

**ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ
ФИЗИОЛОГИЯ
КОНСПЕКТ ЛЕКЦИЙ**

УДК 37.6
ББК 92
Б26

Барсуков В. И., Селезнева Т. Д.

Б26 Патологическая физиология. Конспект лекций / Барсуков В. И., Селезнева Т. Д., — М. : Т8 Издательские технологии / RUGRAM, 2020. — 160 с. — (Полезные конспекты).

ISBN 978-5-521-75040-5

В данном конспекте в краткой форме и доступным языком излагаются этиологические факторы и механизмы развития различных патологических состояний, подробно рассматриваются вопросы общей и частной патофизиологии. Книга рекомендована для студентов высших медицинских учебных заведений.

BIC JN
BISAC EDU000000

ЛЕКЦИЯ № 1. Общая психопатология

1. Общая этиология и патогенез.

Значение реактивности организма в патологии

Этиология — учение о причинах и условиях возникновения и развития заболеваний и патологических процессов.

Согласно диалектико-материалистическим представлениям причиной любого заболевания является взаимодействие трех элементов: этиологического фактора, живого организма и условий среды, приводящее к нарушению структуры и функции живой системы.

Этиологический фактор (ЭФ) — главный, ведущий, вызывающий фактор, без наличия которого не было бы заболевания (например, палочка Коха при туберкулезе). Этиологический фактор бывает простым (механическое воздействие) или комплексным (поражающие факторы ядерного взрыва), действующим длительно, в течение всего заболевания (микробы, вирусы, токсины), или только запускающим патологический процесс (тепловой фактор при ожоге).

Важно отметить, что ЭФ не есть сама причина болезни, а только один из элементов причинного взаимодействия, поэтому утверждение, что туберкулезная палочка является причиной туберкулеза, является ошибочным (здесь перепутаны понятия «причина» и «причинный фактор»).

Живой организм активно взаимодействует с этиологическим фактором, изменяя его и изменяясь сам в процессе взаимодействия.

Организм обладает фундаментальным свойством — реактивностью, под которой понимают способность организма определенным образом реагировать на воздействие факторов среды.

Реактивность является интегральной характеристикой целого организма, определяющей возможность и характер развития заболевания и претерпевающей изменения в процессе болезни.

Выделяют несколько форм реактивности:

- 1) возрастную (отражает особенности реакции в различные возрастные периоды);
- 2) половую (отражает различия в реакции на воздействие на мужчин и женщин);
- 3) иммунологическую (отражает особенности реакции иммунной системы на антигенное воздействие);
- 4) групповую (например, предрасположенность к заболеваниям лиц с определенными группами крови);
- 5) индивидуальную и др.

Можно говорить о местной (локальной) реактивности (например, особенности метаболизма канцерогена в определенной ткани) и общей реактивности, определяющей целостную реакцию организма на воздействие.

Следует различать нормальную реактивность организма (когда реакция адекватна раздражителю) и патологически измененную реактивность (например, формирование повышенной чувствительности к аллергену при сенсибилизации).

Одним из важнейших свойств организма является резистентность, т. е. способность противостоять воздействию патогенных факторов. Различают неспецифическую и специфическую резистентность (иммунитет). Неспецифическая резистентность обеспечивается барьерными системами, защитными белками (интерферонами, пропердином, комплементом, лизоцимом, Р-лизинами), фагоцитирующими клетками, интегральными сосудисто-тканевыми реакциями (воспалением), системными нейрогуморальными механизмами (общим адаптационным синдромом). Системной неспецифической защитной реакцией является лихорадка. Иммуитет как способ специфической защиты внутренней среды организма от веществ и агентов, несущих признаки чужеродной генетической информации, реализуется за счет гуморальных механизмов (выработки защитных антител) и при участии специализированных клеток (Т-лимфоцитов).

Реактивность и резистентность организма определяются множеством взаимодействующих местных и системных факторов и зависят от особенностей метаболизма, митотической активности клеток, стадии клеточного цикла, биоритмической организации системы, перемежающейся активности структур, нейрогуморального контроля и т. п.

Третий элемент причинного взаимодействия — условия среды (внешней и внутренней), которые могут существенно модифициро-

вать процесс взаимодействия этиологического фактора с организмом. Сюда относятся влияние климато-географических факторов (например, «болезни жарких стран»), характер питания, сезонность, социальные факторы, стрессорные ситуации, температура, влажность, радиационный фон и др.

Участие каждого из элементов причинного взаимодействия является обязательным для возникновения следствия (заболевания), однако их соотносительная роль в развитии болезни может быть различной.

Абсолютизация любого из элементов причины лежит в основе ряда метафизических концепций в проблеме причинности в патологии. Так, попытка свести причину к воздействию одного фактора — суть монокаузализма, абсолютизация свойств макроорганизма ведет к конституционализму, наконец, взгляд на причину как на случайное сочетание равнозначных и равновероятных условий отражает представления сторонников кондиционализма.

В основе любого заболевания лежит повреждение каких-либо структур живого организма, приводящее к нарушению его нормального функционирования. В роли повреждающих (альтеррующих) агентов могут выступать разнообразные экзо- и эндогенные факторы.

В ряде случаев клеточно-тканевые изменения, возникающие при альтерации, достаточно очевидны (воспаление, некроз, дистрофия), однако иногда изменения, возникающие в биосистеме, минимальны и затрагивают организацию макромолекул (изменение третичной или четвертичной структуры белка, конформационные изменения в биомембранах и т. п.), что значительно затрудняет обнаружение первичного дефекта.

Для врача в данном случае важна принципиальная методологическая посылка: если в организме выявляется какое-либо нарушение функции, то, несомненно, должна быть изменена и структура, ответственная за реализацию данной функции, т. е. являющаяся ее материальным (морфологическим) субстратом (единство структуры и функции).

Кроме того, при наличии измененной структуры глубокий анализ позволяет выявить и наличие функциональных сдвигов. Это положение легко может быть проиллюстрировано на достаточно простых (модельных) системах — структура фермента и его каталитическая активность, структура рецептора и его сродство к антагонисту и т. п.

Значительно сложнее проиллюстрировать это положение при переходе на уровень целого организма, поскольку здесь включается масса дублирующих, резервных, компенсаторных механизмов, позволяющих полноценно осуществлять сложную функцию (например, сохранение кровяного давления, поддержание постоянства рН и др.) при повреждении какого-либо регуляторного звена. И тем не менее обнаружение измененной функции (симптома заболевания) является для врача ориентиром и сигналом для поиска структурной основы этой аномалии.

Термином «патогенез» обозначается механизм развития заболевания, т. е. динамичный комплекс изменений, происходящих в живой системе при воздействии на нее патогенного фактора.

Патогенез заболевания — диалектически противоречивый процесс, включающий в себя две противоположные тенденции: с одной стороны, это механизмы полома, повреждения, отклонения от нормы, а с другой — механизмы защиты, адаптации, компенсации и репарации.

Борьба этих двух тенденций составляет основу и определяет направление развития болезни. Если преобладают механизмы повреждения, то имеет место прогрессирование патологического процесса, если верх берут саногенетические механизмы — начинается процесс выздоровления.

Изучение патогенеза заболеваний является главной задачей патологической физиологии.

2. Роль наследственных факторов в патологии человека.

Хромосомные и молекулярные болезни

Все наследуемые признаки человека записаны с помощью генетического кода в макромолекулярной структуре ДНК. Двойная спираль ДНК, взаимодействуя с щелочными белками (гистонами), образует сложную надмолекулярную структуру — хромосому. Каждая хромосома содержит одну непрерывную молекулу ДНК, имеет определенный генный состав и может передавать только ей присущую наследственную информацию. Хромосомный набор (кариотип) человека включает 22 пары аутомосом и 2 половые — XX или XY — хромосомы.

Несмотря на сложившуюся в процессе эволюции значительную стабильность генетического материала и наличие ДНК-репа-

рирующих ферментов (энзимов, исправляющих ошибки репликации ДНК), под влиянием различных физических (ионизирующей радиацией, ультрафиолетовых лучей), химических (алкирующих и других соединениях) и биологических (вирусов) факторов возможны изменения структуры ДНК — мутации. Учитывая наличие в геноме эукариот мигрирующих нуклеотидных последовательностей и транспозонов, под мутацией следует понимать изменение структуры ДНК, незапрограммированное в геноме и имеющее фенотипическое выражение.

Мутации в половых клетках фенотипически проявляются в виде наследственного предрасположения или наследственного заболевания. *Наследственная предрасположенность* — это генетически обусловленная повышенная подверженность какому-либо заболеванию, которая реализуется в определенных условиях среды. О наследственной болезни говорят в том случае, когда повреждение ДНК проявляется без дополнительного воздействия факторов среды. Все наследственные болезни человека подразделяются на две группы: молекулярные болезни, имеющие в своей основе точечный дефект на нити ДНК, и хромосомные, для которых характерно более грубое повреждение генетического материала.

Молекулярные болезни — обширная группа заболеваний, природа которых связана с повреждением отдельных генов. Сейчас известно более 2500 молекулярных болезней. Причиной данной патологии являются генные (точечные) мутации, т. е. изменения последовательности нуклеотидов в молекуле ДНК. Характер патологии зависит от локализации повреждения на нити ДНК. В генетическом аппарате эукариот имеются функционально различные участки: промотор — небольшая зона ДНК, узнаваемая РНК-полимеразой и факторами инициации транскрипции, регуляторные участки — энхансеры (усилители) и сайленсеры (ослабители) транскрипции, зона терминации транскрипции, а также структурные гены, определяющие последовательность аминокислот в молекуле белка. Большинство генов эукариот имеет прерывистую структуру: последовательности нуклеотидов, кодирующие белок (экзон), чередуются с участками, не несущими информации (интронами). В ядре синтезируется про-м-РНК-копия всего гена. Далее здесь, же в ядре, все бессмысловые участки вырезаются, а концы кодирующих последовательностей соединяются. Этот процесс назван сплайсингом. В одном и том же гене сплай-

синг может протекать разными способами (альтернативный сплайсинг), т. е. под контролем одного гена в принципе может синтезироваться несколько полипептидов с различной аминокислотной последовательностью.

Реализуется сплайсинг с помощью специализированных ферментов, а также за счет аутокатализа, когда роль фермента (рибозима) выполняет сама про-м-РНК.

Мутации, затрагивающие область промотора или регуляторные участки, приводят к изменению количества синтезируемого белкового продукта, но сам белок остается неизменным. Мутации структурного гена ведут к изменению первичной структуры белка.

Мутация в области интрона может остаться без последствий, однако изменение сигнальной последовательности нуклеотидов на границе экзона и интрона может привести к нарушению процесса аутосплайсинга.

При мутации экзонов возможны следующие патологические изменения:

- 1) при мутации со «сдвигом рамки» может синтезироваться белок с резко измененной структурой и нарушенной функцией;
- 2) мутация может превращать бессмысленный (терминаторный) триплет в смысловой — синтезируется полипептидная цепь большей длины, чем в норме;
- 3) мутация может превращать смысловой триплет в терминаторный — происходит синтез укороченной полипептидной цепи;
- 4) мутация может приводить к изменению смысла кодона, что вызовет замену аминокислоты в полипептидной цепи.

Нарушение работы ферментов сплайсинга и рибозимов фенотипически проявляется так же как мутация структурного гена.

Важным этапом в реализации генетической программы является посттранскрипционная модификация м-РНК. К одному концу м-РНК присоединяется отрезок поли-А, состоящий из 50–200 идениловых нуклеотидов.

Другой конец м-РНК подвергается экпированию, т. е. соединяется с химической группировкой, содержащей метилгуанозин.

Нарушение этих процессов приводит к сокращению времени жизни м-РНК, ее быстрому разрушению нуклеазами и, сле-

довательно, невозможности трансляции генетической информации.

Вышедшая из ядра м-РНК соединяется с цитоплазматическими белками с образованием нуклеопротеидных частиц — информсомом.

При патологии информсомом нарушается регулируемое поступление м-РНК в белоксинтезирующую систему.

Таким образом, основу молекулярных болезней составляет нарушение синтеза различных белков организма.

Патология может касаться структурных, транспортных, рецепторных, антигенных белков, но чаще всего страдают белки-ферменты, и большинство молекулярных болезней носит характер энзимопатий.

Если в результате мутации изменен активный центр фермента, нарушается его каталитическая активность и сродство к субстрату; если затронут аллостерический центр — нарушается регуляция активности фермента метаболитами и гормонами.

Для диагностики наиболее распространенных энзимопатий используются простые экспресс-методы — так называемые скрининг-тесты (скрининг — «просеивание»). Скринирование энзимопатий основано на определении активности аномального фермента, изучении количества конечных продуктов реакции и предшественников, а также на выявлении необычных продуктов обмена в биологических жидкостях.

При хромосомных болезнях и синдромах световая микроскопия позволяет выявить изменения хромосомного набора либо в виде анеуплоидий, т. е. изменения числа аутосом (болезнь Дауна, синдромы Эдвардса и Патау) или половых хромосом (синдромы Клайнфельтера, Шерешевского — Тернера, трисомии-X), либо в виде изменения структуры хромосом (делеции, дупликации, инверсии, транслокации).

Причиной анеуплоидий является нерасхождение хромосом в процессе митоза или мейоза. Замечено повышение частоты нерасхождения с увеличением возраста матери.

В настоящее время описано более 100 различных хромосомных синдромов. Около 50% всех случаев спонтанных абортс связаны с аномалиями хромосом. При этом хромосомные дефекты, унаследованные от предыдущих поколений, составляют лишь 1,3% среди спонтанных абортс и 5,9% среди мертворождений.

Следовательно, чаще всего хромосомные aberrации являются результатом первичного нарушения гаметогенеза в родительском организме или появляются в процессе развития зародыша.

Для диагностики хромосомных болезней проводят исследование хромосомного набора человека (кариотипа), а также определяют X- и Y-половой хроматин, что позволяет обнаружить изменение числа половых хромосом в кариотипе.

Важным экспресс-методом диагностики хромосомных болезней является исследование дерматоглифического фенотипа — наследственных особенностей кожного рисунка.