

А.Л. Вёрткин, М.А. Румянцев, А.С. Скотников

УДК 616-07/-08

Московский государственный медико-стоматологический университет, кафедра терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи

КОМОРБИДНОСТЬ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ. Часть 1

Не должно лечить и самой болезни, для которой часто и названия не находим, не должно лечить и причину болезни, которая часто ни нам, ни больному, ни окружающим его неизвестна, а должно лечить самого больного, его состав, его орган, его силы.

Профессор М.Я. Мудров

Резюме

Отдельных болезней нет. Однако зачастую врачи профилактируют, диагностируют и лечат возникшее у пациента заболевание изолированно, уделяя недостаточно внимания болезням, уже перенесенным этим человеком, а также сопутствующей патологии. Процесс лечения из года в год тянется своим чередом, идет так, как будто болезнь у пациента одна, словно лечить нужно лишь ее. Медицина становится банальностью. Это не может продолжаться бесконечно, а потому было бы правильнее рассматривать текущее заболевание и искать подходы к нему в совокупности с анализом перенесенных болезней, факторов риска и предикторов, имеющихся у больного, а также с расчетом вероятности потенциально возможных осложнений.

Ключевые слова: коморбидность, мультиморбидность.

Abstract

There are no specific diseases. However, doctors often engage in prevention, diagnostics and treating disease arose in a patient in isolation, paying little attention to disease, has transferred by person, as well as comorbidity. The treatment process runs its course from year to year, is as if the patient has a single disease, like it is necessary just to treat it. Medicine becomes a commonplace. This can't continue indefinitely, and therefore it would be more correct to consider the current condition and seek approaches to it together with an analysis of past diseases, risk factors and predictors available to the patient, as well as with the recognition of potential complications probability.

Key words: comorbidity, multimorbidity.

Все в организме связано. Ни одна функция, ни один орган, ни одна система не работает изолированно. Их непрерывная совместная деятельность поддерживает гомеостаз, обеспечивает слаженность происходящих процессов, защищает от нежелательных воздействий извне. Однако в реальной жизни организм каждую секунду сталкивается с множеством патологических агентов, под действием которых отдельные его составляющие выходят из строя, приводя к развитию заболевания.

Нарушение работы одного, казалось бы, крошечного звена, несмотря на своевременное устранение дефекта, влечет за собой изменения в течении многих процессов, механизмов и функций. Это способствует появлению новых болезней, дебют которых может состояться спустя многие годы. Кроме того, столь бурный ответ организма на воздействие патологического агента возможен далеко не всегда. Его защитные силы ослабевают с возрастом, а также угасают на фоне иммунодефицита, обусловленного широким спектром причин.

Индивидуальный подход к больному диктует необходимость разностороннего изучения клиники основного, сопутствующих и перенесенных забо-

леваний, а также их комплексной диагностики и рационального лечения. Именно в этом и заключается озвученный в эпиграфе к нашей статье знаменитый принцип русских врачей, ставший достоинством мировой медицины и предметом многолетних дискуссий отечественных и зарубежных ученых и клиницистов.

Столпы медицины

Задолго до Мудрова, Захарьина, Пирогова и Боткина, провозгласивших в России этот принцип ведения соматических больных, в Древнем Китае зародилась народная медицина, использовавшая комплексный подход к лечению человеческого организма, полную диагностику заболеваний вкупе с общим оздоровлением организма и единением человека с природой. Великий мыслитель и врач Древней Греции Гиппократ писал: «Осмотр тела — целое дело: он требует знания, слуха, обоняния, осязания, языка, рассуждения». Он, наперекор своим противникам, был убежден в необходимости поиска причины болезни, а не устранения лишь ее симптомов. Лекарям Древнего Египта, Вавилонии и Средней Азии также было известно о взаимосвязи одних бо-

лезней с другими. Более четырех тысячелетий назад им было известно определение заболеваний по изменениям пульса, измерение которого сегодня используется разве что в диагностике болезней сердца. Многие века назад поколения врачей пропагандировали целесообразность комплексного подхода в выявлении болезни и исцелении больного, однако современная медицина, отличающаяся обилием диагностических методик и разнообразием лечебных процедур, потребовала конкретизации. В связи с этим назрел вопрос — как всесторонне оценить состояние больного, страдающего одновременно несколькими заболеваниями, с чего начать его обследование и на что в первую и последующие очереди направить лечение?

Многие годы этот вопрос оставался открытым, пока в 1970 г. Alvan Feinstein — выдающийся американский врач, исследователь и эпидемиолог, оказавший значительное влияние на технику проведения клинических исследований, особенно в области клинической эпидемиологии, не ввел понятие «коморбидность» (лат. со — вместе, morbus — болезнь). Он вкладывал в этот термин представление о наличии дополнительной клинической картины, которая уже существует или может появиться самостоятельно, помимо текущего заболевания, и всегда отличается от него [24]. Явление коморбидности профессор Feinstein продемонстрировал на примере соматических больных острой ревматической лихорадкой, показав менее благоприятный прогноз для пациентов, страдающих одновременно несколькими заболеваниями.



Alvan Feinstein,
профессор Йельского университета, США

В ближайшие после открытия коморбидности годы она была выделена в качестве отдельного научно-исследовательского направления. Глубокое изучение сочетания соматической и душевной патологии нашло место в психиатрии. I. Jensen [38], J.H. Boyd и J.D. Burke [12], W.C. Sanderson [51], Ю.А. Нуллер (1993) [9], L. Robins [49], А.Б. Смулевич [10], C.R. Cloninger [17] и другие ведущие психиатры посвятили долгие годы выявлению ряда коморбидных состояний у больных с разнообразными психическими расстройствами. Именно эти исследователи разработали первые модели коморбидности. Некоторые из

открытых моделей рассматривали коморбидность как наличие у человека в определенный период жизни более одного заболевания, а другие — как относительный риск развития одного заболевания на фоне другого. Эти ученые выделили *транспн-дромальную, трансоэологическую и хронологическую* коморбидность. Первые представляют собой сосуществование у одного пациента двух и/или более синдромов или заболеваний, патогенетически взаимосвязанных между собой, а последняя требует их временного совпадения. Эта классификация во многом была неточна, но позволила понять, что коморбидность может быть связана с единой причиной или едиными механизмами патогенеза этих состояний, что иногда объясняется сходством их клинических проявлений, которое не позволяет четко дифференцировать нозологии.

В поисках истины

Проблемой влияния коморбидности на клиническое течение основного соматического заболевания, эффективность медикаментозной терапии, ближайший и отдаленный прогноз больных занимались талантливые клиницисты и ученые различных медицинских специальностей во многих странах мира. Среди них были М.Н. Kaplan [39], М.Е. Charlson [16], F.G. Schellevis [52], Н.С. Kraemer [41], M. van den Akker [55], T. Pincus [48], A. Grimby [34], S. Greenfield [54], M. Fortin [29], A. Vanasse [26], C. Hudon [28], Л.Б. Лазебник [6], А.Л. Вёрткин, О.В. Зайратьянц [3], G.E. Caughey [15], Ф.И. Белялов [2], Л.А. Лучихин [8] и многие другие. Под их влиянием у термина «коморбидность» возникло множество синонимов, среди которых наиболее ярко выделяются «полиморбидность», «мультиморбидность», «мультифакторные заболевания», «полипатия», «соболезненность», «двойной диагноз», «плюрипатология» и т.д. Благодаря их работе в некоторой степени стали ясны причины коморбидности: анатомическая близость, единый патогенетический механизм, причинно-следственная связь и осложнение. Однако, несмотря на обилие определений и синонимов, единая классификация и общепринятая терминология коморбидности сегодня отсутствуют.

Некоторые авторы противопоставляют понятия коморбидности и мультиморбидности, определяя первую как наличие множественных заболеваний, связанных доказанным единым патогенетическим механизмом, а вторую — как наличие множественных заболеваний, не связанных между собой доказанными на настоящий момент патогенетическими механизмами [7]. Другие утверждают, что мультиморбидность есть сочетание множества хронических или острых болезней и патологических состояний у одного человека, и не делают ударения на единстве или отличии их патогенеза [33]. Однако

принципиальное уточнение термину «коморбидность» дали Н.С. Kraemer и M. van den Akker, определив ее как сочетание у одного больного нескольких именно хронических заболеваний. Они же предложили первую классификацию коморбидности [41, 55]. Согласно их данным, факторами, влияющими на развитие коморбидности, могут быть хроническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экология и генетическая предрасположенность.

Денежный эквивалент

Естественно, коморбидность оказывает влияние на прогноз для жизни, увеличивает вероятность летального исхода. Соответственно, наличие коморбидных заболеваний способствует увеличению количества койко-дней, инвалидизации, препятствует проведению реабилитации, увеличивает число осложнений после хирургических вмешательств, например, повышает вероятность падений и травм у пожилых больных [47].

Коморбидность в клинической практике

Коморбидность широко распространена среди пациентов, госпитализированных в терапевтические стационары. На этапе первичной медико-санитарной помощи пациенты с несколькими заболеваниями одновременно являются скорее правилом, чем исключением. Согласно данным M. Fortin, основанным на анализе 980 историй болезни, взятых из ежедневной практики семейного врача, распространенность коморбидности составляет от 69% у молодых больных (18–44 года) до 93% среди лиц средних лет (45–64 года) и до 98% — у пациентов старшей возрастной группы (старше 65 лет). При этом число хронических заболеваний у одного пациента варьирует от 2,8 у молодых пациентов до 6,4 — у людей старшего возраста [26]. В этой работе автор указывает, что основополагающие исследования медицинской документации, нацеленные на изучение распространенности коморбидности и выявление ее структуры, были проведены еще до 90-х годов прошлого века. Обращают на себя внимание источники получения информации, которыми пользовались исследователи и ученые, занимавшиеся проблемой коморбидности. Это были истории болезни [49, 30, 37], амбулаторные карты пациентов и другая медицинская документация, имеющаяся у семейных врачей [56], в страховых компаниях [64] и даже в архивах пансионатов для пожилых людей [48]. Перечисленные методы получения медицинской информации весьма субъективны. Удивляет, что ни в одном из выполненных исследований коморбидности не был проведен анализ результатов патологоанатомических

исследований умерших больных. «Должность врачей — вскрывать кого лечили», — сказал когда-то профессор Мудров. Аутопсия позволяет достоверно установить структуру коморбидности и непосредственную причину смерти каждого пациента, независимо от его возраста, пола и гендерных характеристик. Статистическая информация по коморбидной патологии, опирающаяся на данные секции, в значительной степени лишена субъективизма.

Мировой опыт

Профилактика и лечение хронических заболеваний обозначены Всемирной организацией здравоохранения как приоритетный проект второго десятилетия XXI века, направленный на улучшение качества жизни населения мира [20, 32, 44, 53, 58]. Этим обусловлена повсеместная тенденция к проведению крупномасштабных эпидемиологических исследований, выполненных с применением серьезных статистических расчетов в соответствии с принципами доказательной медицины.

Анализ десятилетнего австралийского исследования пациентов с шестью распространенными хроническими болезнями продемонстрировал, что около половины пожилых пациентов с артритами страдают артериальной гипертензией, 20% — сердечно-сосудистыми заболеваниями, а 14% — сахарным диабетом 2 типа. Более 60% пациентов с бронхиальной астмой указали на сопутствующий артрит, 20% — на сердечно-сосудистые заболевания, 16% — на сахарный диабет 2 типа [45]. У пожилых пациентов с хронической почечной недостаточностью частота ишемической болезни сердца (ИБС) выше на 22%, а новых коронарных событий — в 3,4 раза по сравнению с пациентами без нарушения функции почек [44]. При развитии терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной терапии, частота хронических форм ИБС составляет 24,8%, а инфаркта миокарда — 8,7%. Число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом (с 10% в возрасте до 19 лет до 80% у лиц 80 лет и старше) [56].

В канадском исследовании, включавшем 483 больных с ожирением, было установлено, что распространенность связанных с ожирением сопутствующих заболеваний была выше среди женщин, чем среди мужчин. Исследователи обнаружили, что около 75% пациентов с ожирением имели сопутствующие заболевания, которыми в большинстве случаев являлись дислипидемия, артериальная гипертензия и сахарный диабет 2 типа. Примечателен тот факт, что среди молодых пациентов с ожирением (18–29 лет) более двух хронических заболеваний было у 22% мужчин и 43% женщин [43].

По нашим данным, основанным на материалах более 3000 патологоанатомических исследований

(n = 3239) больных с соматической патологией, поступивших в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации хронического заболевания (средний возраст $67,8 \pm 11,6$ года), частота коморбидности составляет 94,2% [3]. Наиболее часто в работе врача встречаются комбинации из двух и трех нозологий, но в единичных случаях (до 2,7%) у одного пациента сочетаются до 6–8 болезней одновременно [4].

Четырнадцатилетнее исследование 883 больных идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, проведенное в Великобритании, показало, что данное заболевание связано с широким спектром соматической патологии. В структуре коморбидности этих пациентов наиболее часто встречались злокачественные новообразования, болезни опорно-двигательного аппарата, кожи и мочеполовой системы, а также геморрагические осложнения и другие аутоиммунные заболевания, риск развития которых в течение 5 лет от начала основного заболевания превышает рубеж в 5% [25].

В исследование, проведенное в США, были включены 196 больных раком гортани. В данной работе было показано, что выживаемость пациентов с различными стадиями рака гортани различается в зависимости от наличия или отсутствия коморбидности. На первой стадии рака выживаемость составляет 17% при наличии коморбидности и 83% — при ее отсутствии, на второй 14% и 76%, на третьей 28% и 66%, а на четвертой 0% и 50% соответственно. В целом выживаемость коморбидных больных раком гортани на 59% ниже выживаемости больных без коморбидности [23].

Как видно из последних работ, кроме терапевтов и врачей общей практики с проблемой коморбидности часто сталкиваются и узкие специалисты. Негласным правилом любого профильного отделения стала консультативная работа терапевта, занимающегося синдромальным анализом, а также формирование диагностической и лечебной концепции, учитывающей потенциальные риски больного и его отдаленный прогноз.

Таким образом, влияние коморбидной патологии на клинические проявления, диагностику, прогноз и лечение многих заболеваний многогранно и индивидуально. Взаимодействие заболеваний, возраста и лекарственного патоморфоза значительно изменяет клиническую картину и течение основной нозологии, характер и тяжесть осложнений, ухудшает качество жизни больного, ограничивает или затрудняет лечебно-диагностический процесс.

Однако в большинство проведенных рандомизированных клинических испытаний авторы включали пациентов с конкретной патологией, делая коморбидность критерием исключения. Именно поэтому перечисленные исследования трудно отнести

Глоссарий

Причинная коморбидность вызвана поражением различных органов и систем, которое обусловлено единым патологическим агентом, например алкогольная висцеропатия у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией, патология, ассоциированная с курением, или системное поражение соединительной ткани при коллагенозах [31].

Осложненная коморбидность является результатом основного заболевания и обычно последовательно через некоторое время после его дестабилизации проявляется в виде поражения органов-мишеней. Примерами данного вида коморбидности являются хроническая почечная недостаточность вследствие диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом 2 типа или развитие ишемического инсульта в результате осложненного гипертонического криза у больных гипертонической болезнью.

Ятрогенная коморбидность проявляется при вынужденном медикаментозном воздействии, при условии заранее установленной опасности той или иной медицинской процедуры. Широко известен глюкокортикостероидный остеопороз у больных, длительное время получающих системную гормональную терапию, а также лекарственный гепатит в результате химиопрофилактики туберкулеза легких, назначенной по поводу виража туберкулиновых проб.

Неуточненная коморбидность предполагает наличие единых патогенетических механизмов развития заболеваний, но требует проведения ряда тестов, подтверждающих гипотезу исследователя или клинициста. Примерами этого вида коморбидности служат развитие эректильной дисфункции у пациентов с атеросклерозом и артериальной гипертензией, а также возникновение эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта у «сосудистых» больных.

Примером так называемой **«случайной» разновидности коморбидности** является сочетание ИБС и желчнокаменной болезни или же комбинация приобретенного порока сердца и псориаза. Однако кажущаяся «случайность» данных комбинаций в скором времени может быть объяснена с клинических и научных позиций.

к работам, изучающим коморбидность в целом. Не может остаться незамеченным отсутствие коморбидности в систематике заболеваний, представленных в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Этот факт дает основание для дальнейшего развития общей классификации болезней.

Несмотря на множество неразгаданных закономерностей коморбидности, на основе имеющихся клинических и научных данных можно сделать вывод, что коморбидности присущ спектр несомненных свойств, характеризующих ее как неоднородное, часто встречающееся явление, которое увеличивает тяжесть состояния и ухудшает прогноз больных. Неоднородность же коморбидности обусловлена широким спектром вызывающих ее причин [60, 62].

ФОРМУЛИРОВКА ДИАГНОЗА

Существует ряд правил в формулировках клинического диагноза коморбидному больному, которые следует соблюдать практикующему врачу. Основным правилом является выделение в структуре диагноза основного и фоновых заболеваний, а также их осложнений и сопутствующей патологии [4, 5].

Если больной страдает многими болезнями, то одна из них — *основная*. Это та нозологическая форма, которая сама или вследствие осложнений вызывает первоочередную необходимость лечения в данное время в связи с наибольшей угрозой жизни и трудоспособности. Основным является заболевание, послужившее причиной обращения за медицинской помощью. По мере обследования основным становится диагноз прогностически наименее благоприятного заболевания, при этом прочие болезни становятся сопутствующими. Основное заболевание само по себе или через осложнения может стать причиной летального исхода.

Основными могут быть несколько конкурирующих тяжелых заболеваний. *Конкурирующие заболевания* — это имеющиеся одновременно у больного нозологические формы, взаимно независимые по этиологии и патогенезу, но в равной мере отвечающие критериям основного заболевания.

Фоновое заболевание способствует возникновению или неблагоприятному течению основного заболевания, повышает его опасность, способствует развитию осложнений. Данное заболевание, также как и основное, требует безотлагательного лечения.

Все *осложнения* патогенетически связаны с основным заболеванием, они способствуют неблагоприятному исходу болезни, вызывая резкое ухудшение состояния больного. Именно они относятся к разряду осложненной коморбидности. В ряде случаев эти

осложнения основного заболевания, связанные с главенствующей патологией общностью этиологических и патогенетических факторов, обозначают как сопряженные болезни. В этом случае их необходимо отнести к разряду причинной коморбидности. Осложнения перечисляются в порядке убывания прогностической или инвалидизирующей значимости.

Единовременное лечение нескольких болезней требует строгого учета сочетаемости препаратов и досконального соблюдения правил рациональной фармакотерапии, основанной на постулатах Е.М. Тареева «Каждое непоказанное лекарство противопоказано» и Б.Е. Вотчала «Если препарат лишен побочных эффектов, следует задуматься, есть ли у него какие-либо эффекты вообще».

Остальные заболевания, имеющиеся у пациента, перечисляются в порядке значимости. *Сопутствующее заболевание* не связано этиологически и патогенетически с основным заболеванием и считается не влияющим существенно на его течение.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Наличие коморбидности следует учитывать при выборе алгоритма диагностики и схемы лечения той или иной болезни. Для данной категории пациентов необходимо уточнять степень функциональных нарушений и морфологического статуса всех выявленных нозологических форм. При появлении каждого нового, в том числе маловыраженного симптома следует проводить исчерпывающее обследование с целью определения его причины. Также необходимо помнить, что коморбидность приводит к полипрагмазии, т.е. одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, увеличивает материальные затраты пациентов, а поэтому снижает их комплаенс (приверженность лечению). Кроме того, полипрагмазия, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста, способствует резкому росту вероятности развития местных и системных нежелательных эффектов лекарственных препаратов. Эти побочные действия не всегда принимаются врачами во внимание, поскольку расцениваются как проявление одного из факторов коморбидности и влекут за собой назначение еще большего количества лекарственных препаратов, замыкая «порочный круг».

Ⓐ

Продолжение статьи и практические рекомендации по количественной оценке коморбидности на примере истории болезни читайте в следующем номере журнала «Архивъ внутренней медицины».

УДК 615.322:616.1

В.П. Михин

Курский государственный медицинский университет, кафедра внутренних болезней

КАРДИОЦИТОПРОТЕКТОРЫ — НОВОЕ НАПРАВЛЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРДИОЛОГИИ

Резюме

Лечение и вторичная профилактика сердечно-сосудистых заболеваний, основу которых составляют ишемическая болезнь сердца (ИБС) и артериальная гипертония, остаются одними из самых актуальных задач современной кардиологии. На фоне успехов в лечении ИБС очевидно, что возможности совершенствования существующих на сегодняшний день гемодинамически активных антиангинальных средств практически исчерпаны. В этой связи особый интерес представляет новое направление в лечении ишемических заболеваний — миокардиальная цитопroteкция. В частности, кардиоцитопroteктор Милдронат ограничивает проявления оксидантного стресса при ишемии, оказывает ряд важных эффектов, объективно улучшающих состояние больных, что позволяет рекомендовать его в качестве необходимого дополнения к стандартной терапии.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемия, окислительный стресс, Милдронат.

Abstract

Treatment and secondary prevention of cardiovascular diseases, which are based on coronary heart disease and hypertension, remains one of the most urgent problems of modern cardiology. Despite the success of coronary artery disease treatment it is obvious that the possibility of existing today hemodynamically active antianginal funds improving have been exhausted. In this context, particularly interesting is the new trend in the treatment of ischemic diseases — myocardial cytoprotection. In particular, myocardial cytoprotector Mildronate limits manifestations of oxidative stress during ischemia, has a number of important effects, objectively improves the condition of patients, which allows it to be recommended as a necessary supplement to standard therapy.

Key words: cardiovascular diseases, ischemia, oxidative stress, Mildronate.

Несмотря на наметившееся на фоне реализации приоритетных национальных программ по здравоохранению за последние 3 года снижение показателей смертности в России от сердечно-сосудистых заболеваний, они по-прежнему превышают соответствующие показатели индустриально развитых стран Европы и Северной Америки [30], при этом в нашей стране отмечается «омоложение» сердечно-сосудистой патологии [41, 45, 49]. В структуре смертности от болезней системы кровообращения ведущее место занимают ИБС (68%) и инсульт (27%), развивающиеся, как правило, на фоне артериальной гипертензии [46, 48]. Даже у лиц, получающих адекватное лечение (их доля составляет около 59%) эффективность традиционных препаратов является недостаточной [38, 41].

Наряду с явными достижениями в лечении ИБС, связанными с широким распространением ангиопластики, внедрением высокоэффективных холестеринснижающих препаратов, фибринолитиков, появлением перспективных методов стимуляции неоангиогенеза, традиционная антиангинальная терапия коронарного атеросклероза остается основополагающей в арсенале кардиологов.

При ишемии развивается динамический дисбаланс между потребностью миокарда в кислороде и возможностью его обеспечения. Это приводит к

развитию гипоксии миокарда, сопровождающейся снижением продукции аденозинтрифосфата (АТФ) и активацией процессов свободнорадикального окисления, ведущих к угнетению функциональной активности кардиомиоцитов и непосредственной гибели клеток. Активация свободнорадикальных процессов при атеросклерозе обусловлена снижением активности естественных антиоксидантных ферментов и дефицитом природных антиоксидантов. Кроме того, атерогенные липиды в высокой концентрации (липопротеиды низкой и очень низкой плотности, триглицериды) служат легко доступным субстратом для реакций перекисного окисления. Перекисно модифицированные липопротеиды обладают значительно большей атерогенной активностью, увеличивают накопление холестерина в стенке артерий и ускоряют прогрессирование атеросклероза [24, 27, 46]. При гипоксии (ишемии) миокарда окислительные процессы в митохондриях кардиомиоцитов нарушаются (точнее, не доходят в полном объеме до финальных стадий), в результате чего накапливаются промежуточные метаболиты цикла Кребса, недоокисленные жирные кислоты (ЖК), крайне легко подвергающиеся перекисному окислению с образованием свободных радикалов. Создается парадоксальная ситуация: уменьшение снабжения клетки кислородом приводит к увеличению активности кислородных радикалов, окисляющих и разрушающих клеточные структуры.