**Общее учение о болезни.**

**Наследственность и патология**

Патофизиология выясняет причины и условия заболевания, механизмы его развития. Научное, как и практическое решение любого реального явления или процесса сводится к решению трех взаимосвязанных вопросов: Почему возникает та или иная болезнь или патологический процесс? Это первый вопрос, который возникает у врача при встрече с болезнью. Найти причину необходимо для правильного подхода к профилактике и лечению болезни. Далее перед врачом встает второй вопрос: как действует эта причина, как она функционирует в определенных условиях, т.е. каков механизм возникновения и развития данной болезни, патологического процесса? Если этиология отвечает на вопрос "почему возникла болезнь", то раздел патофизиологии, отвечающий на вопрос "как развивается болезнь", носит название общий патогенез. Третий вопрос - что получается в итоге действия причины , каков ее результат, т.е. в чем состоит конкретное выражение болезни (процесса): выздоровление, затягивание болезни или гибель организма, как возможные исходы болезни.

**Норма** - диапазон изменчивости показателя (признака), в рамках которого сохраняется оптимум функционирования живой системы, т.е. полноценное выполнение функции достигается с минимальными энергозатратами и минимальным структурным вовлечением. Норма есть динамический оптимум, зависящий от пола, возраста и функционального состояния организма.

Термин "норма" может быть применен для характеристики какого-либо параметра, для оценки отдельной функции или интегральной деятельности органа или системы. Норма для целого организма есть здоровье.

**Здоровье** - (определение ВОЗ) - состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не просто отсутствие болезни или физических дефектов. Здоровье- оптимум функционирования организма как целостной системы.

Определение ключевых понятий общей патологии:

**Нозология** - учение о болезни.

**Болезнь** - качественно новое по отношению к здоровью состояние организма, возникающее при нарушении генетической программы или действии болезнетворных факторов среды, характеризующееся нарушением молекулярной структуры и обменных процессов, ослаблением компенсаторных и защитно-приспособительных возможностей организма, нарушением адаптации и ограничением трудовой и социально полезной активности. Материальную основу болезни составляет патологический процесс.

**Патологический процесс** - комплекс морфологических, биохимических и функциональных изменений, развивающихся в тканях при нарушении реализации генетической программы или взаимодействии с болезнетворным фактором среды. Локальный (ограниченный) патологический процесс может существовать, не переходя в болезнь (мозоль, папиллома). Болезнь есть системное проявление патологического процесса.

**Типовой патологический процесс** - стандартный, сформированный в процессе эволюции ответ организма на действие повреждающих агентов с отчетливым преобладанием защитного компонента.

**Патологическая реакция** (функция) - неадекватный (количественно или качественно) ответ живой системы на физиологический раздражитель. Это внешнее проявление патологического процесса, симптом заболевания, признак наличия в организме патологического процесса. Примеры: усиление безусловных рефлексов при центральных пирамидных параличах, необычная реакция на нагрузку глюкозой при сахарном диабете, дилятация сосудов кожи под влиянием адреналина в очаге воспаления и т.д.

Основные понятия теории причинности в патологии:

**Этиология** (два значения термина):

1) учение о причинах и условиях возникновения заболеваний и патологических процессов

2) причины и условия развития конкретного заболевания.

**Причина болезни** есть результат взаимодействия трех элементов: этиологического фактора, живой реактивной системы (организм человека), условий среды.

**Этиологический (причинный) фактор** - главный, ведущий, вызывающий фактор, без которого не было бы заболевания.

Атрибуты этиологического фактора:

- природа (физические, химические, биологические, социальные)

- доза (количественная мера воздействия)

- сила (степень выраженности изменений, вызываемых единицей дозы)

- продолжительность действия (временная характеристика воздействия)

- положение по отношению к организму (эндогенные и экзогенные)

**Живая реактивная система** - организм человека, активно взаимодействующий с болезнетворными агентами, обладает реактивностью (способностью определенным образом отвечать на действие различных факторов) и резистентностью (способностью противостоять действию патогенных агентов).

Характер и степень выраженности ответной реакции организма зависят от генотипической нормы реакции, пола, возраста, особенностей биоритмической организации, перемежающейся активности структур и т.п.

**Условия среды** - сезонность, климато-географические факторы, космические и биосферные влияния, социальные факторы, характер питания идр.

**Патогенез** - механизм возникновения, развития и исхода заболевания или патологического процесса, процесс реализации причины в следствие (болезнь).

Изучение патогенеза требует выяснения последовательности развития биохимических и структурно-функциональных изменений в органах, тканях и целом организме с учетом причинно-следственных связей.

Патогенез - саморазвивающийся процесс, включающий в себя две противоположные тенденции - механизмы повреждения и механизмы защиты, адаптации и компенсации (саногенеза).

**Защита** - совокупность пассивных свойств организма (барьеры, нечувствительность к факторам патогенности) и активных механизмов, противодействующих патогенному агенту.

**Адаптация** (приспособление)- изменения структуры и метаболизма, способствующие оптимальному функционированию организма в новых условиях (при повреждении).

**Компенсация** - перестройка взаимоотношений между элементами системы, направленная на обеспечение полноценной (достаточной) функции, при повреждении специфических структур, ответственных за выполнение данной функции в норме.

**Генетика** – наука, изучающая закономерности наследственности и изменчивости организма.

Состояние здоровья и нездоровья – являются результатом взаимодействия наследственных и средовых факторов.

**Наследственность** – свойство организмов сохранять и обеспечивать передачу признаков потомкам, программирование особенностей индивидуального развития в конкретных условия среды.

**Наследование** – процесс передачи генетической информации о признаках. Осуществляется через гаметы и соматические клетки.

**Наследуемость** - доля фенотипической изменчивости, обусловленная генетическими различиями меду особями.

**h2**- **показатель наследуемости** – доля генетических факторов в общей фенотипической изменчивости признака.

Данный показатель рассчитывают для количественных признаков: рост, масса, АД, содержание ферментов, веществ.

**h2 =** 1,0 –свидетельствует о полной генетической детерминации признака/

**h2** = 0 – свидетельствует об отсутствии влияния наследственности.

**Изменчивость** – свойство организма приобретать новые признаки и особенности индивидуального развития, отличающиеся от родительских.

## **Виды изменчивости:**

1. Фенотипическая (ненаследуемая, модификационная)
2. Генотипическая (наследуемая)
	* Соматическая

} мутационная, комбинативная

* + Генеративная

**Фенотипическая изменчивость:**

* Наследственный материал не меняется
* Меняются признаки индивида
* Изменения не передаются по наследству

**Модификационная изменчивость** – фенотипические изменения, не выходящие за пределы диапазона нормы реакции. Данная изменчивость имеет адаптивное значение.

Фенокопии – одно из проявлений модификационной изменчивости. Обозначает признаки, болезни, фенотипы или врожденные пороки развития (ВПР), формирующиеся под воздействием определенных условий среды и клинически похожие на состояния, возникающие под влиянием мутаций.

**Генотипическая изменчивость** – связана с изменениями в геноме.

* Генеративная - изменения в наследственном аппарате гамет
* Соматическая – изменения в наследственном аппарате соматических клеток
* Мутационная - определяется мутациями
* Комбинативная – возникает в результате случайной перекомбинации аллелей в генотипах потомков в сравнении с родительскими генотипами

**Мутация** – изменения на уровне генетического материала

**Классификация мутагенов**

**I По происхождению:**

* Экзо- и эндогенные

**II По природе:**

* Физические
* Химические
* Биологические

**Классификация мутаций**

1. **По причине:**
* спонтанные
* индуцированные
1. **По виду мутировавших клеток**
* Гаметические
* Соматические
* Мозаичные
1. **По значению:**
* Благоприятные
* Нейтральные
* Патогенные
1. **По уровню:**
* Генные
* Геномные
* Хромосомные

**Генные мутации (точковые)** – любые изменения молекулярной структуры ДНК.

Приводят к развитию генных болезней фенотипически проявляются признаками нарушений метаболизма (фенилкетонурия, гемоглобиноз S)

**Типы генных мутаций**

**По характеру изменений:**

* делеция
* дупликация
* инверсии
* инсерции
* трансверсии
* транзиции

**По последствиям:**

* нейтральные
* регуляторные
* динамические
* миссенс-мутации
* нонсенс-мутации

**Геномные мутации –** характеризуются изменением числа хромосом

**Виды геномных мутаций**

**Полиплоидия** **–** увеличение числа наборов хромосом, кратное гаплоидному (3n, 4n, 5n).

* причины – двойное оплодотворение, отсутствие 1-го мейотического деления

**Анеуплоидия** – изменение числа хромосом в диплоидном наборе, некратное гаплоидному (2n+1, 2n-1)

* причина – нерасхождение хромосом, «анафазное отставание»

↓моносомия – наличие одной из двух гомологичных хромосом (синдром Шерешевского-Тернера)

трисомия – наличие трех гомологичных хромосом в кариотипе (21n - синдром Дауна, 13n - синдром Патау, 18n - синдром Эдвардса)

**Классификация наследственных болезней**

**По виду мутантных клеток:**

* 1. Гаметические (ФКУ, гемофилия) – передаются по наследству
	2. Соматические (опухоли, АИ) – не передаются по наследству
	3. Комбинированные (семейная ретинобластома)

**По степени летальности:**

1. Летальные (моносомии аутосом) – гибель до рождения
2. Сублетальные (швейцарский тип ИД, синдром Луи-Бар) – гибель до полового созревания
3. Гипогенитальные (синдромы Шерешевского-Тернера, Кляйнфельтера)

**По вкладу наследственных факторов и среды:**

1. Собственно наследственные болезни – вследствие мутаций
2. Экогенетические заболевания – наличие мутации и специфического фактора среды
3. Болезни генетической предрасположенности – выраженный вклад генетических факторов
4. Болезни, вызываемые факторами внешней среды – вклад генетических факторов может быть малым, сомнительным, неизвестным

**Болезни с наследственным предрасположением (многофакторные)**

1. Моногенные – детерминируются одним мутантным геном и возникают при действии конкретного (часто специфического) и обязательного фактора внешней среды (загрязнение среды физическими и химическими факторами, пищевые вещества, добавки, ЛС).

Примеры моногенных болезней: непереносимость лактозы, недостаточность б1 – антитрипсина.

2. Полигенные – детерминируются многими генами (результатом взаимодействия нормальных или измененных – мутировавших генов, каждый из которых по отдельности не приводит к развитию заболевания).

Индивид заболевает полигенным заболеванием при достижении «порога возникновения болезни».

**Характеристика многофакторных болезней**

1. Наследование не соответствует менделеевским закономерностям
2. Возникают в результате взаимодействия предрасположенного организма с комплексом неблагоприятных факторов внешней среды
3. Патогенез зависит от удельного вклада генетических и средовых факторов
4. Характерно наличие большого числа клинических вариантов
5. Более высокая конкордантность у монозиготных близнецов, чем у дизиготных.

Качественная оценка вклада наследственного и средового факторов при возникновении болезней с наследственным предрасположением рассчитывается по специальным формулам.

Формула Хольцингера:

 Кмз- Кдз

H= ––––––– х 100%

 100- Кдз

Н – коэффициент наследственности;

Кмз - % конкордантных по данному признаку (болезни) в данной выборке монозиготных близнецов;

Кдз - % конкордантности по данному признаку (болезни) в данной выборке дизигот по отношению ко всей популяции близнецов;

100 – Кдз.

С учетом коэффициента Хольцингера можно рассчитать роль факторов окружающей среды в возникновении данной патологии – коэффициент Е (от англ. Environment – окружающая среда)

Е = 100- Н

**Литература**

1. Патологическая физиология / Под ред. Адо А.Д. Томск.1994.

3. Патологическая физиология / Под ред. Зайко Н.Н.,Киев.1985.

4. Патофизиология. Курс лекций. / Под ред. П.Ф.Литвицкого. М.- "Медицина".- 1995.

5. Зайчик А.М., Чурилов А.П. Основы общей патологии. Ч.I.- 1999.- 624