая (циркуляторная) гипоксия (стр 9-10)       5. Кровяная (гемическая) гипоксия (стр 10-11)   1.1.6 Тканевая гипоксия………………………………………………..(стр 11-  12)   * + 1. Субстратная гипоксия (стр 12)     2. Перегрузочная гипоксия («гипоксия нагрузки»)……………… (стр 12- 13)     3. Смешанная гипоксия (стр 13) | | |
| 1.2 Защитно-приспособительные реакции (стр  16)  2. Нарушения функций организма при гипоксии (стр | | 13-  16- |
| 24) | |  |
| 2.1 | Клинические признаки (стр | 19- |
| 20) |  |  |
| 2.2 | Нарушения обмена веществ (стр | 20- |
| 22) |  |  |
| 2.3 | Стадии гипоксии (стр | 22- |
| 24) |  |  |
| 3. Адаптация к гипоксии (стр 24-25)  Список использованных источников (стр 26) | | |

**Введение**

Один из важнейших элементов гомеостаза высших животных и человека — кислородный гомеостаз. Сущность его — создание и поддержание эволюционно закрепленного оптимального уровня напряжения кислорода в структурах, обеспечивающих освобождение энергии и ее утилизацию.

Кислородный гомеостаз создается и поддерживается деятельностью системы обеспечения организма кислородом, включающей внешнее дыхание, кровообращение, кровь, тканевое дыхание, нейрогуморальные регуляторные механизмы.

В нормальных условиях эффективность биологического окисления, соответствует функциональной активности органов и тканей. При нарушении этого соответствия возникает состояние энергетического дефицита, приводящее к разнообразным нарушениям вплоть до гибели ткани. Недостаточное энергетическое обеспечение процессов жизнедеятельности и лежит в основе состояния, называемого гипоксией.

Гипоксия (кислородное голодание, кислородная недостаточность) — типовой патологический процесс, возникающий в результате недостаточности биологического окисления и обусловленной ею энергетической необеспеченности жизненных процессов. Поскольку в обеспечении тканей кислородом участвует ряд органов и систем (органы дыхания, сердечно- сосудистая система, кровь и др.) нарушения функции каждой из этих систем может привести к развитию гипоксии. Деятельность указанных систем регулируется и координируется центральной нервной системой, в первую очередь, корой головного мозга. Поэтому нарушение центральной регуляции этих систем также приводит к развитию кислородного голодания. Гипоксия является патогенетической основой разнообразных патологических состояний и заболеваний. При любом патологическом процессе присутствуют явления гипоксии. Поскольку смерть является стойким прекращением спонтанного кровообращения и дыхания, значит, в конце любой смертельной болезни, не зависимо от ее причин наступает острая гипоксия. Умирание организма всегда сопровождается тотальной гипоксией с развитием гипоксического некробиоза и гибелью клеток. Кислородное голодание часто является

ближайшей причиной расстройств еще и потому, что запасы кислорода у высших организмов ограничены: у человека, примерно, 2−2,5 л.

Этих запасов кислорода, даже при условии полного использования их, достаточно для существования лишь в течение нескольких минут, но нарушение функций возникает при наличии еще значительного содержания кислорода в крови и тканях.

# Классификация гипоксий

В зависимости от причин и механизма развития различают следующие основные типы гипоксий.

I. Экзогенные гипоксии, возникающие при воздействии на систему обеспечения кислородом внешних факторов — изменения содержания кислорода во вдыхаемом воздухе, изменения общего барометрического давления:

1. гипоксический (гипои нормобарический),
2. гипероксический (гипери нормобарический).
3. дыхательный (респираторный);
4. циркуляторный (сердечно-сосудистый) — ишемический и застойный";
5. гемический (кровяной): анемический и вследствие инактивации гемоглобина;
6. тканевый (первично-тканевый): при нарушении способности тканей поглощать кислород, или при разобщении окисления и фосфорилирования (гипоксия разобщения);
7. субстратный, (при дефиците субстратов);
8. перегрузочный («гипоксия нагрузки») при увеличении нагрузки на систему обеспечения кислородом;
9. смешанный.

По течению выделяют гипоксии:

а) молниеносную (взрывную), длящуюся несколько десятков секунд; б) острую — десятки минут;

в) подострую — часы, десятки часов;

г) хроническую — недели, месяцы, годы. По распространенности различают:

а) общую гипоксию; б) регионарную;

По степени тяжести:

а) легкую,

б) умеренную, в) тяжелую,

г) критическую (смертельную) гипоксии. Таблица 1. Классификация гипоксий

|  |  |
| --- | --- |
| **Принципыклассификации** | **Типы гипоксий** |
| Этиология и патогенез | **Экзогенные**   1. Гипоксический: а) гипобарический; б) нормобарический 2. Гипероксический: а) гипобарический; б) нормобарический |
|  | Дыхательный (респираторный) |
|  | Сердечно-сосудистый (циркулярный): а) ишемический, б) застойный |
|  | Гемический (кровяной):  а) анемический, б) вследствие инактивации гемоглобина |
|  | Тканевой (первично-тканевой):  а) при нарушении способности клеток поглощать кислород; б) при разобщении окисления и фосфорилирования (гипоксия разобщения) |
|  | Субстратный |
|  | Перегрузочный (гипоксия нагрузки) |
|  | Смешанный |
| Скорость развития | а) молниеносный (взрывной), б) острый, в) |

|  |  |
| --- | --- |
| и длительность | подострый, г) хронический |
| Распространенность | а) общий, б) регионарный |
| Степень тяжести | а) легкий, б) умеренный, в) тяжелый, г) критический (смертельный) |
| * 1. **Характеристика отдельных типов гипоксий**      1. **Гипоксическая гипоксия**   *Гипобарическая*. Возникает при понижении парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе, в условиях разреженной атмосферы. Встречается при подъеме в горы (горная болезнь) или при полетах на летательных аппаратах (высотная болезнь, болезнь летчиков). Основными факторами, вызывающими патологические сдвиги являются:   1. понижение парциального давления кислорода во вдыхаемом воздухе (гипоксия); 2. понижение атмосферного давления (декомпрессия или дизбаризм).   При гипоксической гипоксии уменьшается напряжение кислорода в артериальной крови, насыщение гемоглобина кислородом и общее его содержание в крови. Отрицательное влияние может оказывать и гипокапния, развивающаяся в связи с компенсаторной гипервентиляцией легких. Выраженная гипокапния приводит к ухудшению кровоснабжения мозга и сердца (сужение сосудов), респираторному алкалозу. Респираторный алкалоз компенсируется повышенной экскрецией бикарбонатного аниона почками, а поддержание электронейтральности мочи обеспечивается поступлением катиона натрия; снижается содержание натрия в организме, что влечет за собой снижение объема внеклеточной жидкости вплоть до гиповолемии, нарушается баланс электролитов во внутренней среде организма. В этих случаях добавление к вдыхаемому воздуху небольших количеств углекислого газа, устраняя гипокапнию может существенно облегчить состояние.  *Нормобарическая.* Развивается в тех случаях, когда общее барометрическое давление нормальное, но парциальное давление кислорода во вдыхаемом воздухе понижено; встречается главным образом в производственных условиях — работа в шахтах, неполадках в системе кислородного | |

обеспечения кабины летательного аппарата, в подводных лодках, во время операции при неисправности наркозно дыхательной аппаратуры, нахождений в защитных помещениях малого объема и т. д. В этих случаях гипоксия может сочетаться с гиперкапнией. Умеренная гиперкапния оказывает благоприятный эффект (увеличение кровоснабжения мозга и сердца). Значительная гиперкапния сопровождается ацидозом, нарушением ионного равновесия, снижением насыщения артериальной крови кислородом.

Критерии гипоксической гипоксии: снижение рО2 во вдыхаемом воздухе, снижение рО2 в альвеолярном воздухе, снижение напряжения и содержания кислорода в артериальной крови; гипокапния, сменяющаяся гиперкапнией; уменьшение общего воздушно-венозного градиента рО2.

# Гипероксическая гипоксия

*Гипербарическая.* Возникает в условиях избытка кислорода («голод среди изобилия»). «Лишний» кислород не может потребляться в энергетических и пластических целях. Высокое напряжение кислорода в крови и тканях ведет к окислительной деструкции внутриклеточных митохондириальных структур, что угнетает тканевое дыхание, снижает эффективность улавливания клеткой свободной энергии при биологическом окислении; происходит инактивация многих энзимов, особенно содержащих сульфгидрильные группы. Одно из следствий системной ферментопатии — падение содержания в мозге гамма-аминобутирата, главного тормозного медиатора серого вещества, что обуславливает судорожный синдром кортикального генеза. Высокое напряжение кислорода в тканях приводит к усиленному образованию свободных кислородных радикалов, нарушающих образование дезоксирибонуклеиновой кислоты и тем самым извращающих внутриклеточный синтез белка. Токсическое действие кислорода проявляется, прежде всего, в повреждении тканей, клеток, интерстициальных тканевых структур. Патологические изменения возникают в первую очередь в легочной паренхиме, в которой в наибольшей степени возрастает напряжение кислорода и образование свободных радикалов. Это ведет к дисфункции элементов респиронов (структурно-функциональных единиц легких), возникают воспалительные изменения в легочной ткани, а иногда и некардиогенный отек легких, возможно диффузное микроателектазирование легких из-за разрушения свободнорадикальным окислением системы сурфактанта. Дыхание газовой смесью, парциальное давление кислорода в которой выше, чем 4416 мм рт. ст. приводит к тонико- клоническим судорогам и потере сознания в течение нескольких минут (осложнение при гипербарической оксигенации). Одно из проявлений

токсического действия кислорода при гипероксии — гиперкапния, возникающая вследствие угнетения внешнего дыхания и уменьшения удаления СО2 через легкие, а так же вследствие нарушения транспорта СО2 от ткани к легочным капиллярам и скопление СО2 в тканях, что связано со спазмом мелких артерий и артериол, вызванного гипероксией.

Гипероксия, в особенности, гипербароксия при неправильном использовании может вызвать тяжелые расстройства — угнетение внешнего дыхания, возникновение чрезмерной гиперкапнии и кислородной интоксикации. Угнетение внешнего дыхания проявляется резким уменьшением объема легочной вентиляции вплоть до остановки дыхания — «апноэ сонных телец» (синокаротидных зон). Последнее связано с падением возбуждающей афферентацией и активности респираторных нейронов бульварного дыхательного центра и с их повреждением радикалами кислорода, двуокисью углерода при чрезмерной гиперкапнии и микроциркуляторными расстройствами в мозговой ткани.

Кислородная интоксикация может проявляться в трех клинических формах: общетоксической, легочной и мозговой. Общетоксическая форма возникает при остром воздействии гипероксии высокой степени, проявляется полиорганностью поражения. Повреждается миокард (изменение зубцов ЭКГ, экстрасистолия), возникают спазмы периферических артерий, акропарестезии, снижается осмотическая резистентность эритроцитов, ослабляется фагоцитоз, нарушается микроциркуляция в тканях.

При легочной форме кроме расстройств вентиляции наблюдается раздражение слизистых оболочек дыхательных путей (сухость во рту, полости носа, трахеи, сухой кашель, боль и жжение в грудной клетке), токсический бронхит, падение уровня сурфантанта, микрои макротелектазы, уменьшение дыхательной поверхности легких, повреждение альвеолярно- капиллярных мембран, возможен некардиогенный отек легких. При мозговой форме развиваются судороги, протекающие в две фазы. В первую фазу возникает фибриллярные мышечные подергивания на губах, веках, шее; возможно онемение пальцев рук и ног, потемнение в глазах, сужение полей зрения, головная боль, тошнота, рвота. Во вторую фазу — внезапное развитие эпилептифорных судорог, потеря сознания, последующая амнезия. Судороги длятся одну-две минуты, могут возобновляться после короткой паузы.

*Нормобарическая.* Может развиться как осложнение при кислородной терапии, когда длительно используются высокие концентрации кислорода,

особенно у пожилых людей, у которых со старением падает активность антиоксидантной системы, в частности, ферментов.

При гипероксической гипоксии в результате увеличения рО2 во вдыхаемом воздухе увеличивается общий воздушно-венозный градиент рО2, но снижается скорость транспорта кислорода артериальной кровью и скорость потребления кислорода тканями, накапливаются недоокисленные продукты, изменяется кислотно-основное состояние крови.

# Дыхательная (легочная, респираторная) гипоксия

Развивается в результате недостаточности газообмена в легких в связи с альвеолярной гиповентиляцией, нарушением вентиляционно- перфузионных отношений, затруднении диффузии кислорода. Это наблюдается при болезнях легких, трахеи, бронхов, нарушении функции дыхательного центра; при пневмотораксе, гидротораксе, гемотораксе, воспалении легких, эмфиземе легких, саркоидозе, асбестозе легких; механической препятствии для поступления воздуха; локальном запустевании сосудов легких, врожденных пороках сердца, избыточном шунтировании легких, недостаточном образовании или нарушении свойств сурфактанта (поверхностно-активного вещества, образующегося в легких и выстилающего альвеолярную стенку).

При респираторной гипоксии в результате нарушения газообмена в легких снижается напряжение кислорода в артериальной крови, возникает артериальная гипоксемия, в большинстве случаев сочетающаяся с гиперкапнией.

# Сердечно-сосудистая (циркуляторная) гипоксия

Возникает при нарушениях кровообращения, приводящих к недостаточному кровоснабжению органов и тканей, недостаточному транспорту кислорода к тканям. Важнейший показатель и патогенетическая основа — уменьшение минутного объема сердца. Проявляется в двух формах: ишемической и застойной.

Причины: расстройства сердечной деятельности в результате поражения сердечной мышцы (инфаркт, кардиосклероз), перегрузки сердца, нарушении электролитного баланса, экстракардиальной регуляции; действия механических факторов, затрудняющих работу сердца (тампонада, облитерация полости перикарда); гиповолемия (массивная кровопотеря, обезвоживание при ожоге, холере), падение сердечной деятельности;

чрезмерное увеличение емкости сосудистого русла вследствие нарушения вазомоторной регуляции, пареза сосудов, недостаточности катехоламинов, глюкокортикоидов, что ведет к нарушению сосудистого тонуса; нарушения микроциркуляции, повышение вязкости крови и др., факторы, препятствующие продвижению крови через капилляры. Комбинация многих факторов наблюдается при шоке, острой сердечно-сосудистой недостаточности.

При циркуляторной гипоксии снижается скорость транспорта кислорода артериальной, капиллярной кровью при нормальном или сниженном содержании в артериальной крови кислорода, наблюдается снижение этих показателей в венозной крови и, вследствие этого, увеличение венозно- артериального и общего воздушно-венозного градиентов кислорода, высокая артериовенозная разница по кислороду. Исключение: распространенное прекапиллярное шунтирование, когда кровь переходит из артериальной системы в венозную, минуя обменные микрососуды, в результате чего в венозной крови остается много кислорода, хотя ткани при этом испытывают гипоксию.

# Кровяная (гемическая) гипоксия

Развивается при уменьшении кислородной емкости крови в двух формах — анемической и при инактивации гемоглобина. Причины: анемия, гидремия; нарушение способности гемоглобина связывать, транспортировать и отдавать тканям кислород при качественных изменениях гемоглобина, например, при отравлении окисью углерода с образованием карбоксигемоглобина. Интоксикация окисью углерода возможна в различных производственных условиях. Окись углерода обладает чрезвычайно высоким сродством гемоглобину и при взаимодействии с простатической группой его молекулы вытесняют кислород и образуют карбоксигемоглобин, лишенный способности к переносу кислорода. При устранении СО из воздуха начинается диссоциация Н2СО, которая продолжается в течение многих часов. Качественные изменения гемоглобина происходят и при метгемоглобинообразованиях. Реакция образования метгемоглобина протекает внутри эритроцитов при воздействии различных метгемоглобинообразователей (нитраты, нитриты, мышьяковистый водород, некоторые токсины инфекционного и неинфекционного происхождения, ряд лекарственных веществ — фенацетин, антипирин, сульфаниламиды и др.). Метгемоглобин образовывается в результате окисления гемоглобина (перехода железа из закисной формы в окисную). Он лишен основного свойства, позволяющего гемоглобину переносить кислород и выключается

из транспортной функции крови, снижая ее кислородную емкость. Процесс образования метгемоглобина имеет обратимый характер: после прекращения действия метгемоглобинообразователей железо гема вновь переходит из окисной формы в закисную. Уменьшение сродства гемоглобина кислороду обнаруживается и при ряде генетически обусловленных аномалиях гемоглобина, в частности, при серповидноклеточной анемии и талассемии. Серповидноклеточная анемия возникает вследствие аномалии структурного гена, что ведет к замене в в-цепях гемоглобина остатка глютаминовой кислоты на остаток валина. В результате появляется аномальный НвS. При талассемии вследствие дефицита генов-регуляторов нарушается пропорциональность в синтезе б и в-цепей гемоглобина.

При гемической гипоксии вследствие уменьшения кислородной емкости крови либо кислородсвязывающих свойств гемоглобина снижается содержание кислорода в артериальной и венозной крови. Общий воздушно- венозный градиент рО2; альвеолярного воздуха и артериальной крови в пределах нормы. Уменьшается артерио-венозная разница по кислороду.

гипоксия патологический адаптация терапия

# Тканевая гипоксия

Различают первичную и вторичную тканевую гипоксию. К первичной тканевой (целлюлярной) гипоксии относят состояния, при которых имеет место первичное поражение аппарата, клеточного дыхания.

*Гипоксия при нарушении способности клеток поглощать кислород из крови.* Утилизация кислорода тканями может затрудняться в результате:

1. угнетения биологического окисления различными ингибиторами, например, отравление цианидами, которые блокируют цитохромоксидазу и подавляют потребление кислорода клетками. Так же действуют ионы сульфида и актиномицин А, передозировка барбитуратов, некоторых антибиотиков, избыток водородных ионов, 0 В (льюисит);
2. нарушения синтеза дыхательных ферментов при дефиците некоторых витаминов (тиамина, рибофлавина, пантотеновой кислоты и др.);
3. повреждения мембранных структур клетки, что может быть связано с активацией процессов свободно-радикального окисления под воздействием ионизирующих излучений, повышенного давления кислорода, дефиците

токоферола, естественных антиоксидантов; перегревания, интоксикации, инфекции, а также при уремии, кахексии и др.

*Гипоксия разобщения*. При резко выраженное разобщении процессов окисления и фосфорилирования в дыхательной цепи (действие динитрофенола, грамицидина, микробных токсинов, гормонов щитовидной железы и др.) потребление тканями кислорода может возрастать, но значительное увеличение доли энергии, рассеиваемой в виде тепла, приводит к энергетическому «обесцениванию» тканевого дыхания. Возникает относительная недостаточность биологического окисления, при которой, несмотря на высокую интенсивность функционирования дыхательной цепи, ресинтез макроэргических соединений не покрывает потребности тканей, и они находятся в состоянии гипоксии.

Вторичная тканевая гипоксия может развиться при всех других видах гипоксии, при ухудшении массопереноса кислорода в результате нарушения микроциркуляции, изменения условий для диффузии кислорода из крови капилляров в митохондрии (увеличение радиуса диффузии, замедление кровотока, уплотнений капиллярных и клеточных мембран, межклеточного вещества, скопления жидкости и др.).

При этом в результате несоответствия между скоростью доставки кислорода и потребностью в нем клеток напряжение кислорода в тканях опускается ниже критического уровня. Вследствие этого активность дыхательных ферментов снижается, окислительные реакции угнетаются, скорость потребления кислорода падает, уменьшается образование макроэргов, накапливаются недоокисленые продукты, и начинают использоваться анаэробные источники энергии.

При тканевой гипоксии напряжение, насыщение и содержание кислорода в артериальной крови могут до известного предела оставаться нормальными, а в венозной крови значительно превышают нормальные величины; уменьшается артерио-венозная разница по кислороду. При гипоксии разобщения могут складываться другие соотношения.

# Субстратная гипоксия

Развивается в тех случаях, когда при нормальной доставке кислорода, нарушенном состоянии мембран и ферментных систем возникает первичный дефицит субстратов, приводящий к нарушению всех звеньев биологического окисления. В большинстве случаев такая гипоксия связана с дефицитом в клетках глюкозы, например, при расстройствах углеводного обмена

(сахарный диабет и др.), а также при дефиците других субстратов (жирных кислот в миокарде), тяжелом голодании.

# Перегрузочная гипоксия («гипоксия нагрузки»)

Возникает при напряженной деятельности органа или ткани, когда функциональные резервы систем транспорта и утилизации кислорода при отсутствии в них патологических изменений оказываются недостаточными для обеспечения резко увеличенной потребности в кислороде. Так, при чрезмерной мышечной работе возникает гипоксия скелетных мышц, перераспределение кровотока, гипоксия других тканей, развитие общей гипоксии; при перегрузке сердца развивается относительная коронарная недостаточность, локальная гипоксия сердца, вторичная общая циркуляторная гипоксия. Для перегрузочной гипоксии характерно образование кислородного долга при увеличении скорости доставки и потребления кислорода и скорости продукции углекислоты, венозная гипоксемия, гиперкапния, изменения кислотно-основного состояния.

# Смешанная гипоксия

Гипоксия любого типа, достигнув определенной степени, неизбежно вызывает нарушения функции различных органов и систем, участвующих в обеспечении доставки кислорода и его утилизации в организме. Сочетания различных типов гипоксии наблюдается, в частности, при шоке, отравлении БОВ, заболеваниях сердца, коме и др.

# 1.2 Защитно-приспособительные реакции

С умеренной гипоксией человек встречается еще во внутриутробном периоде. Периодически дефицит кислорода сопровождает человека и в повседневной жизни; он возможен во сне, при физической нагрузке, при многих заболеваниях, и в процессе эволюции живые организмы выработали достаточно мощные механизмы приспособления, направленные на поддержание биологического окисления в неблагоприятных условиях.

При действии гипоксического фактора первые изменения в организме связаны с включением реакций, направленных на сохранение гомеостаза. Если приспособительные реакции оказываются недостаточными, в организме развиваются структурно-функциональные нарушения.

Различают реакции, направленные на приспособление к кратковременной острой гипоксии (срочные реакции) и реакции, обеспечивающие устойчивое

приспособление к менее выраженной, но длительно существующей или многократно повторяющейся гипоксии (реакции долговременного приспособления).

Срочные реакции осуществляются на базе имеющихся в организме физиологических механизмов и возникают немедленно или вскоре после начала действия гипоксического фактора. Снижение напряжения кислорода в артериальной крови вызывает возбуждение хеморецепторов (в первую очередь синокаротидной зоны, дуги аорты, сосудов малого круга), мощную афферентацию в ЦНС, резко выраженную активацию ретикулярной формации, усиление ее активирующего влияния на жизненно важные центры коры и ствола головного мозга, спинного мозга, активацию симпатоадреналовой системы, выброс большого количества катэхоламинов и включение механизмов мобилизации резервов — дыхательного, гемодинамического, эритропонтического, тканевого.

Реакции системы дыхания проявляются в увеличении альвеолярной вентиляции за счет углубления дыхания, учащения дыхательных экскурсий, мобилизации резервных альвеол. Возникает компенсаторная одышка. Минутный дыхательный объем может увеличиться до наибольшего своего резерва — 120 л/мин (в покое — 8 л/мин).

Увеличение вентиляции сопровождается усилением легочного кровообращения, повышением перфузионного давления в капиллярах легких и нарастание проницаемости альвеолярно-капиллярных мембран для газа. В условиях тяжелой гипоксии дыхательный центр может становиться практически реактивным по отношению к любым внешним регуляторным влияниям, как возбуждающим, так и тормозным. В критических ситуациях происходит переход на автономный максимально экономичный для нейронов дыхательного центра режим деятельности по критерию расхода энергии на единицу вентиляции. Компенсаторная гипервентиляция может вызвать гипокапнию, которая в свою очередь компенсируется обменом ионов между плазмой и эритроцитами, усиленным выведением бикарбонатов и основных фосфатов с мочой и др.

Реакции системы кровообращения выражаются в учащении сердечных сокращений, увеличении массы циркулирующей крови за счет опорожнения кровяных депо; увеличении венозного притока, ударного и минутного объема сердца, скорости кровотока; происходит перераспределение крови в организме — увеличение кровоснабжения мозга и сердца — возрастает объем коронарного и мозгового кровотока (расширение артерий

и капилляров) и др. жизненно важных органов и уменьшение кровоснабжения мышц, кожи и др. (централизация кровообращения). При глубокой гипоксии сердце может подобно дыхательному центру в значительной степени освободиться от внешней регуляции и перейти на автономную деятельность. Конкретные параметры последней определяются метаболическим статусом и функциональными возможностями проводящей системы, кардиомиоцитов и других структурных компонентов сердца. Функциональная изоляция сердца в условиях тяжелой гипоксии аналогично дыхательной системе является крайней формой адаптации в критическом состоянии, способной в течение некоторого времени поддерживать необходимый для жизни коронарный и мозговой кровоток. Существенное значение имеет активность симпатоадреналовой системы, вызывающей гиперфункцию сердца, сужение артериол, шунтирование кровотока в органах со сниженной функцией (мышцы, кожа, ЖКТ и др.). Наряду с этим усиливается активность и парасимпатической системы — в миокарде повышается содержание ацетилхолина, который снижает высвобождение норадреналина из нервных окончаний сердца, уменьшает чувствительность адренорецепторов, предупреждая возникновение стрессорного перенапряжения и метаболических микрозов миокарда в условиях гипоксии.

Реакции системы крови характеризуются повышением ее кислородной емкости за счет выхода эритроцитов из синусов костного мозга, а затем и активации эритропоэза, обусловленной усиленным образованием эритропоэтических факторов в почках при их гипоксии. Большое значение имеют резервные свойства гемоглобина, позволяющие связывать почти нормальное количество кислорода при снижении его парциального давления в альвеолярном воздухе и в крови легочных сосудов. Кроме того, оксигемоглобин способен отдавать тканям большое количество кислорода даже при умеренном снижении напряжения кислорода в тканевой жидкости, чему способствует развивающийся в тканях ацидоз, т.к. при повышении концентрации водородных ионов оксигемоглобин легче отщепляет кислород. Приспособительное значение имеет и увеличение в мышечных органах миоглобина, который также обладает способностью связывать кислород даже при низком его напряжении в крови. Образующийся оксимиоглобин служит резервом кислорода, который способствует поддержанию окислительных процессов. Тканевые механизмы реализуются на уровне системы утилизации кислорода, синтеза макроэргов и их расходования. Это ограничение активности, а следовательно энергозатраты и потребление кислорода органов и тканей, непосредственно не участвующих в обеспечении транспорта

кислорода (пищеварительная, выделительная и др.), увеличение сопряженности окисления и фосфорилирования, усиление анаэробного синтеза АТФ за счет активации гликолиза. Активация гликолиза — важный компенсаторно-приспособительный механизм на молекулярно-клеточном уровне, который происходит «автоматически» во всех случаях гипоксии. Важной приспособительной реакцией является также возбуждение гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (стресс — синдром) и усиление выделения кортикотропина, глюкокортикоидов и адреналина. Глюкокортикоиды стабилизируют мембрану лизосом, снижают, тем самым, повреждающее действие гипоксического фактора, повышая устойчивость тканей к недостатку кислорода. Одновременно глюкокортикоиды активируют некоторые ферменты дыхательной цепи и способствуют ряду других метаболических эффектов приспособительного характера. В тканях обнаружено повышенное содержание глютациона, ткани в большей степени поглощают кислород из притекающей крови. Кроме того, в различных тканях увеличивается продукция оксидоазота, что ведет к расширению прикапиллярных сосудов, снижению адгезии и агрегации тромбоцитов, активации синтеза, стресс-белков, которые вначале защищают клетки от повреждения.

Общая регуляция деятельности систем организма, обеспечивающих приспособление его при гипоксии, совершается центральной нервной системой и, прежде всего корой больших полушарий. Центральная нервная система не только обеспечивает координацию функций систем организма, снабжающих органы и ткани кислородом, но и сама обладает собственным механизмом приспособления к действию неблагоприятных условий среды — охранительным торможениям. Общая заторможенность, вялость, апатия, возникающие при нарастании кислородного голодания — следствие запредельного торможения, развивающегося в коре головного мозга, имеющая охранительно-целебное значение. Искусственное усиление этого торможения при помощи наркотических средств оказывает благоприятное влияние на течение кислородного голодания.

# Нарушения функций организма при гипоксии

Последовательность и выраженность нарушений при гипоксии зависит от этиологического фактора, темпа развития гипоксии, чувствительности ткани и др. В различных тканях нарушения неодинаковы.

Чувствительность тканей к гипоксии определяется:

* интенсивностью обмена веществ, т. е. потребностью тканей в кислороде;
* мощностью гликолитической системы, т. е. способностью вырабатывать энергию без участия кислорода;
* запасами энергии в виде макроэргических соединений;
* обеспеченностью субстратами;
* потенциальной возможностью генетического аппарата обеспечивать пластическое закрепление гиперфункции.

Так, например, кости, хрящ, сухожилие мало чувствительны к гипоксии и могут сохранять нормальную структуру и жизнеспособность в течение многих часов при полном прекращении снабжения кислородом — скелетные мышцы 2 часа; миокард — 20−40 мин (тоже печень и почки). Наиболее чувствительна к кислородному голоданию нервная система. При полном прекращении снабжения кислородом признаки нарушения в коре головного мозга обнаруживаются через 2,503 мин. Через 6−8 мин — массовая гибель корковых клеток; в продолговатом мозге — через 10−15 мин; в ганглиях симпатической нервной системы и нейронах кишечных сплетений — примерно через 1 час. Отделы мозга, находящиеся в возбужденном состоянии страдают в большей степени, чем заторможенные.

Расстройства функций организма особенно ярко проявляются при острой гипобарической гипоксической гипоксии и зависят от высотной зональности.

Выделяют следующие высотные зоны:

1. Индифферентная зона (1500−2000 м). В=760−576 мм рт. ст.; рО2 — 159 мм рт. ст. Самочувствие, работоспособность нормальные, изменений функций нет ("https://sinp.com.ua", 19).
2. Зона полной компенсации (2000−4000 м). В=490−466 мм рт. ст.; рО2 -100 мм рт. ст.

Работоспособность сохраняется за счет увеличения легочной вентиляции, минутного объема крови, перераспределения кровотока. Большая физическая нагрузка затруднена. Появляются первые признаки кислородного голодания — изменения со стороны высшей нервной деятельности. Они связаны с нарушениями процессов внутреннего торможения. Наблюдаются расстройства наиболее сложных аналитико-синтетических функций, возбуждение ЦНС, эйфория, напоминающая легкое алкогольное опьянение;

появляется ощущение самодовольства и собственной силы, человек становится веселым, поет или кричит; могут быть эмоциональные расстройства; затем развиваются расстройства почерка, пропуски букв, притупление и потеря самокритики, способности реально оценивать события; могут совершаться необдуманные поступки. Через некоторое время первоначальное возбуждение сменяется депрессией, к худшему меняется личность человека; веселое состояние постепенно сменяется угрюмостью, сварливостью, даже драчливостью или опасными приступами раздражительности.

Но человек считает, что сознание не только ясно, но и остро. Уже на ранних стадиях — расстройства координации движений, вначале сложных, а затем и простых. Даже умеренная гипоксия сопровождается замедлением принятия решений в сложных ситуациях и удлинением скрытого периода реакции, что наряду с расстройством координации может стать причиной аварий и несчастных случаев в производственных условиях. Высота 4500−4000 м считается физиологической границей, при переходе которой необходимо применение профилактических мероприятий (вдыхание кислорода). Но при продолжительном пребывании на высоте, при необходимости производить какую-либо работу, вдыхание кислорода рекомендуется начинать на высоте 3000 м над уровнем моря.

1. Зона неполной компенсации (4000−5500 м.). В=379 м. рО2 — 79 мм рт. ст.

Ухудшение самочувствия, снижение работоспособности, тяжесть в голове, головные боли, сонливость, неадекватное поведение, адинамия. Низкое парциальное давление кислорода во вдыхаемой газовой смеси исключает

«альвеолярно-капиллярный рефлекс», который суживает легочные венулы и артериолы, что обуславливает первичную венозную и артериальную гипертензию. Легочная артериальная гипертензия может приводить к острой правожелудочковой недостаточности в результате высокой нагрузки на правый желудочек. Легочная венозная гипертензия и отрицательные влияния на легочную паренхиму в ответ на гипоксическую гипоксию обуславливают некардиогенный отек легких как осложнение горной болезнью.

1. Критическая зона (5500−8000 м). В=267 мм рт. ст.; рО2 — 55 мм рт. ст. Нарушение регуляции дыхания и кровообращения, прогрессивное ухудшение самочувствия. Выполнение физической работы исключено. Разряжение 1/3 атмосферы (2000 м над уровнем моря) — предельная критическая граница

для человека. Возникает высотный обморок; в течение короткого времени, возможно, сохранение сознания (резервное время) может наступить смерть.

1. Непереносимая зона — выше 8000 м. Глубокий обморок. Короткое резервное время (от 2−3 минут до 10−20 сек.). Без оказания помощи — смертельный исход.

При очень быстром снижении барометрического давления (нарушение герметичности летательных аппаратов) развивается симптомокомплекс декомпрессионной болезни. Декомпрессионная болезнь (дизбаризм) включает следующие компоненты:

а) На высоте 3−4 тыс. м. — расширение газов и относительное увеличение их давления в замкнутых полостях — придаточных полостях носа, лобных пазухах, погости среднего уха, плевральной полости, желудочно-кишечном тракте («высотный метеоризм»). Это ведет к раздражению рецепторов этих полостей, вызывая резкие боли («высотные боли»).

б) На высоте более 9 тыс.м. — дессатурация (снижение растворимости газов), развитие газовой эмболии, ишемии тканей; мышечно-суставные, загрудинные боли; нарушение зрения, кожный зуд, вегетососудистые и мозговые расстройства, поражения периферических нервов.

в) На высоте 19 тыс.м. (В==47 мм рт. ст., рО2 — 10 мм рт. ст.) и более — процесс «кипения» в тканях и жидких средах при t0 тела, высотная тканевая и подкожная эмфизема (появление подкожных вздутий и боль).

# Клинические признаки

При нарастающей острой гипоксии вслед за стадией активации дыхания возникают — диспноэтические явления — различные нарушения ритма и амплитуды дыхательных движений; после нередко наступающей кратковременной остановки дыхания появляется терминальное (атональное) дыхание в виде редких, глубоких, судорожных «вздохов», постепенно ослабевающих до полного прекращения дыхания.

Нарушения сердечной деятельности и кровообращения проявляются тахикардией, усиливающейся параллельно ослаблению деятельности сердца и уменьшению ударного объема, затем — нитевидный пульс. Иногда резкая тахикардия внезапно сменяется брадикардией с побледнением лица, похолоданием конечностей, холодным потом, обморочным состоянием. Наблюдаются расстройства ритма, фибрилляция предсердий и желудочков.

Артериальное давление вначале повышено (если гипоксия не вызвана недостаточностью кровообращения), а затем снижается в связи с угнетением вазомоторного центра, нарушением свойств сосудистых стенок, уменьшением сердечного выброса и минутного объема сердца. В связи с гипоксической альтерацией сосудов возникают расстройства микроциркуляции, затруднение диффузии кислорода из капилляров в клетки.

Нарушается секреторная и моторная функция пищеварительного тракта, возникают диспепсические явления, тошнота, рвота.

Со стороны почек — изменения, связанные с нарушением общей и локальной гемодинамики, гормональными влияниями на почки, сдвигами кислотно-основного и электролитного баланса. При значительной гипоксической альтерации почек развивается недостаточность их функции, полное прекращение образования мочи и уремия.

Умеренная гипоксия активирует процессы иммуногенеза. острая тяжелая гипоксия подавляет иммунологическую реактивность, снижает содержание иммуноглобулинов, тормозит синтез антител, подавляет активность Т и В- лимфоцитов и фагоцитарную активность микрои макрофагов; падает содержание лизоцима, комплимента, в-лизинов. Неспецифическая резистентность организма снижается. Это может сопровождаться снижением образования антител. Изменение состояния иммунной системы при острой гипоксии может быть связано с развивающимся стресс-синдромом, который сопровождается повышением уровня кортикостероидов и инволюцией лимфатической системы, а также с энергонеобеспеченностью лимфоидной ткани, что затрудняет деление и дифференцировку иммуноцитов.

# Нарушения обмена веществ

Изменения обмена веществ раньше всего возникают со стороны углеводного и энергетического обменов. Появляется дефицит макроэргов, уменьшается содержание АТФ в клетках при одновременном увеличении в тканях концентрации продуктов его гидролиза (АДФ, АМФ, неорганического фосфата). Увеличивается потенциал фосфорилирования. В головном мозгу падает содержание креатинфосфата. Через 40−45 сек., после прекращения кровоснабжения головного мозга он полностью исчезает. Следствие этих сдвигов — усиление гликолиза, падение содержания гликогена, увеличение концентрации пирувата и актата. Возникает избыток молочной, пировиноградной и др. органических кислот. Начальный газовый алкалоз сменяется метаболическим ацидозом. Недостаточность окислительных

процессов приводит к другим обменным сдвигам: замедляется интенсивность обмена фосфопротеинов и фосфолипидов, отмечается снижение содержания в сыворотке основных аминокислот, возрастает содержание в тканях аммиака, падает содержание глютамина, возникает отрицательный азотистый баланс. В результате расстройств липидного обмена развивается гиперкетонемия, с мочой выделяются ацетон, ацетоуксусная и бетаоксимасляная кислоты.

Нарушается обмен электролитов. Первичный механизм нарушения клеточных функций связан с нарушением баланса ионов кальция в клетках. Недостаток АТФ сказывается на основных процессах ионного обмена. Изменения электролитного обмена проявляются в нарушениях активного транспорта ионов через биологические мембраны, снижение количества внутриклеточного калия, накопление ионов натрия и кальция в цитоплазме клеток.

Происходит снижение электрического потенциала мембран митохондрий, что приводит к уменьшению, а затем и потере способности митохондрий аккумулировать внутриклеточный кальций. Все это приводит к активации протеаз и фосфолипаз, гидролизу фосфолипидов мембраны, нарушению их структуры и функций. Большое значение в повреждении клеточных мембран имеет свободнорадикальное перекисное окисление. Кроме того, накопление Na+ и Са2+ в клетке повышает осмолярность цитоплазмы, развивается гипоксический отек тканей.

Нарушаются процессы синтеза и ферментативного разрушения медиаторов нервного возбуждения. Возникают вторичные нарушения обмена веществ, связанные с метаболическим ацидозом, электролитными, гормональными и др. сдвигами. При дальнейшем углублении гипоксии угнетается и гликолиз, усиливаются процессы деструкции и распада. Падает температура тела.

Универсальный признак гипоксических состояний клеток и тканей, важный патогенетический элемент — повышение пассивной проницаемости биологических мембран — базальных мембран сосудов, клеточных оболочек, мембран митохондрий.

Дезорганизация мембран приводит к выходу из субклеточных структур (лизосом) и клеток ферментов, в тканевую жидкое и кровь, что вызывает вторичную гипоксическую альтерацию тканей. В дезорганизации мембран важную роль играет переокисление липидов всех мембранных структур.

Усиление свободнорадикальных процессов при гипоксии связано с увеличением содержаний субстрата перекисного окисления липидов — неэстерифицированных жирных кислот, накопление в результате стрессорной реакции катехоламинов, обладающих прооксидантным действием, падение активности ферментных антиоксидантов (супероксиддисмутазы, глютационпероксидазы).

На этом этапе нарастающая гиперпродукция оксидоазота оказывает уже повреждающее действие, приводя в конечном итоге к гипоксическому микробиозу, гибели клеток, в первую очередь, гибели нейронов.

При молниеносной гипоксии, развивающейся, в частности при вдыхании азота, метана, гелия без кислорода, синильной кислоты высокой концентрации наблюдается фибрилляция и остановка сердца. Большая часть клинических изменений отсутствует, т.к. очень быстро происходит полное прекращение жизненно важных функций организма.

Структурные и ультраструктурные изменения в органах неспецифичны даже при тяжелой гипоксии — застойные явления в коже, слизистых оболочках, венозное полнокровие, отек мозга, легких, в органах брюшной полости; кровоизлияния в серозные и слизистые оболочки.

# Стадии гипоксии

Различают несколько стадий гипоксии, наиболее четко выявляющихся при острой гипоксической гипоксии. Первая стадия — скрытая гипоксия, когда действие гипоксического фактора на организм невелико, но уже начинают включаться компенсаторные механизмы, обеспечивающие нормальную доставку кислородов к тканям, благодаря чему последние не испытывают кислородного голодания. Сохраняется внеи внутриклеточный гомеостаз, отсутствуют недоокисленые продукты распада в жидких средах, в условиях неполного насыщения кислородом крови, оттекающей от легких. Изменения самочувствия нет, настроение приподнято, быстрые движения, усилена жестикуляция, но имеются начальные нарушения внутреннего торможения; ускоряется темп речи. нарушается тонкая координация движений.

Вторая стадия — компенсируемая гипоксия, дефицит кислорода приводит к возбуждению рецепторов, активации ретикулярной формации, усилению ее активирующего влияния на жизненно важные центры ствола мозга, кору головного мозга, спинного мозга, включению дополнительных механизмов компенсации. Возрастает не только вентиляция, но и частота сердечных сокращений, увеличивается МОК, количество эритроцитов и гемоглобина;

снижается рН, изменяется сродство гемоглобина кислороду; повышается активность цитохромоксидазы, увеличивается извлечение кислорода тканями из крови; повышается кровоснабжение жизненно важных органов. Благодаря деятельности компенсаторных механизмов ткани получают еще значительное количество кислорода. Субъективно: снижение работоспособности, ухудшение самочувствия, ощущение тяжести в голове, во всем теле, тошнота, усиление сердцебиения; движения замедленны, умственная и физическая работы требуют усилий, нарушаются все виды внутреннего торможения, темп речи замедляется; учащается ритм и увеличивается амплитуда биотоков коры головного мозга.

Третья стадия — выраженной гипоксии с наступающей декомпенсацией. Разобщение нарушенного клеточного метаболизма с функцией мембран; повышение их проницаемости, автоматическое включение защитного механизма в виде снижения плотности ионоселективных каналов (для К+ и Na+) при сохранении функции К+/Na+ насоса, предотвращение дальнейшего повышения проницаемости мембран, снижения их чувствительности к действию регулирующих систем, длительное поддержание обменных и функциональных нарушений. Однако, несмотря на напряженную деятельность многих механизмов компенсации скорость доставки кислорода и его потребления падает, проявляется тканевая гипоксия, сопровождающаяся появлением недоокисленных продуктов обмена в крови, значительной потерей работоспособности, головной болью, тошнотой, рвотой, предобморочным состоянием, побледнением кожных покровов; возможны подергивания век, лицевых мышц. Преобладает разлитое торможение. На ЭЭГ — снижение вольтажа биотоков, ритм замедляется, появляются медленные колебания.

Четвертая стадия — тяжелая некомпенсируемая гипоксия. Значительная недостаточность оксигенация крови (менее 90%), постоянное содержание в крови высокой концентрации недоокисленных продуктов распада; выраженный внеи внутриклеточный ацидоз; ослабление эффективности антиоксидантных систем клетки, активности антиоксидантных ферментов, активация свободно-радикального окисления, повреждение мембранных структур, развитие клеточно-дистрофических процессов, особенно в паренхиматозных органах. Нарушается деятельность приспособительных механизмов, дыхание и пульс становятся реже, кровоток уменьшается, резко снижается скорость доставки кислорода к тканям и его потребление, содержание недоокисленных продуктов метаболизма в крови нарастает,

возможны судороги, потеря сознания, непроизвольное мочеиспускание, дефекация.

Пятая стадия — терминальная гипоксия. Выраженная недостаточность оксигенации крови, содержание в крови массивных количеств недоокисленных продуктов распада; угнетение антиоксидантных систем клеток, резко выраженная активация свободно-радикального окисления; резкое повреждение цитоплазматических мембран; накопление внутри клетки Na+, Ca2+, возникновение отека, развитие несовместимых с жизнью клетки обменных нарушений (необратимые повреждения митохондрий, активация автолиза, угнетение активного транспорта ионов и др.).

Резко замедлено дыхание, одиночные глубокие вдохи, падение сердечной деятельности.

Минимальное напряжение кислорода, при котором еще может осуществляться тканевое дыхание называется критическим. Для артериальной крови оно соответствует 27−33 мм рт. ст., для венозной — 19 мм рт. ст.

Хронические формы гипоксии возникают при длительной недостаточности кровообращения, дыхания, болезнях крови и др. При этом наблюдается стойкое нарушение окислительных процессов в тканях. Отмечается общий дискомфорт, повышение утомляемости, одышка, сердцебиение при репродуктивной способности и др. расстройства, связанные с постепенно развивающимися дистрофическими изменениями в различных органах и тканях.

# Адаптация к гипоксии

Клиническая картина постепенно развивающегося кислородного голодания существенно отличается от остро возникающего процесса. При этом приспособительные механизмы используются более совершенно и благодаря этому длительное время патологические нарушения образований головного мозга и др. не развиваются.

При многократно повторяющейся кратковременной или постепенно развивающейся и длительно существующей умеренной гипоксии развивается процесс адаптации.

Адаптация к гипоксии — постепенно развивающийся процесс повышения устойчивости организма к гипоксии, в результате которого организм

приобретает способность осуществлять активные поведенческие реакции при таком недостатке кислорода, который ранее был несовместим с нормальной жизнедеятельностью. Для адаптации к долговременной гипоксии в организме нет переформированных механизмов, а имеются лишь генетически детерминированные предпосылки, обеспечивающие формирование механизмов долговременного приспособления.

Различают 4 стадии адаптационного процесса:

Первая — аварийная стадия (срочная адаптация) — ранний этап гипоксий. Возникает сидром мобилизации транспортных систем (гипервентиляция легких, увеличение минутного объема сердца, повышение АД), направленный на сохранение достаточной эффективности биологического окисления в тканях. Развивается стрессорная реакция (активация симпатико- адреналовой системы и системы АКТГ — глюкокортикоиды, мобилизационных энергетических и пластических ресурсов «в пользу» органов и систем, обеспечивающих срочную адаптацию). Это сочетается с явлениями функциональной недостаточности — анемией, нарушением условно-рефлекторной деятельности, снижением всех видов поведенческой активности, падением веса. Особенности этой стадии заключаются в том, что деятельность организма протекает при полной мобилизации функциональных резервов на пределе физиологических возможностей, но не в полной мере обеспечивает необходимый адаптационный эффект. Если действия агента, вызвавшего реакции срочной адаптации к гипоксии продолжается или периодически повторяется в течении длительного времени, происходит постепенный переход от срочной к долговременной адаптации (вторая — переходная стадия), в течении которого организм начинает приобретать повышенную устойчивость к гипоксии.

В случае продолжения или повторения тренирующего действия гипоксии формируется третья стадия — стадия экономной и достаточно эффективной устойчивой долговременной адаптации.

Она характеризуется высокой поведенческой и трудовой активностью, таблица 15.2. На этом этапе реализуются адаптационные сдвиги, протекающие на клеточном уровне.

В случае длительно продолжающейся гипоксии, ее углублении происходит постепенное истощение адаптационных возможностей организма, может развиться их несостоятельность и наступить «срыв» реакции долговременной адаптации (дизадаптация) и даже декомпенсация, сопровождающаяся нарастанием деструктивных изменений в органах и тканях, рядом

функциональных нарушений, проявляющаяся синдромом хронической горной болезни.

# Список литературы

1. Патологическая физиология. Под ред. А. Д. Адо и В. В. Новицкого, Изд-во Томского ун-та, Томск, 1994, с. 354-361.
2. Патологическая физиология. Под ред. Н. Н. Зайко и Ю. В. Быця. – Киев,

«Логос», 1996, с. 343-344.

1. Патофизиология. Курс лекций. Под ред. П. Ф. Литвицкого. – М., Медицина, 1997, с. 197-213.
2. Зайчик А. Ш., Чурилов А. П. Основы общей патологии, часть 1, СПб, 1999.

– Элби, с. 178-185.

1. Гипоксия. Адаптация, патогенез, клиника. Под общ. ред. Ю. Л. Шевченко.

– СПб, ООО «Элби-СПБ», 2000, 384 с.

1. Руководство по общей патологии. Под ред. Н. К. Хитрова, Д. С. Саркисова, М. А. Пальцева. – М. Медицина, 1999. – С. 401-442.
2. Шанин В. Ю. Клиническая патофизиология. Учебник для медицинских вузов. – СПб: «Специальная литература», 1998, с. 29-38.
3. Шанин В. Ю. Типовые патологические процессы. – СПб: Специальная литература, 1996, - с. 10-23.