

ОСНОВИ ПАТОЛОГІЧНОЇ ФІЗІОЛОГІЇ

Термін «патологічна фізіологія» складається з двох основ: «патологія» і «фізіологія». В свою чергу термін «патологія» в перекладі з грецької означає *pathos* – хвороба, страждання + *logos* – вчення, наука, а «фізіологія» - *physis* – природа + *logos*. Таким чином, патологічна фізіологія – наука, яка вивчає життєдіяльність хворого організму. Термін «патологічна фізіологія» вперше використав французський вчений Галліот, який випустив в 1819 році підручник під назвою «*Pathologie general et physiologie pathologique*» («Загальна патологія і патологічна фізіологія»); цей термін використовував Р. Вірхов, а затвердив його В.В. Пашутін, видавши двотомний підручник «Лекции по общей патологии (патологической физиологии)». Назва «патологічна фізіологія» не зовсім вдала, оскільки «патологічна» - це означення порушень життєдіяльності, а термін «фізіологія» зазвичай відносять до нормальних процесів життєдіяльності. Часто використовують термін «патофізіологія», а краще було б залишити назву «загальна патологія» - конкретно і однозначно, але це особиста думка автора. Патофізіологія вивчає основні закономірності виникнення, розвитку і кінця хвороби. На відміну від практичного лікаря, котрий мислить в основному достатньо симптоматично, прагне вірно визначити хворобу і призначити раціональне лікування, патофізіолог абстрагується від частковостей, намагаючись знайти те загальне, що характеризує великі групи хвороб чи хворобу взагалі. Кінцевою метою патологічної фізіології є розкриття законів, за якими розвивається хвороба, і тут наука вступає в тісний зв'язок з нормальною фізіологією та філософією.

Патологічна фізіологія спирається на ті науки, котрі їй передують, і на ті відомості, які дають *нормальна фізіологія та біохімія*. Патологічну фізіологію іноді називають фізіологією хворого організму. І нормальна, і патологічна фізіології прагнуть відкрити закони, за якими функціонує організм. Тісний зв'язок і єдність патологічної фізіології з біологією і нормальною фізіологією не означає їх тотожності, тобто хвороба не є якоюсь іншою комбінацією нормальних процесів. Патологічний процес призводить до якісно нового стану організму. Понад сто років патологічна фізіологія та *патологічна анатомія* становили одну науку, тому їх тісний зв'язок безсумнівний. Поділ їх на окремі науки зумовлений тим, що тільки одного морфологічного аналізу (наприклад при розтині трупів і подальшому мікроскопічному аналізі) іноді недостатньо для визначення всіх стадій перебігу патологічного процесу. Таку можливість надавало лише спостереження за розвитком патологічного процесу в живому організмі в експерименті, широке використання якого в основному і відрізняє патологічну фізіологію від патологічної анатомії. Патофізіологія тісно пов'язана з *клінічними науками*. Вони також вивчають хворобу для того, щоб ефективно запобігати їй і лікувати хворих. Проте завдання, методи та об'єкти їх різні. Якщо об'єктом вивчення клінічних наук є хвора людина з

конкретними проявами хвороби, патофізіологи вивчають основні закономірності перебігу хвороби як такої. Приклад: хронічний гломерулонефрит, червоний вовчак, енцефаломієліт, ослаблення зору одним оком після втрати другого – різні захворювання з різними симптомами, локалізацією, прогнозом. Та водночас вони мають спільний імунний механізм. У розкритті цієї закономірності велика заслуга патологічної фізіології. Отже, патологічна фізіологія відносно спеціальних клінічних дисциплін – це наука, що вивчає процеси, спільні для всіх хвороб або для великих їх груп. Патофізіологія – це розділ, частина медицини – науки, основною задачею якої, з одного боку, є зберігання і укріплення здоров'я людини, а з іншого – попередження хвороб і лікування хворих. Сама ж медицина виникла на межі природничих і соціальних дисциплін і складається із науки про здоров'я (нормальної фізіології) і науки про хвороби (загальної і спеціальної патології). Крім зазначених наук, патологічна фізіологія широко використовує теоретичні і методичні здобутки біофізики, генетики, мікробіології, вірусології, молекулярної біології, паразитології та інших дисциплін.

Курс патологічної фізіології поділяється на три частини:

Перша частина – *нозологія або загальне вчення про хворобу* – дає уяву про патологічні процеси як такі, їх причини і перебіг, допомагає визначити чому виникла хвороба і який механізм її розвитку. Вона включає в себе *загальну нозологію* (вчення про суть хвороби), яка формує основні поняття і категорії патології, створює класифікацію і номенклатуру хвороб, вивчає соціальні аспекти патології; *загальну етіологію* – вчення про причини і умови виникнення хвороби; *загальний патогенез* – вчення про механізми стійкості, загальні механізми розвитку хвороби, механізми видужання і помирання і про принципи патогенетичної профілактики і медицини; також в цій частині розглядають вчення про *реактивність, резистентність, конституцію і спадковість*.

Друга частина – *типові патологічні процеси* – розкриває механізми процесів, які лежать в основі багатьох захворювань (запалень, пухлин, гарячки, гіпоксії, типових порушень обміну речовин, голодування тощо).

Третя частина – *спеціальна патологічна фізіологія* – містить дані про порушення насамперед в окремих органах та їх системах (кровоносній, ендокринній, нервовій, дихальній тощо). Цей розділ найбільш тісно наближений до клініки, але й є принципові відмінності:

- клініцисти вивчають хвороби на основі клінічної симптоматики, діагностики і лікування стосовно до конкретного захворювання і фіксують увагу на специфічних рисах, котрі відрізняють одне захворювання від інших, чи одну й ту ж хворобу, яка по різному протікає у різних хворих;
- патофізіологи ж вивчають те спільне, що спостерігається у хворих при патологіях серця, нирок, печінки, легень. Наприклад, суть серцевої недостатності при різних захворювань серця; легеневу недостатність при різних захворюваннях легень.

РОЗУМІННЯ ХВОРОБИ НА РІЗНИХ ЕТАПАХ РОЗВИТКУ МЕДИЦИНИ

Хвороба існує давно – з часів виникнення людини та навіть раніше. На цей рахунок існують докази двоякого роду:

- апіорні, тобто які не основані на фактах, а базуються на припущеннях та судженнях;
- фактичні – данні археології та палеопатології (вивчення кісток древньої людини і забальзамованих трупів із виявленням переломів, кісткових пухлин тощо).

Цілий ряд сучасних племен ще знаходиться на рівні розвитку кам'яного віку і такі ж мають древні уявлення про хворобу, що включають три компоненти:

1. Магічний.
2. Релігійний.
3. Емпіричний. Спостереження і деякі факти приймаються за суть хвороби. Так виникло онтологічне (грец. *ontos* – істота) уявлення про суть хвороби як результат проникнення в організм людини якоїсь істоти. Воно характеризувалося деякою наукоподібністю (рахування чисел, розташування планет та ін.) Хворобу пов'язували з несприятливим розташуванням світил, числом 13 і вважали, що хвороба – результат дії на людину розгніваного божества (чи ще когось). Так, і на зараз зберігся термін «зглазити».

Коли ще не було диференціації окремих медичних дисциплін і медицина тільки ставала на наукові засади, вона вже мала деякі загальнопатологічні погляди на суть хвороби. Ці погляди, чи теорії, формувалися на основі тих фактів, котрими оперувало природознавство, та під впливами тих ідей, котрі господарювали в науці того часу. По мірі розвитку культури, письменності, особливо в Древній Греції, з'являється нове відносно наукове уявлення про суть хвороби, авторство якого належить Гіппократу. Цей великий древньогрецький лікар сформулював **гуморальну теорію хвороби**. В основі поглядів Гіппократа лежить філософське вчення Піфагора і Епідокла. Вони вважали, що весь світ складається із чотирьох елементів: води, вогню, землі і повітря. Гіппократ стверджував, що тіло людини складається з твердих частин (кістки, жили, судини) і рідин (соків). Теорія постулювала, що хвороби виникають внаслідок невірною співвідношення (дискразії) між чотирма соками (гуморами): кров'ю, чорною, жовтою жовчю та слизом. Гіппократ вважав, що людина має природні сили, здатні боротися із хворобами. Природа, на думку філософа, намагається пригнітити хворобу, тому він закликав лікарів, перш за все, допомагати природі. Сучасній людині таке уявлення про суть хвороби, звичайно, здається примітивним та наївним. Але за багато років помилкові факти відкидалися, тисячі нових фактів відкривалися і багато з них уклалися в **гуморальну теорію**, підтверджуючи її. Навіть сьогодні в рідинах організму ми знаходимо істотні зміни при багатьох захворюваннях.

Гіппократ був персоною досить неоднозначною, але не можна не відмітити позитивне в його вченні (крім гуморальної теорії):

1. Досьгодні зберіглася термінологія, запропонована філософом (нефрит, пневмонія тощо).
2. Зберіглися деякі принципи лікування: кровопускання, застосування діарейних і потогонних засобів.
3. Особливе місце у вченні Гіппократа займали його морально-етичні установки – «клятва Гіппократа».

Поряд з гуморальною теорією, в Стародавній Греції виникла і друга загальна теорія хвороби – **солідарна** (солідус – щільний), котра базувалася на атомістичному вченні Демокрита. Суть її в наступному: організм – результат поєднання атомів, які постійно рухаються і стикаються один з одним. Різниця між здоровим і хворим організмами полягає в зміні співвідношення між твердими частками і їх формою, внаслідок чого простір між ними стає більшим або меншим, а разом з тим питома вага тіла зменшується чи збільшується відповідно. Звичайно, така уява про хворобу на сьогодні є досить спрощеною, вона, як і гуморальна, не могла розкрити суть хвороби і сприяти розробці ефективного лікування хворих, але ця теорія перша пов'язала розвиток хвороби з певними структурами, а саме атомами, а також була зачатком молекулярної патології.

Великий римський лікар Клавдій Гален об'єднав гуморальну та солідарну теорії та вважав, що здоров'я є результатом, по-перше, вірного змішання основних рідин організму і, по-друге, вірного співвідношення між рідинами і щільними тканинами тіла. Носієм життя Гален вважав пневму – життєве начало, яке потрапляє в організм з повітрям і проявляється в вигляді трьох підпневм: психічної (знаходиться в мозкові), життєвої (в серці) і фізичної (в печінці). Визнаючи чотири головні гіпократові рідини, Гален провідне значення в виникненні хвороби надавав змінам крові. Він вважав, що між структурою органа і його функціями є Богом придумана гармонія, яка і порушується при хворобі. Ці погляди на хворобу зберігалися впродовж наступних п'ятнадцяти століть.

В період середньовіччя панували віталістичні погляди на хворобу, які розвивалися на основі схоластичних міркувань, відповідно яким особливий вид життєвої сили – «Архей», знаходиться у шлунку, - визначає боротьбу організму із патологічними змінами. Медицина середньовіччя, озброєна ідеалістичними установками і відірваними від життя уявленнями, була зовсім неспроможною в боротьбі із більшістю захворювань. Що поробиш, часи такі були. Інквізиція, догматизм, метафізика, слабкий методологічний рівень та ін. Багато далекоглядних і талановитих вчених-природознавців того часу із-за зазначених причин не змогли повною мірою проявити свій дар, а необережні позбавилися життя.

На Сході в ті часи теж жили люди, і не менш розумні. До сьогодні велика кількість східних практик так званої народної медицини (незрозуміла назва, начебто інша медицина ненародна. Медичний університет народної медицини!!! Асоціації: доценти – ворожки, професори – травники, декани -

екстрасенси широкого профілю, а ректор -! І випускають, до речі, магістрів магії (білої чи чорної в залежності від факультетів)). То був ліричний відступ, навіяний реаліями сучасної вищої профільної освіти. Продовжуємо:...велика кількість східних лікувальних практик (акупунктура, масаж, йога) з успіхом використовується для позбавлення хворих від таких хвороб, від яких офіційна медицина вже відказується, хоча, на жаль, механізми цих впливів не зовсім зрозумілі поки що. Але позитивні результати є! Матеріалістичні погляди на хворобу в той час розвивав видатний представник медицини Сходу Абу-Алі Ібн-Сіна – Авіценна (980-1037 рр.). Він мав самі значні на той час роботи з медицини і найголовнішою серед них був «Канон медицини», який охоплював питання анатомії, біології, фізіології і т.д. Він віддавав перевагу спостереженню і досліду, проводив експерименти, визнавав вплив зовнішнього середовища на організм людини. Він стверджував, що причинами ряду захворювань є найменші невидимі істоти (мікробіологічний підхід, але мікроскоп винайдуть тільки через шість століть). Авіценна велике значення надавав типу тілобудови людини і застосовував індивідуальний підхід до кожного хворого, оскільки кожна людина, на його думку, має свою власну природу (конституційний підхід).

Науковий розвиток медицини, а саме нозології, розпочався в епоху Відродження. На прогрес медицини і формування уявлень про хворобу впливає розвиток наук: спочатку хімії, потім фізики, а пізніше анатомії і фізіології. Тоді ж виникають два напрямки в медицині: ятрохімічне і ятрофізичне (грец. *jatros* – лікар). Але уявлення про суть хвороби залишалися ще наївними. На думку представників ятрохімічного напрямку, хвороби виникають внаслідок зміни хімічного складу соків організму, в першу чергу, травних секретів і крові. Ятрохіміки, виходячи із своїх уявлень про хворобу, широко використовували хімічні речовини для лікування хворих. Представники ятрофізичного напрямку розвивали механістичні погляди на хворобу. Вони визначали певні аналогії в роботі машин і органів людини. Наприклад, серце вони порівнювали із роботою насосу, легені – з ковальськими міхами, намагаючись на основі законів фізики пояснити стани здоров'я і хвороби. Виникнення хвороби вони пояснювали обмеженням рухів органів.

Дослідження Андрія Везалія (1514-1564) в галузі анатомії, роботи Гарвея (1578-1657) з кровообігу і Мальпігі (1628-1694) з капілярного кровообігу суттєво вплинули на розвиток анатомічного напрямку в патології і пояснення суті хвороби. На основі анатомування трупів людей, які померли від різних захворювань, італійський анатом Морганьї (1728-1771) припустив зв'язок хвороб з анатомічними змінами в органах, що виклав в книзі «Про сидалища (локалізацію) і причини хвороб». Він по суті є родоначальником сучасної патологічної анатомії і органолокалістичного напрямку в медицині, оскільки пов'язував хворобу із структурними змінами в організмі

Засновник клітинної теорії будови організмів Вірхов через 18 років після формулювання разом із Шлейденом і Шванном клітинної теорії видає наукову роботу «Целюлярна патологія» (1858), котра лягла в основу

целюлярної, або клітинної теорії хвороби, в котрій Вірхов поєднав хворобу з матеріальним субстратом. Основні положення теорії:

1. Хвороба завжди є результатом зміни клітин та порушення їх життєдіяльності.
2. Ніякого самостійного утворення клітин з неорганізованої маси (“бластемі”) не відбувається. Клітини утворюються тільки шляхом розмноження, що і забезпечує розвиток органів в нормі та патологічні відхилення при хворобі.
3. Хвороба завжди є процесом місцевим. При будь-якій хворобі можна знайти орган чи його ділянку (“клітинну федерацію”), котрі захоплені патологічним процесом. Якщо хвороба розвивається – територія розширюється, при видужуванні – патологічних клітин стає менше.
4. С точки зору целюлярної теорії, хвороба не являє собою нічого принципово нового порівняно із здоров’ям. Відмінності тут мають не якісний, а лише кількісний характер (збільшення, зменшення, порушення пропорцій).

«Целюлярна патологія» Р. Вірхова подолала залишки онтологічних уявлень про хворобу і вчення Гіппократа та Галена про дискразії. Вірхов показав матеріальний субстрат хвороби, описав патогістологію відомих на той час захворювань. Теорія «целюлярної патології» отримала широке визнання, але нещадно критикувалася передовими вченими того часу. Наприклад, І. Сеченов в 1860 році писав: «...клеточная патология, в основе которой лежит физиологическая самостоятельность клетки, или по крайней мере гегемония ее над окружающей средой, как принцип ложна. Учение это есть не более как крайняя степень развития анатомического направления в патологии».

Недоліки теорії Р. Вірхова з сучасних позицій:

1. Віталізм, який виражався в персоніфікації клітин, тобто надбанні ними особливих властивостей.
2. Механіцизм. Вірхов розглядав організм як суму клітин, клітинну державу, ігноруючи принцип цільності організму, а хворобу – як ураження окремих клітин, генералізацію патології – як результат сумування пошкоджених клітин.
3. Метафізичність. Він розглядав пошкодження ізольовано.
4. Антиеволуційність. Вірхов негативно відносився до еволюційної теорії Дарвина, стверджуючи, що клітина походить тільки від клітини. Він не визнавав доклітинну стадію розвитку живої речовини і можливість переходу матерії з одного виду в інший.

Взагалі целюлярну теорію характеризувала значна локалістичність уявлень про хворобу.

В другій половині XIX ст. на основі досягнень нормальної фізіології виникає новий – *функціональний* – напрям в розумінні суті хвороби.

Значення нервової системи в патології було визначено в роботах Клода Бернара, Сеченова, Боткіна і особливо І.П. Павлова. Саме вони дозволили сформулювати нову теорію патології, яка увійшла в науку під назвою

нервизму. В концепції Вірхова мозок нічим не відрізнявся від інших органів (печінки, серця, легень). Відповідно теорії нервизму, нервова система взяла на себе забезпечення зв'язків організму з зовнішнім світом. Нервізм змінив уявлення про етіологію та патогенез. Було доведено, що патологія може базуватися на рефлексі, в тому числі і умовному, тобто у людини хвороба може бути викликана словом, воно ж може стати і лікувальним фактором. Нервізм став самим передовим вченням ще й тому, що він розвивався відповідно еволюційному вченню Дарвіна. На базі цього вчення патологія отримує величезні можливості для свого розвитку. *Еволюційний, чи порівняльний метод* в експериментальну патологію вніс І.І. Мечніков. Цей талановитий вчений не тільки сам з успіхом застосував порівняльний метод для вивчення запалення і стійкості до інфекційних хвороб, але і багато зробив для розвитку в цьому аспекті всіх інших розділів патології. Крім того, Мечніков разом з Кохом, Ерліхом, Пастером був засновником "*бактеріологічної ери*" в патофізіології, яка дала початок новим науковим дисциплінам – мікробіології та імунології.

Пошук універсальної теорії розвитку хвороби продовжується і по цей час. Наприклад, відомі сучасні вчені-популяризатори науки (Шилов, Тихоплав, Мулдашев) широко розвивають *теорію* так званих *торсійних полів*, в якій перехрещується сучасний матеріалістичний погляд на будову та функціонування Всесвіту та стародавні вчення східних релігій.

Патофізіологія як самостійна наука виникла більш ніж 150 років тому. Засновником вітчизняної школи патофізіології є найбільш талановитий вчений того часу, учень І.М. Сеченова і С.П. Боткіна професор **Віктор Васильович Пашутін** (1845-1901). Ремарка: під терміном «вітчизняна» автор має на увазі все, що в той час відносилось до Російської імперії; він ні в якому разі не страждає імперськими амбіціями, почитає свою незалежну державу і навіть «малую Родину» (м. Київ, вул.....будинок №... кв. №..., кухня, де, в принципі, і створюється сій опус). В.В. Пашутін сформулював завдання нової науки й реалізував їх на практиці, створив першу кафедру і першу школу патофізіологів, написав і видав перший підручник з патофізіології. В.В. Пашутін зі своїми учнями розробляв насамперед питання голодування, обміну речовин у здоровому і хворому організмі, теплообміну і кисневої недостатності. Його учні в подальшому очолювали кафедри патологічної фізіології в Петербурзі, Томську і Харкові, в Одесі й Баку. В.В. Пашутін був великим організатором науки, що особливо виявилось коли він став начальником Військово-медичної академії. Це був час її розквіту. Багато блискучих вчених, зокрема І.П. Павлов, були залучені ним до роботи в цьому вузі. Помер цей видатний вчений в 1901 році під час свого виступу на конференції в Академії.

Патофізіологічна школа В.В. Пашутіна була не єдиною в Росії. В московському університеті кафедрою ПФ керував професор **Олександр Богданович Фохт** (1848-1930), який також відіграв велику роль в історії науки. Його праці були присвячені головним чином патології кровообігу

(експериментальний перикардит, емболія тощо). А.Б. Фохт – створювач потужної клініко-експериментальної школи патофізіологів, з якої вийшли В.В. Воронін, Д.Д. Плетньов, Г.П. Сахаров, Г.І. Россолімо та інші видатні дослідники.

Третя школа патологічної фізіології сформулювалася в Україні. Засновником її був професор **Володимир Валерьянович Підвисоцький** (1857-1913), випускник Київського університету. Це був вчений широкого профілю. В сферу його інтересів входили питання прогресу регенерації залозистої тканини, етіології пухлин і особливо питання інфекційної патології та епідеміології. Підручник В.В. Підвисоцького «Основы общей и экспериментальной патологии» отримав світове визнання. В лабораторії В.В. Підвисоцького із студентських років працювали два майбутніх президенти Академії наук України – мікробіолог Заболотний та патофізіолог Богомолець. В лабораторії царювала особлива атмосфера. Вчені тут безоглядно слугували науці: Заболотний та Савченко приготували протихолерну вакцину і випробували її перш за все на собі.

В 1905 році Підвисоцький став директором Петербурзького інституту експериментальної медицини. На Україні залишились його учні, його школа, самим блискучим представником котрої був академік АН і АМН СРСР **Олександр Олександрович Богомолець** (1881-1946). Цей вчений із своїми учнями працював в різних галузях патологічної фізіології (ендокринна патологія, пухлинний ріст, переливання крові, старіння), був організатором і керівником наукових досліджень з консервування крові, але більш за все уваги він приділяв дослідженню фізіологічної системи сполучної тканини. Він довів, що ця система не тільки поєднує клітини, тканини, органи, але і відіграє значну роль в їх функціях. О.О. Богомолець залишив після себе велику спадщину – Інститут фізіології АН України в Києві, який як і Національний медуніверситет носить його ім'я.

Доцільно було б згадати в цьому короткому огляді імена багатьох великих вітчизняних патофізіологів – **О.В. Репрєва, Г.М. Крижановського, М.М. Сиротініна, В.П. Комісаренка, Р.Є. Кавецького, В.В. Вороніна, А.Д. Сперанського, М.Н. Зайка, П.Д. Горизонтова, А.Д. Адо** та інших, котрі внесли великий внесок в сучасну медичну науку, та на ім'я котрих названі велика кількість навчальних, наукових та лікувальних закладів в нашій країні.

Патофізіологія як самостійна дисципліна вперше виникла в Росії, зараз вона розвивається і в інших країнах. На сучасному етапі дуже важливим є створення у 1991 році на установчому міжнародному конгресі патофізіологів Міжнародного товариства патофізіологів із штаб-квартирою у Москві та видання в Японії окремого наукового журналу з проблем патологічної фізіології. Це дозволить об'єднати і зосередити зусилля патофізіологів різних країн світу на сучасних наукових проблемах в галузі патологічної фізіології.

МЕТОДИ ПАТОФІЗІОЛОГІЇ

Патологічна фізіологія є найголовнішою експериментальною дисципліною в медицині і, як кожна наука, має свій об'єкт і свій метод. Об'єктом є хвороба, методом – патофізіологічний експеримент. Експериментом користуються багато які науки. Суть експерименту патологічної фізіології в тому, щоб викликати хворобу у тварини, вивчити її і добути дані перенести в клініку. Можна ставити і експерименти на людині за умов, що вони їй не зашкодять. Зрозуміло, що це обмежує можливості дослідника. Експериментальна модель хвороби завжди простіша за хворобу людини. Таке спрощення дає можливість розкласти хворобу на складові, що є певним плюсом на даному етапі дослідження.

Експерименти в патологічній фізіології ставлять на живих об'єктах: на представниках різних видів тварин, на окремих органах, тканинах і субклітинних структурах. Патофізіологи намагаються відтворити на тваринах типові патологічні процеси (запалення, гарячка, алергія тощо), окремі симптоми та синдроми захворювань (артеріальну гіпер- і гіпотензію, клоничні судоми, ниркову і печінкову недостатність). Деякі хвороби людини внаслідок їх особливої складності і специфічності – психічні захворювання, деякі види пухлин (рак шлунка), хвороби обміну (подагра), алергічні хвороби (бронхіальна астма) та інші – поки що на тваринах отримати не вдається, оскільки організм людини набагато складніше навіть самих високоорганізованих тварин (людиноподібних мавп), піддається впливу соціальних факторів. В цьому зв'язку моделювання хвороби людини в повному об'ємі на тваринах просто нереально. Але все рівно, якщо б не було тварин, людина була б ще більше незрозуміла.

Форми експерименту можуть бути різними в залежності від мети дослідження і проводитися в умовах *гострого* (вівісекція) чи *хронічного* (метод умовних рефлексів, трансплантації, пухлинний ріст) досліду. Для вивчення патологічних процесів використовують такі основні експериментальні методики:

методика вилучення полягає у видаленні того чи іншого органа або його частини хірургічними чи фармакологічними засобами, великими дозами специфічних антитіл тощо. За допомогою цієї методики досліджені ендокринна активність острівцевого апарату підшлункової залози, компенсаторні властивості парних органів, відкритий закон Белла-Мажанді тощо;

метод включення – введення в організм тварин різноманітних речовин, екстрактів із тканин, гормонів і порівняння цих результатів з результатами аналогічних впливів при тих чи інших захворюваннях людини (введення тиреоїдних гормонів – симптоми тиреотоксикозу);

методику подразнення застосовують коли треба змінити функціональний стан органу. Шляхом різних впливів змінюють функції того чи іншого органу (наприклад, при подразненні блукаючого нерва виникає брадикардія);

введення в організм різних біологічно активних речовин (агоністів та антагоністів рецепторів, ферментів та їх інгібіторів, антигенів тощо) також широко застосовується в патологічній фізіології;

експерименти в галузі пересадки органів і тканин мають велике значення для трансплантології та хірургії;

методика ізольованих органів (ізольоване серце, печінка, легені тощо) дозволяє оцінити істинний характер, глибину пошкодження цього органу і його внесок в розвиток недостатності кровообігу, травлення, дихання;

метод парабіозу – з'єднання і сумісне функціонування двох тварин (парабіонтів), що дозволяє з'ясувати ряд питань про гуморальну чи нервову природу різноманітних впливів на організм;

методика тканинних культур (експлантації) дає важливу інформацію про суть патологічних процесів, дозволяє вивчати процеси малігнізації і оцінювати ефективність протипухлинних препаратів;

метод порівняльної патології дає можливість вірного наукового аналізу реакцій людини на патогенний вплив, забезпечуючи знання про шляхи і форми становлення цих реакцій;

велике майбутнє належить *методам фізичного і математичного моделювання*, тобто створенню чіткого формалізованого опису об'єкта, що вивчається. Побудова математичних моделей здійснюється тоді, коли є можливість пов'язати математичними співвідношеннями основні параметри досліджуваного об'єкта з умовами, які визначають можливість його функціонування (модель роботи головного мозку, серця). При цьому використовується сучасна комп'ютерна техніка, що дозволяє відтворити в моделях різноманітні патологічні процеси, стани, вивчати їх механізми, прогнозувати перебіг і закінчення.

Патофізіологічний експеримент складається з чотирьох етапів.

1. *Підготовка питання*, на яке треба отримати відповідь, тобто формування гіпотези. Робоча гіпотеза є відправною точкою будь-якого експерименту. Гіпотеза – це спроба пояснити будь-який процес на основі існуючих фактичних даних. Неможна проводити дослід в надії, що раптом неочікувано буде отриманий цікавий результат – необхідно мати чітке уявлення про мету майбутнього дослідження. Якщо дослідник не знає, що він шукає, то він не зрозуміє й того, що знайде. «Если нет в голове идей, то не увидишь и фактов» (І.П. Павлов). Але гіпотеза не є чимось абсолютно істинним. Той же академік І.П. Павлов зазначив: «Гіпотеза иногда бывает нужна для того, чтобы иметь право поставить опыт. А к вечеру она зачастую уже негодна». Треба бути готовим і до такого.
2. *Вибір спеціальної методики*, яка найбільш відповідає поставленому завданню, і забезпечення належного контролю. Контролем може слугувати «порожній» дослід, який ставиться паралельно з основним. В контрольних спробах фармакологічних дослідів часто застосовують індиферентні речовини, так звані плацебо (від. лат – *placere* – подобається). Контрольні експерименти повинні відрізнятися від

дослідів лише однією умовою. Якщо контроль відрізняється від досліду за двома умовами – експеримент нечистий, а за трьома – це не наука, а халтура. Важливо, щоб під час експерименту не діяли ніякі суб'єктивні фактори, які незалежно від волі експериментатора можуть позначитися на результаті. Вибір тварини має виключно важливе значення для успішного вивчення закономірностей розвитку патологічних процесів. Наприклад, експериментальні виразки шлунку треба вивчати на щурах, а не на кролях – у них часто спостерігаються спонтанні виразки. Інфекційні хвороби навпаки краще вивчати на кролях і мишах, тоді як щури стійкі до інфекцій. Алергію, анафілактичний шок краще всього моделювати на морських свинках, неврози – на собаках, пухлинний процес – на мишах. Крім виду тварини і метода дослідження, важливе значення має вид наркозу, вибір приборів і відповідного інструментарію.

3. *Планування експерименту.* Розуміючи відмінності біологічного експерименту від досліджень в точних науках, вчені стали не тільки враховувати випадковості, а й планувати їх, використовуючи математичний апарат теорії випадковостей.
4. *Обробка добутих даних* включає в себе оцінку результатів реєстрації життєвих функцій організму, проведення морфологічних й біохімічних досліджень тканин, взятих у здорових, хворих і мертвих тварин. Весь фактичний цифровий матеріал обов'язково піддається статистичній обробці методами варіаційної статистики.

В останні роки все більше розповсюдження набувають дослідження *in vitro* – на культурах тканин і навіть цілих органах. Ці методи, безумовно, і більш швидкі, і менш енергозатратні, ніж методи *in vivo*. Однак – і це думка більшості дослідників – простота методів *in vitro*, чесно кажучи, надмірна: спектр дії потенційного патологічного фактора в даних умовах стає різко обмеженим (навіть чи треба доводити, що взаємовідносини між частинами організму набагато складніші, ніж взаємини між клітинами в культурі). Отже, методи *in vitro* можна з успіхом застосовувати лише паралельно з методами *in vivo*, які, попри очевидні недоліки, поки є найважливішими в патофізіологічному експерименті.

Важливе значення для медичної науки і практики має теоретична розробка *філософських і методологічних аспектів патології*, її фундаментальних понять і категорій, системного принципу в патології, що дозволить з часом створити відсутню на даний час загальну теорію медицини.

НОЗОЛОГІЯ - ЗАГАЛЬНЕ ВЧЕННЯ ПРО ХВОРОБУ

Нозологія (з грец. *posos* – хвороба) – це вчення про хвороби. Термін «патологія» - це теж вчення про хвороби, але цей термін є більш широким поняттям, чим «нозологія», оскільки вивчає хворобу як таку з усіх боків, в

будь-яких аспектах: анатомічному, патофізіологічному, біохімічному та інших.

Загальна нозологія – частина патології, розглядає наступні питання:

- суть хвороби на різних етапах розвитку медицини;
- номенклатура і класифікація хвороб;
- форми виникнення, розвитку і перебігу хвороб.

Для розуміння суті хвороби важливо Зазвичай здоровою вважається людина, у якої показники функціонуванні органів і їх систем знаходяться в нормі. Однак ці показники можуть значно коливатися залежно від умов навколишнього середовища, соціально-побутових умов, і тому їх не завжди можна використовувати для суто наукового визначення здоров'я. ВОЗ в 1946 році прийняла таке визначення здоров'я: *“Здоров'я – це стан повного фізичного, психічного та соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб або фізичних вад”*. Більш наукове визначення звучить так: *здоров'я – це насамперед стан організму, в якому спостерігаються відповідність структури і функції, а також здатність регуляторних систем підтримувати сталість внутрішнього середовища (гомеостаз)*. Для оцінки стану здоров'я людини мають значення не лише анатомо-фізіологічні критерії, а й соціальні, насамперед ступінь участі в трудовій і суспільній діяльності.

Хвороба – це порушення нормальної життєдіяльності організму внаслідок впливу на нього шкідливих агентів, що спричинює зниження його пристосовних можливостей, працездатності й збільшує можливість смерті.

У хворобі завжди відбуваються два протилежні процеси – *фізіологічний захід проти хвороби та власне патологічний процес, або полом*. Наприклад, при гарячці поряд з головним болем та підвищеною температурою тіла спостерігаються більш активне вироблення антитіл, енергічніший фагоцитоз тощо. Полом і захід проти хвороби існують тільки в діалектичній єдності і боротьбі, і нема хвороби, якщо нема такої єдності. Повна відсутність захисного означає смерть, повна відсутність полому означає здоров'я.

Складність полягає в тому, що в процесі хвороби іноді важко відрізнити власне хворобу від захисту. Вміння розрізнити їх є чи не найголовнішим завданням лікаря. Треба прагнути до того, щоб усунути патологічне і водночас стимулювати захисне, що не завжди вдається (променева терапія при канцері, деякі лікарські засоби з побічною дією).

Існує думка, що хвороба не є чимось принципово новим порівняно з нормою. Вірхов при розвитку визначав так звану тріаду: *гетерометрія* – під час хвороби маємо все те ж саме, але в більшій чи меншій кількості (більше клітин при пухлині, менше при анемії); *гетеротопія* – кількість клітин не змінюється, але вони змінюють свою локалізацію (перехід клітин кісткового мозку в кров при лейкозі); *гетерохронія* – поява клітин не в свій час (мегалобласти в нормі бувають тільки в ембріонів, а при злоякісній анемії з'являються і у дорослих).

Насправді хвороба несе в собі нову якість, що є результатом також і кількісних змін. В організмі можуть з'явитися нетипові білки (S-гемоглобін, ферменти, антитіла). “Світ патологічних явищ – це нескінченний ряд всіляких особливостей, тобто комбінацій фізіологічних явищ, які не виникають протягом нормального життя”.

В патфізіології прийнято розглядати хворобу на чотирьох рівнях: на найвищому четвертому рівні хвороба уявляється як абстракція, *філософське узагальнення*. Наприклад, “хвороба – це життя в ненормальних умовах”; третім рівнем узагальнення є поширене в патології поняття про *типові патологічні процеси* – процеси, які розвиваються за однаковими законами, незалежно від особливостей причини, що зумовила їх, локалізації і виду тварин (запалення); другий рівень узагальнення – *нозологічна форма хвороби* – характеризується переходом до конкретного уявлення про хворобу, наприклад, туберкульоз легень, рак шлунка, цукровий діабет, ішемічна хвороба серця; першій рівень абстракції хвороби – максимальна конкретизація не лише причини і патогенезу хвороби, локалізації, а і індивідуальних проявів її, тобто ставиться *діагноз захворювання* у конкретної людини (запалення-туберкульозне-легень-у хворого Н.).

Людина – істота соціальна, тому якщо для тварини середовище складається з фізичних, хімічних та біологічних факторів, для людини воно збагачується, а разом з тим і ускладнюється факторами соціальними, причому роль останніх постійно зростає. Як приклад дії соціальних факторів на здоров'я людини можна навести зміни структури захворюваності у зв'язку з урбанізацією, збільшенням тривалості життя населення, зростання серцево-судинних захворювань, неврозів тощо. Відносно хвороби людини постійним критерієм визначення хвороби є обмеження працездатності або втрата її, тобто порушення найважливішої соціальної функції людини – працездатності. У хворій людини складаються нові відносини з навколишнім середовищем, життя триває, але воно “стиснене”, не вільне. “Що таке хвороба, як не обмежене в своїй свободі життя?” писав колись Карл Маркс.

КЛАСІФІКАЦІЯ ХВОРОБ

Тепер налічується близько тисячі нозологічних форм (хвороб). Кількість їх весь час змінюється. Одні хвороби зникають, інші з'являються – променева хвороба не існувала, поки не було застосовано рентгенівське випромінювання, до космічних польотів не існувала і космічна медицина.

Є декілька класифікацій хвороб:

1. *Етіологічна класифікація* ґрунтується на спільності причин для групи хвороб (хвороби інфекційні, неінфекційні, інтоксикаційні, спадкові тощо).
2. *Топографоанатомічна класифікація* – розглядає хвороби на рівні органів і систем: хвороби серця, нирок, нервової системи тощо.
3. *Класифікація хвороб за віком і статтю* – дитячі хвороби, хвороби старечого віку, чоловічі хвороби, жіночі хвороби (гінекологія).
4. *Екологічна класифікація хвороб* виходить з умов існування людини. Температура повітря, тиск, сонячно світло, чергування дня і ночі

позначаються на стані здоров'я населення певних регіонів. Це крайова, або географічна патологія (малярія, серпоподібноклітинна анемія).

5. *Класифікація за спільністю патогенезу*: алергічні, запальні хвороби, пухлини.

Патологічний процес – це поєднання місцевих і загальних реакцій, що виникають в організмі у відповідь на ушкоджувальні дії хвороботворного агента. Розвиток патологічного стану залежить як від етіологічного фактора, так і від реактивних властивостей організму. Патологічний процес може розвиватися і після дії ушкоджувального агента відповідно до еволюційної програми (гостре запалення).

Патологічний стан – це патологічний процес, який розвивається повільно. Болючі порушення при цьому малодинамічні і залишаються майже незмінними впродовж тривалого часу (роки, десятиріччя). Стан часто є наслідком процесу (запалення рогівки-більмо, виразка шлунка – рубець). Можливе і зворотнє явище (на місці післяопікового рубця під впливом канцерогенних факторів може утворитись ракова пухлина).

Наявність патологічного процесу чи стану не означає наявності хвороби в повному обсязі, але вона може розвинути за умов ослаблення організму або особливої агресивності і поширення патологічного процесу. Так, запалення волосяного фолікула (фурункул) є патологічним процесом на шкірі. Виникнення множинних фурункулів з гарячкою, інтоксикацією являє собою розгорнуту картину хвороби (фурункулез).

ОСНОВНІ ПЕРІОДИ РОЗВИТКУ ХВОРОБИ.

Класично хвороба складається з трьох стадій розвитку: *початок, власне хвороба, кінець*.

Латентний період (для інфекційних хвороб – інкубаційний) – триває від моменту впливу причини до появи перших клінічних ознак хвороби. Може бути коротким (отрута) і тривалим (проказа – роки). У цей період відбувається мобілізація захисних сил організму, лікування деяких хвороб нерідко буває ефективним тільки в цей період (сказ).

Продромальний період – триває від перших ознак хвороби до її повного прояву. Іноді цей період перебігає дуже яскраво (крупозна пневмонія, дизентерія, ейфорія при гірській хворобі), іноді виділення продромального періоду, особливо при хронічних захворюваннях, утруднене.

Період виражених проявів хвороби (розпалу) характеризується повним розвитком клінічної картини: судоми при недостатності прищитовидних залоз, лейкопенія при променевої хворобі. Тривалість періоду розпалу деяких хвороб (кір, крупозна пневманія) легко встановлюється. При хронічних хворобах зміни періодів майже не вловимі. Іноді безсимптомний перебіг може чергуватися із загостренням, причому нові спалахи іноді помітно відрізняються від первинного прояву хвороби (сіфіліс).

Кінець хвороби може бути такий: *видужання (повне і неповне), рецидив, перехід у хронічну форму, смерть*.

Видужання – ліквідація порушень, спричинених хворобою, відновлення нормальних відношень організму з середовищем, для людини – працездатності.

Повне видужання – стан, за якого зникають усі сліди хвороби і організм повністю відновлює свої пристосувальні можливості. При **неповному видужанні** виражені наслідки хвороби. Різниця між повним і неповним видужаннями відносна – видужання може бути практично повним навіть при наявності стійкого анатомічного дефекта (відсутності однієї нирки, наприклад, якщо друга повністю компенсує її функцію).

Видужання настає тоді, коли комплекс захисно-пристосувальних реакцій виявляється достатньо потужним, щоб компенсувати можливі порушення. Серед механізмів видужання розрізняють термінові (зміни дихання і кровообігу, викид стресових гормонів, реакції підтримання сталості внутрішнього середовища) та тривалі реакції, які діють впродовж всього захворювання (компенсаторна здатність парних органів, збільшення інтенсивності роботи структурних анатомічних одиниць, гіпертрофія, імунні реакції).

Рецидив – це новий прояв хвороби після удаваного або неповного її припинення (малярія, запалення легень, коліт).

Перехід у хронічну форму – хвороба перебігає повільно з тривалими періодами ремісії. Визначається вірулентністю збудника і реактивністю організму. У людей похилого віку багато хвороб переходить в хронічну форму (пневмонія, коліт, ревматизм тощо).

Термінальні стани. Припинення життя відбувається поступово, навіть при, здавалось б, миттєвій смерті. Смерть є природнім і неминучим завершенням життя, як наслідок різноманітних змін, які накопичуються в організмі в зв'язку з його старінням. Все живе несе в собі вже з самого початку свого існування зачатки смерті, так як в організмові спостерігається впродовж всього життя процеси старіння клітин, тканин й органів. На цій основі, розглядаючи смерть як істотний момент життя, Ф. Енгельс каже: “Жити – означає вмирати”. Отже, смерть є процесом, і в цьому просі можна виділити декілька стадій.

Преагонія характеризується різною тривалістю (години – доби). В цей період спостерігається задишка, зниження артеріального тиску до 60 мм рт. ст., тахікардія, затемнення свідомості.

Агонія (від грец. *agon* – боротьба) – характеризується поступовим припиненням усіх функцій організму і водночас надзвичайним напруженням захисних пристосовань, що вже втрачають свою доцільність (судоми, термінальне дихання). Тривалість агонії – декілька хвилин.

Клінічна смерть – стан, коли всі видімі ознаки життя вже зникли (припинилися дихання і робота серця), однак обмін речовин ще триває на мінімальному рівні. На цьому етапі життя ще може бути поверненою

Біологічна смерть характеризується необоротними змінами в організмі. Умирання являє собою розпад цілісності організму, причому спочатку руйнуються відповідно ті системи, котрі об'єднують організм в єдине ціле, в

першу чергу – нервова. Найчутливіша до гіпоксії кора головного мозку. При асфіксії або крововтраті спостерігається спочатку збудження в корі, котре проявляється в підвищенні артеріального тиску, частоти серцевих скорочень та частоти і глибини дихання, а потім настає гальмування, котре передається при подальшому вмиранні нижче, на стовбурову частину головного мозку та ретикулярну формацію. Спостерігаються при цьому термінальні паузи в диханні та різноманітні зміни в діяльності серцево-судинної системи, котрі проявляються в чергуванні посилення тону судин і ЧСС із їх зменшенням. Окисні шляхи метаболізму гальмуються, і організм отримує енергію за рахунок гліколізу, низька ефективність котрого неминуче призводить до ацидозу.

Реанімація, або оживлення організму, охоплює заходи, які спрямовані насамперед на відновлення кровообігу та дихання: масаж серця, штучна вентиляція легень, дефібриляція серця тощо. Дуже важливим є питання про строки, протягом яких можлива і доцільна реанімація, адже оживлення виправдане в разі відновлення нормальної психічної діяльності (не пізніше 5-6 хвилин після початку клінічної смерті). І взагалі, залишається відкритим питання про те, який стан вважати смертю організму – припинення діяльності вегетативних систем чи повну смерть мозку. Відповідь на це питання край важлива для реаніматологів, трансплантологів і має велике морально-етичне значення.

ВЧЕННЯ ПРО ЕТІОЛОГІЮ І ПАТОГЕНЕЗ

Етіологія (від грец. aitia – причина, logos – вчення) – це вчення про причини і умови виникнення хвороби.

Питання про причину хвороби завжди є для практикуючого лікаря важливим і нелегким. В різні часи воно вирішувалося по-різному залежно від загального рівня розвитку науки, світогляду лікарів, методичних можливостей тощо.

До кінця XIX сторіччя під час розквіту релігійних погляд на світобудову панувало уявлення, що причиною хвороби є заселення в людини “злого духу” чи прояв божого гніву, який треба умилостивити молитвою і жервуванням. Відповідні були і методи лікування. Становище змінилося з виявленням збудників багатьох інфекційних хвороб (Пастер, Кох). У зв’язку з цим виник і дістав поширення на деякий час погляд на причинність у медицині, відомий під назвою монокаузалізму.

Монокаузалізм (від грец. monos – один, causa – причина) – це такий напрям в етіології, згідно з яким будь-яка хвороба має одну-єдину причину і зіткнення організму з цією причиною неминуче веде до хвороби. Такий погляд досить помилковий тому, що далеко не кожна хвороба спричинюється бактеріями і наявність їх в організмі ще не означає хворобу (бактеріоносійство). Монокаузалізм не зміг визначити вірний шлях вирішення проблеми, так як не враховував взаємодії хвороботворного фактора

з організмом, мінливість першого і величезні захисні можливості другого, не враховував монокаузалізм і того, що причина хвороби ніколи не діє одна.

На початку ХХ сторіччя набула поширення інша доктрина, відома під назвою кондиціоналізму.

Кондиціоналізм (від грец. *conditio* – умова) – вчення, яке стверджує, що хвороба є наслідком багатьох факторів, і жоден з них не може бути виділений, поставлений вище за інші і названий причиною. Всі фактори – суть умови, і повний аналіз може бути досягнутий лише тоді, коли всі вони будуть вивчені. Виділення одного з факторів нічого не змінює, оскільки є суб'єктивною думкою лікаря. Суб'єктивно-ідеалістичний характер кондиціоналізму обеззброює лікаря, оскільки якщо нема причин хвороби, немає потреби шукати їх і боротися з ними, а всі умови вивчити неможливо. Отже, кондиціоналізм не є переконливим.

На сучасному етапі патофізіологи стоять на *діалектико-матеріалістичних* засадах щодо причинності хвороб. Основні положення їх такі:

1. Усі явища в природі мають свою причину.
2. Причина матеріальна, вона існує поза нами і незалежно від нас.
3. Причина хвороби взаємодіє з організмом, тобто змінюючи його, вона змінюється сама.
4. Причина надає процесу (хворобі) специфічності.
5. Причина діє за певних умов, які можуть вплинути на кінцевий результат.

Найважливішим в цій концепції є визнання об'єктивної реальності причини. Далі – взаємодія причини і організму. Коли запитують, що є причиною – річ чи взаємодія, вірна відповідь: взаємодія речей. Нарешті, причиною можна назвати той фактор, який надає організмові специфічності, всі інші – умови. Відмінність причин від умов полягає в тому, що причина одна, а умов багато і що останні не обов'язкові для виникнення хвороби і не надають їй специфічності. І хоч якими важливими для виникнення туберкульозу є такі фактори, як харчування, умови праці та побуту, однак не вони визначають розвиток саме туберкульозу. Порушення харчування, впливаючи на імунологічну реактивність організму, можуть мати значення у виникненні різних інфекційних хвороб, і лише мікобактерія туберкульозу спричинює захворювання.

Розрізняють умови, які сприяють дії причини і запобігають їй. Наприклад, сприяють виникненню хвороби перенапруження нервової системи, порушення режиму праці і відпочинку, нераціональне харчування, алкоголізм, спадкова обтяженість тощо, запобігають – правильний режим дня, раціональне харчування, загартовування організму, заняття фізкультурою тощо.

ПАТОГЕНЕЗ (від грец. *pathos* – страждання, *genesis* – походження) – вчення про механізми розвитку і кінця хвороби. На відміну від етіології, котра відповідає на запитання про причину і умови виникнення хвороби, патогенез вивчає все те, що діється після впливу причини на організм

(травма, опік). Частіше причина продовжує впливати, коли патогенез вже почався, як наприклад при інфекційних захворюваннях.

Патогенез хвороби складається з кількох ланок, пов'язаних *причинно-наслідковими* відношеннями, тобто зміни, які виникли на початку захворювання, є причинами нових порушень. Наприклад: при патогенезі травматичного шоку біль пригнічує артеріальний тиск, що викликає гіпоксію головного мозку, котра в свою чергу є причиною ще більшого гальмування судинорухового центру і ще більшого зниження артеріального тиску. Чи здуття кишок при метеоризмі гальмує їх моторну і секреторну функцію, а це сприяє бродінню, утворенню газів і ще більшому метеоризму. Як видно з прикладів, зміни причин і наслідків призвели до утворення порочного кола (*circulus vitiosus*). Ланки патогенезу поділяються на головні у другорядні. Головні – це ті процеси, які необхідні для розгортання всіх інших при розгортанні хвороби. При цукровому діабеті головною ланкою є нестача інсуліну, другорядними – гіперглікемія, кетоацидоз, кома. Виділення з патогенезу головних ланок – першочергова задача патофізіолога.

Аналіз патогенезу вимагає чіткого відмежовування між *загальним і місцевим*. Карієс зуба може піддаватися місцевому лікуванню (пломба), а може бути і наслідком загальних порушень мінерального і білкового обмінів. Місцеве (фурункул) може поширитись і стати загальним (сепсис), загальний патологічний процес завдяки захисним силам організму може обмежитись, локалізуватись і зникнути.

В патогенезі завжди тісно пов'язані функціональні розлади з порушеннями в морфологічній структурі систем, органів, тканин, клітин, на субклітинному рівні, хоча виділяють так звані суто “функціональні хвороби” з невстановленими морфологічними ознаками (психічні хвороби). Поєднання функціональних і морфологічних досліджень дає більш повне уявлення про патогенез, оскільки як відомо, *форма і функція* взаємно зумовлюють одне одного.

Кожна хвороба є сплавом *специфічного і неспецифічного*. До першого належать симптоми, характерні лише для даної хвороби (специфічний біль при стенокардії), до другого – ознаки, характерні для багатьох або навіть для всіх хвороб. Таких неспецифічних реакцій, зумовлених змінами в нервовій і ендокринній системах, принаймні п'ять: патологічні парабіоз і домінанта, порушення кортико-вісцеральної динаміки, неврогенна дистрофія, стрес.

Парабіоз – це застійне збудження, яке не поширюється і виникає у разі пошкодження збудливої тканини (при блокаді серця).

Домінанта – наявність в ЦНС пануючого осередку збудження, який підпорядковує собі всі інші центри (марення переслідування, загострення болю при впливі на організм індіферентного збудника тощо).

Порушення кортико-вісцеральної динаміки зумовлюється патологією регуляторного зв'язку між корою великого мозку і внутрішніми органами (патологічна нервова імпульсація до шлунку чи дванадцятипалої кишки при виразковій хворобі).

Неврогенна дистрофія – порушення трофічної функції нервової системи, без якого не буває жодної хвороби (зменшення чутливості тканин до інсуліну при діабеті, зниження резистентності організму до бактерій туберкульозу).

Стрес – стандартна неспецифічна реакція на зовнішні подразники великої сили. Проявляється, в першу чергу, в викиді гормону гіпофізу АКТГ, з наступним підвищенням синтезу гормонів кори наднирників. Гормони наднирникових залоз допомагають організму адаптуватися до обставин. В випадку тривалого і надмірного впливу ушкоджувального агента розвивається хвороба або смерть.

Відносно специфічного в патогенезі, то тут першорядну роль відіграє етіологічний фактор – причина ніби вишиває свій узор на загальному фоні.

В розвиткові патологічного процесу важливо розрізнати *адаптаційні та компенсаторні механізми*. Під час хвороби вплив патологічного фактора такий великий, що звичайних адаптаційних механізмів недостатньо і гомеостаз порушується, що проявляється в змінах температури тіла, рівня глюкози в крові, рН тощо. В цей момент в реакцію організму вводяться компенсаторні механізми, які відрізняються від адаптаційних як кількісно, так і якісно. Адаптація забезпечує сталість основних фізіологічних параметрів, тобто гомеостаз у нормі, компенсація – це боротьба за гомеостаз в умовах, коли він уже порушений. “Хвороба є життя в ненормальних умовах, можливе завдяки компенсаторним пристосуванням” (Конгейм).

Патогенна дія факторів зовнішнього середовища (механічних, термічних, електричного струму, іонізуючого випромінювання, атмосферного тиску); екстремальний стан

Численні фактори навколишнього середовища можуть стати хвороботворними, якщо сила їх впливу перевищує адаптаційні можливості організму, а також у разі зміни його реактивності.

МЕХАНІЧНІ ФАКТОРИ. *Механічна травма* – це пошкодження твердими тілами або ударною хвилею. Характер пошкодження може бути різним і місцево виявлятися в вигляді розриву, забою, перелому, роздавлювання або поєднання їх. Механічні травми поділяються на закриті і відкриті.

До *закритих ушкоджень* належать: здавлювання тканини (*compressio*); забій (*contusio*, в тому числі контузії і струс головного мозку); розтяг (*distorsio*); розрив (*ruptura*); вивіх (*luxatio*); тріщина кістки (*fissura*); закритий перелом (*fractura*).

До *відкритих ушкоджень* в основному належать рани (*vulnera*) та відкриті переломи кісток.

Закриті травматичні пошкодження можуть викликати тяжкі порушення трофіки і деформацію тканин, порушення цілості судинних стінок з наступною порожнинною чи внутрішньотканинною кровотечею. Непошкоджені шкіряні покриви захищають закриті ушкодження від інфікування травмованих тканин патогенними мікроорганізмами, що в

більшості випадків позитивно впливає на виліковування. Але закриті пошкодження внутрішніх органів (серця, мозку, шлунка, печінки, селезінки) часто викликають досить тяжкі, навіть летальні, наслідки, що є результатом великих порожнинних кровотеч, котрі залежать від розриву вказаних органів, чи розвитком в організмі грозного патологічного стану – *травматичного шоку*.

Виключне значення серед механічних травм мають різні пошкодження, які супроводжуються *ранами* тварин. Рани по морфологічним особливостям і походженню поділяють на *рублені, колоті, рвані, забійні та вогнестрільні*. Розвиток раневого процесу починається з *дегенеративної фази, або фази гідратації*, котра характеризується набуханням травмованих тканин за рахунок затримки в них води і збільшеній гідрофільності клітинних органел, ацидозом тканин в зв'язку з гіпер-Н-іонією і накопиченням в них високих концентрацій низькомолекулярних продуктів розпаду, гіперемією тканин і виділенням з рани запальної рідини – *ексудату*. Ці зміни в ранах пов'язані з запальним процесом, котрий постійно розвивається в них незалежно від наявності чи відсутності в них інфекційних агентів. В цій фазі відбувається відторження загиблих тканин і поступове очищення рани. Заключна, *регенеративна фаза, чи фаза дегідратації* характеризується зниженням набухання і ущільненням тканинних колоїдів в рані. Кровозабезпечення, обмін речовин і активна реакція тканин наближаються до норми, запальні явища затихають. В цей час розвиваються в рані активні процеси відродження (регенерації) раніше зруйнованих тканин і відбувається заповнення тканинного дефекту, котрий виник в результаті травми, молодою, знову утвореною, тканиною. Раневі поверхні покриваються грануляціями, що призводить до заживлення ран. Тривалість перебігу кожної з цих фаз залежить від стану загального біологічного тонуса організму, ступеня інфікування рани мікробними агентами та інтенсивності процесів регенерації, які відбуваються в рані.

На відміну від фізіологічної і репаративної *патологічна регенерація* виникає внаслідок різноманітних хворобливих змін в організмі, котрі супроводжуються утворенням тканинних дефектів в деяких органах. Утворені дефекти відновлюються за рахунок досить диференційованих в морфологічному та функціональному плані клітинних елементів, котрі при регенерації спрощують своє диференціювання, набуваючи риси молодих (ембріонального типу) малодифіренційованих елементів (*явище анаплазії*). В випадках значних порушень при патологічній регенерації гинучі спеціалізовані тканини часто заміщаються на прості по структурі і нездатні на виконання складної функції камбіальні елементи, котрі значно відрізняються в морфологічному і функціональному плані від загинулих клітин. Цей комплекс клітин називається *регенераційною бластемою*.

Регенерація, котра призводить до повного відновлення пошкодженої тканини, носить назву *повної регенерації, чи реституції*. В випадках заміщення тканинного дефекта індіферентною, малодифіренційованою тканиною, розмова йде про *неповну регенерацію, чи субституцію*

(заміщення). Іноді (особливо при хронічних запаленнях) спостерігається на місці загиблих тканин надмірний розвиток тканинних елементів, внаслідок чого вони розростаються за межі утвореного дефекту. Таке явище називається *надмірною регенерацією*.

Активність процесів регенерації визначається стадією еволюційного розвитку організму, диференційовкою пошкодженої тканини, віком організму, масивністю травми, станом тканин, розташованих навколо очага пошкодження, станом внутрішніх регуляторних апаратів організму, екзогенних впливів на організм.

ТЕРМІЧНІ ФАКТОРИ. Дія низької температури на організм може призвести до зниження температури тіла і розвитку гіпотермії, у розвитку якої виділяють дві стадії.

Спочатку, під час стадії компенсації, незважаючи на низьку температуру навколишнього середовища, температура тіла не знижується, а підтримується на вихідному рівні завдяки введенню в дію компенсаторних механізмів. Першими починають працювати механізми фізичної терморегуляції, спрямовані на обмеження тепловіддачі, тобто на зменшення радіації, конвекції, проведення і випаровування – спазмуються судини, зменшується потовиділення, відбувається пілоерекція, проявляється терморегуляторна поведінка на збереження тепла. Крім того, спостерігається збільшення теплопродукції за рахунок інтенсифікації обміну речовин, збільшення розпаду глікогену в печінці і м'язах, підвищення вмісту глюкози в крові, зростає споживання кисню. Додаткова теплова енергія виділяється за рахунок посилення окисних процесів, а також роз'єднання окиснення і пов'язанного з ним фосфорилування, що сприяє збереженню температури тіла, однак зменшує кількість макроергів і відповідно не може забезпечити тривалу адаптацію до холоду. Це досягається збільшенням потужності мітохондріальної системи.

Безумовно, значну участь в складній перебудові в організмі, яка забезпечує сталість температури тіла в умовах холоду, приймають нейрогуморальні регуляторні механізми починаючи з температурних рецепторів, закінчуючи гіпоталамічними центрами терморегуляції.

За умов тривалого або короткочасного але інтенсивного впливу холоду механізми терморегуляції перенапружуються і виснажуються, після чого на фоні зниження температури настає друга стадія охолодження – стадія декомпенсації. У цей період спостерігається зниження обмінних процесів, споживання кисню, пригнічуються життєво важливі функції. Порушення дихання і кровообігу призводить до гіпоксії, пригнічення функцій ЦНС, зниження імунологічної реактивності (аж до смерті).

Цікавим є той факт, що в стані гіпотермії організм стає менш чутливим до несприятливих умов зовнішнього середовища (нестачі кисню, їжі), інтоксикації, інфекції, електричного струму тощо.

Перегрівання. В умовах підвищеної температури повітря і вологості віддача тепла організмом можлива тільки через розширення судин шкіри та

потовиділення, і то при підвищенні температури повітря до 33 °С неефективним стає перший шлях тепловіддачі, а при певному підвищенні вологості повітря – другий. Організм починає перегріватися. Той період перегрівання, коли температура тіла зберігається в нормі, називається стадією компенсації. Перенапруження механізмів терморегуляції призводить до значного підвищення температури тіла, що складає суть другої фази – декомпенсації.

Підвищення температури тіла супроводжується різким збудженням центральної нервової системи, посиленням дихання кровообігу і обміну речовин. Подальший ріст температури тіла призводить до пригнічення всіх життєво важливих функцій, до розвитку гіпоксії, зневоднення і порушення водно-сольового балансу внаслідок підвищеного потовиділення, згущення крові, недостатності серця. На фоні зростаючих явищ кисневого голодування з'являються судоми, настає смерть.

Гостре перегрівання із швидким підвищенням температури тіла має назву *теплого удару*.

Опік – місцеві деструктивні і реактивні зміни в тканинах внаслідок місцевого впливу високої температури. Розрізняють чотири ступені опіку:

1. почервоніння шкіри (еритема), слабка запальна реакція без порушення цілісності шкіри;
2. гостре ексудативне запалення шкіри, утворення пухирців з відшаруванням епідермісу;
3. частковий некроз шкіри і утворення виразок;
4. обуглювання тканин, некроз, що поширюється за межі шкіри.

У клінічному перебігу опікової хвороби розрізняють такі стадії: *опіковий шок* (больовий фактор і надмірна аферентна імпульсація в ЦНС), *опікова токсемія* (інтоксикація внаслідок порушення обміну речовин), опікова інфекція, опікове виснаження (білкове, зневоднення, порушення водно-мінерального обміну, зменшення активності тканинних дихальних ферментів, кахексія, набряки, анемія, ускладнення тощо), видужання або смерть.

За сприятливого перебігу опікової хвороби настає видужання. Некротичні тканини повністю відторгаються, дефект замінюється грануляціями, рана рубцюється та епітелізується.

ЕЛЕКТРИЧНИЙ СТРУМ. Ураджувальна дія його залежить від його фізичних параметрів, шляху проходження і фізіологічного стану організму. Найнебезпечнішим є проходження електричного струму крізь серцевий м'яз, що призводить до фібриляції серця. Порушення діяльності серця можуть виникнути і в випадках рефлекторного порушення вінцевого кровообігу або підвищення тону блукаючого нерва при електротравмі. Порушення дихальної функції спостерігаються при проходженні струму через трансбульбарну петлю, при електродетермінованому спазмі дихальних м'язів і голосової щілини (приклад – дослід з подразненням вагуса у щура).

Патогенез електротравми визначається електрохімічним (електроліз клітинних мембран, зміна стану колоїдів), електротермічним (перехід електричної енергії в теплову за рахунок поляризації атомів і молекул, зміни просторової орієнтації заряджених часток) і електромеханічним (порушення цілості тканин у вигляді розривів) впливом на організм.

ІОНІЗУЮЧЕ ВИПРОМІНЮВАННЯ. Здатність проникати в середовище і викликати іонізацію – головна властивість всіх видів випромінювання високої енергії (рентгенівське та γ -випромінювання) та α - та β -частинок. Залежно від джерела розрізняють зовнішнє, внутрішнє (найнебезпечніше) та комбіноване опромінення. Характер і ступень радіаційного ураження залежать від дози опромінення (крім малих доз).

Енергія іонізуючого випромінювання перевищує енергію внутрішньомолекулярних і внутрішньоатомних зв'язків. Поглинаючись макромолекулою (білки, жири, вуглеводи, нуклеїнові кислоти, ферменти тощо), ця енергія може в ній мігрувати в пошуках найбільш вразливих ділянок. Результатом є розрив найменш міцних зв'язків, поява так званих вільних радикалів. Це **пряма дія** іонізуючого випромінювання. Найбільше значення має іонізація молекул води (радіоліз води), внаслідок якої через стадію утворення первинних вільних радикалів (ОН, Н) додатково утворюються пероксид водню (H_2O_2), радикал гідропероксиду (НО $_2$), атомарний кисень (О). Енергія цих вільних радикалів перехоплюється найактивнішими відновниками. Реакції окиснення відбуваються через буд-які зв'язки, у тому числі і через стійкі при звичайних окисно-відновних перетвореннях. Дія іонізуючого випромінювання, зумовлена продуктами радіолізу води, називається **непрямою дією**. Вільні радикали і пероксиди можуть змінювати хімічну будову ДНК в основному через радіаційно-хімічне окиснення піримідинових і дезамінування пуринових основ.

Окисненню піддаються ненасичені жирні кислоти й феноли, внаслідок чого утворюються *радіотоксини*: ліпідні (ліпідні пероксиди, епоксиди, альдегіди, кетони) і *хінонові*. Вірогідними попередниками останніх в організмі є тирозин, триптофан, серотонін, катехоламіни. Радіотоксини пригнічують синтез нуклеїнових кислот, діють на молекулу ДНК як хімічні мутагени, змінюють активність ферментів, порушують ліпідно-білкові мембрани.

Всі вищезазначені процеси призводять майже до повного порушення життєдіяльності клітини. Після радіаційного ураження клітини спостерігаються хромосомні і генні мутації, котрі призводять до зміни спадкових властивостей клітини, пригнічують синтез ДНК і білків. У момент поділу чи в інтерфазі клітина може загинути.

Не залишаються незмінними і органели клітини. У разі радіаційного ушкодження лізосом звільняються рибонуклеаза, дезоксирибонуклеаза, катепсини, котрі впливають на нуклеїнові кислоти, цитоплазматичні і ядерні білки. В мітохондріях порушується окисне фосфорилування,

внаслідок чого припинюється синтез нуклеїнових кислот і ядерних білків, гальмується мітоз.

Таким чином, радіаційне ураження клітин полягає в гальмуванні поділу або загибелі клітин внаслідок впливу на генетичний апарат, порушення енергетичного обміну клітин при ушкодженні мітохондрій і звільнення літичних ферментів з ушкоджених лізосом.

Спостерігається відносна *порівняльна радіочутливість* тканин: найвищу радіочутливість мають тканини, в яких процеси поділу відбуваються найінтенсивніше (кровотворна, лімфоїдна); середню радіочутливість має епітеліальна тканина (особливо залозистий епітелій травних і статевих залоз); останні в цьому ряді – хрящова, кісткова, м'язова і нервова тканини. Нервові клітини не мають здатності до поділу і тому у разі прямого опромінення гинуть останніми.

У разі опромінення смертельними і надсмертельними дозами переважає інтерфазна загибель клітин, відповідно смерть настає в перші години-хвилини після радіаційного впливу. При опроміненні *середніми* дозами спостерігаються:

- порушення системи крові – зменшення кількості і функціональна неповноцінність всіх клітин крові (лімфопенія, гранулоцитопенія, тромбоцитопенія, анемія).
- зниження імунологічної реактивності – зменшені активність фагоцитозу, утворення антитіл, відповідно найбільш раннє і тяжке ускладнення опромінення – інфекція (ангіна, пневмонія тощо).
- порушення в травному каналі – надмірний розвиток мікрофлори і проникнення у кров токсинів і бактерій в зв'язку з порушенням бар'єрної функції слизової оболонки кишок; порушення функції травних- залоз; тяжкий стан порожнини рота.
- геморагічний синдром – порушення зсідання крові. Причина – затримання дозрівання тромбоцитів в кістковому мозкові, порушення їх здатності до агрегації, зниження здатності фібрину до скорочення. В патогенезі гемарогічного синдрому велике значення мають патологічні зміни судин дрібного калібру.
- зміни в нервовій системі мають дещо інший характер. Через кілька секунд після опромінення нервові рецептори подразнюються продуктами радіолізу і розпаду тканин, з чим пов'язані функціональні і морфологічні порушення органів і систем.
- в органах ендокринної системи при опроміненні ознаки підвищення її активності змінюються пригніченням функції.

Треба зазначити, що в культурі клітини зазнають менших пошкоджень при опроміненні, тобто променева хвороба – це наслідок складних загальнофізіологічних явищ (порушення регулюючої функції нервової та ендокринної систем в першу чергу). Особливо треба підкреслити значення внутрішнього опромінення. При потраплянні всередину радіоактивні речовини накопичуються в певних тканинах і поступово включаються в

обмін речовин (ізотопи йоду викликають тиреотоксикоз в щитовидній залозі, ізотопи стронцію заміщують кальцій в кістках, ізотопи цезію, будучи конкурентами калію, спричиняють симптоми нестачі цього іону. Відновлення клітин після ушкодження внутрішнім іонізуючим випромінюванням майже неможливе.

У разі променевого ураження спостерігаються компенсаторно-приспосувальні реакції на всіх рівнях організму (антиоксиданти, репарація ДНК тощо). Отже, перебіг променевого ураження визначається як дозою опромінення, так й реактивністю організму.

Корекція променевого ураження охоплює заходи, спрямовані на боротьбу з інфекцією, інтоксикацією, геморагічними проявами (введення антиоксидантів, трансплантація кісткового мозку тощо).

Гостра променева хвороба – спричинена великою дозою поглиненого опромінення і високою швидкістю розвитку патологічних змін в організмі.

Найтиповішою є *кістковомозкова* форма променевої хвороби. Характеризується реакцією нервових і гуморальних регуляторних механізмів на опромінення, що виражається збудженням, головним болем, нестійкістю вегетативних функцій, функціональним розладом внутрішніх органів (“рентгенівське похмілля”), блюванням, діареєю, розладами температури тіла, розвитком лейко- і лімфопенії, анемії, типовим розвитком аутоінфекції ротової порожнини, пневмонією, геморагією.

Кишкова форма характеризується припиненням мітотичного поділу клітин кишкового епітелію, їх масовою інтерфазною загибеллю, втратою тканинами білків, води, іонів, можливим розвитком колапсу внаслідок дії токсичних речовин бактеріального і тканинного походження. Клінічна картина характеризується блюванням, анорексією, в’ялістю, домішком крові в калі, підвищенням температури, болем в різних ділянках кишок. Можливі паралітична непрохідність кишок, перитоніт.

Церебральна форма гострої променевої хвороби розвивається внаслідок прямої ушкоджувальної дії опромінення на нервову тканину, супроводжується значними змінами і навіть забеллю нервових клітин кори великого мозку та гіпоталамуса. Загибель хворого можлива під час опромінювання або через кілька хвилин-годин після нього.

Ознаками видужання є поліпшення самопочуття, нормалізація картини крові, однак тривалий час ще зберігаються ознаки хвороби (астенія, стомлюваність, загальна слабкість, нестійкість гемопоезу, розлади статевої функції тощо). До віддалених наслідків належать пухлини.

Хронічна променева хвороба є наслідком повторних опромінь невеликими дозами. Патогенез і клініка практично такі ж, як і при гострій променевої хвороби, проте динаміка і ступінь вираженості окремих ознак хвороби мають відмінності. Виділяють три ступені тяжкості. Якщо при *першому* ступені хронічної променевої хвороби порушення мають характер оборотних функціональних розладів найчутливіших систем

організму, то для захворювання останнього *третього* ступеня характерними є тяжкі необоротні зміни в органах, глибока дистрофія тканин, зокрема в нервовій системі. Хронічна променева хвороба будь-якого ступеня призводить до ранніх дистрофічних змін в усіх тканинах, передчасного старіння.

Іонізуюче випромінювання деяких *мінімальних рівнів* є необхідним природним фоном середовища існування, нижче від яких у штучно створених умовах живі організми розвиваються гірше. В цьому розумінні можна говорити про *гігієнічні мінімальні порогові дози*. Але одного кванта енергії достатньо для того, щоб відбулася мутація, наслідки котрої можуть бути серйозними для організму. Відомо, що малі дози випромінювання, які не спричиняють наявних функціональних і морфологічних порушень, можуть зумовити відставлені патологічні зміни, зокрема підвищувати частоту новоутворень. Крім того, клітини, опромінені малою дозою випромінювання, що не спричинила ніяких видимих патологічних змін, гинуть раніше належного строку, причому ця здатність виявляється у кількох поколіннях. У цьому розумінні ніяке опромінення не можна вважати абсолютно нешкідливим для людини.

АТМОСФЕРНИЙ ТИСК. Дію **зниженого тиску** людина відчуває на висоті (в горах). У лабораторних умовах такий стан моделюється в барокамері штучним розрідженням повітря. Патологічні зміни при цьому зумовлені двома основними факторами – *зниженням атмосферного тиску (декомпресія)* та *зменшенням парціального тиску кисню*.

Від рівня атмосферного тиску залежать об'єм і розчинність газів у рідинах. При зниженні атмосферного тиску газів, що містяться в організмі, розширюються, знижується розчинність їх у рідкому середовищі, точка кипіння крові та інших рідин знижується майже до температури тіла. Вираженість цих явищ залежить від швидкості декомпресії і її ступеня. У льотчиків, які здійснюють політ у негерметичній кабіні, можуть виникнути симптоми, пов'язані з декомпресією, - розширення повітря в кишках (висотний метеоризм), біль у вухах і лобних пазухах внаслідок розширення повітря, яке заповнює ці порожнини, кровотеча з носа внаслідок розриву дрібних судин. На висоту 19000 м не можна підніматись без надійної герметизації кабіни, оскільки саме на цій висоті рідини організму закипають при температурі тіла. Під час швидкого перепаду атмосферного тиску розвивається *синдром вибухової декомпресії*: травма легень, серця і великих судин внаслідок різкого підвищення внутрішньолегеневого тиску. Розрив альвеол і судин легень призводить до проникнення газових пухирців у кровоносну систему – *газова емболія*. У разі порушення герметизації космічного корабля або висотного літака настає миттєва смерть внаслідок закипання крові та інших рідин організму, а також гострої форми гіпоксії.

Дію **підвищеного атмосферного тиску** людина відчуває при зануренні в воду під час водолазних і кесонних робіт. Може виникнути біль в вухах внаслідок здавлювання барабанних перетинок, розрив легневих альвеол.

Але найголовніше те, що в умовах гіпербарії людина дихає повітрям або іншими газовими сумішами під підвищеним тиском, внаслідок чого в крові і тканинах розчиняється додаткова кількість газів, тобто збільшується сатурація крові. Найбільше значення має азот, саме його збільшена концентрація в крові може викликати специфічні порушення в умовах підвищеного атмосферного тиску. В першу чергу він накопичується в нервовій тканині. Крім того, при підвищеному тиску токсичним стає і кисень. При гіпероксії надлишок кисню спочатку спричиняє розвиток реакцій на підтримання оптимального кисневого режиму в корі головного мозку і обмеження надмірного підвищення концентрації кисню в ньому, внаслідок чого завдяки зигенню збудливості хеморецепторів кровоносного русла сповільнюються дихання і пульс, зменшується об'єм циркулюючої крові, звужуються судини мозку. Згодом виникає своєрідне *задушення тканин*, пов'язане з тим, що молекула гемоглобіну блокується киснем і втрачає здатність виводити вуглекислоту. За рахунок збільшеного парціального тиску газу підвищується його концентрація в плазмі крові і оксигемоглобін практично не дисоціює. Токсична дія кисню ще й подібна до дії іонізуючого випромінювання: в обох випадках утворюються вільні радикали і пероксидні сполуки.

Симптоми порушення функції центральної нервової системи залежно від глибини занурення в воду такі: 30-60 м – ейфорія; 60-75 м – безпричинний сміх і перші ознаки істерії, ослаблення концентрації уваги, помилки при виконанні простих професійних і розумових завдань, недооцінка особистої безпеки; 100м – депресія і втрата чіткого мислення, порушення нервово-м'язової координації; 115 м – можлива втрата свідомості.

Під час повернення людини в умови нормального атмосферного тиску (декомпресія) спостерігається десатурація – виведення надмірної кількості розчинених газів через легені. Декомпресію треба проводити повільно щоб уникнути утворення пухирців газу (газова емболія). При цьому залежно від локалізації пухирців спостерігається біль у суглобах, свербіння шкіри, в тяжких випадках – порушення зору, параліч, втрата свідомості тощо. Такий симптомокомплекс називається *хворобою декомпресії*.

ЕКСТРЕМАЛЬНИЙ СТАН – вкрай тяжкий стан, коли загибель організму настає раніше, ніж вмикаються захисно-приспосувальні механізми. Спричинений ускладненням соціальної діяльності людини, котре призводить до того, що вплив шкідливих факторів стає дедалі інтенсивнішим і супроводжується великим емоційним напруженням. Під впливом надзвичайних подразників відбувається максимальна напруженість усього організму (стрес), першою ланкою у розвитку екстремального стану є біль. Завданням сучасної медико-біологічної науки є підвищення стійкості організму до екстремальних умов, та виведення організму з цього стану, коли він вже розвинувся. В

екстремальних станах тільки в початковий період розвивається специфічний компонент патогенезу, надалі вторинні зміни наростають швидко, лавиноподібно, призводячи до неспецифічної картини тяжкого ураження організму – *шоку, колапсу чи коми*. Важливо, що пристосувальні реакції при патогенезі екстремального стану у разі надзвичайного напруження їх і тривалості можуть перейти у свою протилежність і стати патологічними.

При освоєнні нових видів виробничої діяльності, нових просторів, у тому числі і *космічного*, людина стикається з такими патогенними факторами, яких раніше не було. На динамічній стадії польоту, тобто на старті і під час приземлення космічного корабля, людина зазнає впливу перевантажень, вібрації, шуму, високої температури. В орбітальному польоті незвичайними станами є невагомість і гіпокінезія. В аварійних ситуаціях можливо все: від порушення герметизації корабля до підвищеного іонізуючого випромінювання. Із збільшенням тривалості польотів і необхідності виходу поза межі корабля кількість шкідливих факторів збільшується.

Перевантаження – це сила, котра діє на організм під час руху з прискоренням. Провідним у механізмі дії перевантажень є зміщення органів і рідких середовищ у напрямі, зворотньому рухові. Під час польоту тіло космонавта орієнтовано таким чином, щоб основні перенавантаження припадали на поперечну вісь тіла, що витримується легше. Основні патологічні впливи при цьому припадають на систему зовнішньої вентиляції і кровопостачання легень. Важливим також є і ступінь зміщення інших органів.

Адаптація до **невагомості** в першу чергу полягає в активній перебудові певних систем на новий рівень функціонування, а особливо системи кровообігу. Внаслідок випадання гідростатичного компоненту кровообігу відбувається перерозподіл крові у судини верхньої половини тіла, гальмується виділення АДГ та альдостерону, що призводить до перебудови обміну води і електролітів (посилюється виділення натрію і води через нирки). Відповідно знижується об'єм крові і зменшується навантаження на серце. Крім натрію, посилюється виділення з організму калію, хлору, заліза, спостерігається негативний баланс азоту, втрата води, знижується маса тіла.

Великої уваги викликають зміни в *опорно-руховому апараті*. Втрата кальцію і фосфору спричиняє розвиток остеопорозу у космонавтів, зменшуються маса скелетних м'язів і сила їх скорочень, спостерігаються ознаки атрофії м'язів, що є наслідками **гіпокінезії**. Немалу роль в порушеннях діяльності опорно-рухового апарату космонавтів відіграє порушення нервової трофіки.

Всі вищезазначення порушення певних систем організму за умов космічного польоту може і більш адекватні, але для природних умов життя, в яких космонавт існує постійно і має повернутися, несприятливі. При поверненні на Землю спостерігається зниження функціональних

можливостей систем, які протидіють силі тяжіння. Організм, котрий зазнав перевантажень, інакше реагує на лікарські засоби. Тривале перебування в стані невагомості також різко змінює реактивність організму і створює сприятливий фон для дії інших патогенних факторів польоту.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ СПАДКОВОСТІ

Спадкові хвороби людини вивчає медична генетика – розділ генетики людини, який займається спадково обумовленими морфологічними та функціональними порушеннями в онтогенезі людини, закономірностями їх успадкування, фенотипічної реалізації і розповсюдження. Також медична генетика розробляє методи діагностики, профілактики та лікування цих порушень.

Термін «спадкові хвороби» іноді ототожнюється з терміном «вроджені хвороби». Останні – це такі патологічні стани, які існують вже при народженні дитини. Вроджені хвороби можуть бути обумовлені спадковими і неспадковими (фенокопіями) факторами. В той же час не всі спадкові хвороби є вродженими – дуже багато хвороб проявляються в значно більш пізньому віці.

Фенокопія – неспадкова зміна будь-яких ознак організму під впливом навколишнього середовища, яка копіює фенотипічні прояви мутацій, які відсутні в генотипі даної особи.

Термін «сімейні хвороби» не є синонімом «спадкові». Сімейні хвороби можуть бути спадковими і неспадковими. Цей термін свідчить лише про те, що захворювання зустрічаються серед членів однієї родини. Родинне захворювання може бути обумовлене однаковим шкідливим фактором, який діє в родині: погане освітлення, сирість в помешканні, професійна шкідливість тощо.

Центральною ланкою патогенезу дійсно спадкових хвороб, в яких провідну роль відіграють генетичні фактори, є мутація.

Мутація – це стійка стрибкоподібна зміна у спадковому апараті клітини, яка не пов'язана з звичайною рекомбінацією генетичного матеріалу. Залежно від розмірів ушкодження генетичного апарату розрізняють генні, хромосомну і геномні мутації.

Генна мутація зумовлена зміною хімічної будови гена, а саме специфічності послідовності пуринових і піримідинових основ у молекулі ДНК. Структурні зміни молекули ДНК полягають у заміні однієї нуклеотидної пари на іншу, випадінні чи вставці пари нуклеотидів, повороті пари нуклеотидів на 180°, розриві ланцюгів, утворенні димерів, появі поперечних зшивок. Мутація може стосуватися як структурних, так і регуляторних генів.

Хромосомна мутація – це порушення їхньої структури. Хромосомна нитка може розриватися в одному або кількох місцях, її сегменти можуть втрачатися чи з'єднуватися в невірному порядку. Випадіння ділянки хромосоми називається *делецією*, поворот на 180° - *інверсією*, подвоєння – *дуплікацією*, обмін сегментами між хромосомами – *транслокацією*.

Частіше спостерігається зміна кількості хромосом, що належить вже до *геномних* мутацій. Це результат нерозходження гомологічних хромосом у мейозі чи сестринських хроматид у мітозі.

Спадкові хвороби класифікуються з клінічної і генетичної точок зору. В основу клінічної класифікації покладений системний і органний принцип. Визначають:

1. Хвороби обміну речовин – фенілкетонурія, галактоземія, подагра, глікогенози, порфірія тощо.
2. Хвороби сполучної тканини – синдром Марфана, хондродистрофія, ахондроплізія тощо.
3. Хвороби крові – гемоглобінопатії, мембранопатії, ензимопатії тощо.
4. Психічні захворювання – шизофренія, маніакально-депресивний психоз тощо.
5. Хвороби шлунково-кишкового тракту – целікалія, пептична виразка, спадкові гіпербілірубінемії тощо.
6. Хвороби нирок – спадковий нефрит, цистинурія, полікістоз нирок, туберозний склероз тощо.

З генетичної точки зору спадкові хвороби класифікують, як і мутації, в залежності від об'єму пошкодження спадкових структур поділяють на дві великі групи:

1. Генні – захворювання викликаються генними мутаціями, що передаються в поколіннях.
2. Хромосомні – захворювання, які викликані хромосомними і геномними мутаціями.

В залежного від генетичного підходу спадкові хвороби мають ще один поділ на великі групи:

1. За кількістю пошкоджених локусів спадкові хвороби можуть бути:
 - моногенними (мутований один ген) – фенілкетонурія, муковісцидоз, гемофілія тощо;
 - полігенними – це хвороби із спадковою схильністю (гіпертонічна хвороба, атеросклероз, цукровий діабет тощо). Полігенні хвороби виділяються в одну групу із-за складного характеру успадкування і впливу середовища на реалізацію схильності.
2. Генні мутації можуть виникати в структурних і регуляторних генах. Основна маса спадкових захворювань обумовлена, вочевидь, мутаціями в структурних генах. Достатньо вивчених прикладів спадкових захворювань, обумовлених мутаціями в регуляторних генах, поки нема – навіть при гемоглобінопатіях, хворобах обміну речовин, дефіциті IgA мова йде тільки про можливість мутації регуляторного гена і пошуку строгих доказів.
3. За характером успадкування моногенні хвороби поділяються на:
 - аутосомно-домінантні, в основі яких лежить порушення синтезу специфічних білків. Дія мутантного гену проявляється майже в 100%. Ймовірність розвитку хвороби у нащадків складає 50%. За цим типом

успадковується синдактилія, полідактилія, синдром Марфана, талассемія, нейрофіброматоз тощо;

- аутосомно-рецесивні. При такому типі успадкування дія мутантного гену проявляється тільки в гомозиготному стані. Ймовірність народження хворої дитини, як хлопчика, так і дівчинки, складає 25%. Батьки можуть бути фенотипічно здоровими, але є гетерозиготними носіями мутантного гену. За цим типом успадковуються фенілкетонурія, алкаптонурія, альбінізм та інші ензимопатії, дефекти твердого неба і верхньої губи («вовча паша» і «заяча губа»), міоклонічна епілепсія та інші;

- рецесивне успадкування, пов'язане з X-хромосомою, проявляється тільки у хлопчиків при ХУ-наборі статевих хромосом. Ймовірність народження хворого хлопчика у матері-носія мутантного гену – 50%. Дівчата практично здорові, але половина з них є кондукторами (носіями) мутантного гену. За цим типом успадковується гемофілія, ахроматія, міопатія, подагра та інші захворювання;

- домінантне успадкування, пов'язане з X-хромосомою не залежить від статі, але більш тяжко протікає у хлопчиків. Серед дітей у хворого чоловіка в випадку такого типу успадкування всі сини здорові, а всі дочки хворі. Хворі жінки передають змінений ген половині синів і дочок. Даний тип успадкування прослідковується при фосфат-діабеті – спадковому захворюванні, при котрому порушена реабсорбція фосфору в ниркових каналцях, спричиняючи остеопороз, остеомаліцію, деформацію кісток, гіпофосфатемію.

- неповне домінування. За захворювання проявляється в гомозиготному стані, і в гетерозиготному – в специфічних умовах. Наприклад, серпоподібноклітинна анемія явно проявиться гемолітичним кризом при зниженні парціального тиску кисню в атмосферному повітрі, повітрі і т.д. Утворення серпоподібних еритроцитів також посилюється при підвищенні осмолярності плазми, збільшення 2,3-діфосфогліцерату в еритроцитах, зниженні рН крові, уповільненні кровотоку, при дегідратації організму.

Хромосомні хвороби в залежності від типу мутацій поділяють на:

1. Синдроми, які обумовлені кількісними аномаліями (анеуплоїдія, поліплоїдія).
2. Синдроми, обумовлені структурними перебудовами (делеції, інверсії, транслокації, дуплікації).

Якщо мутація відбулася в *соматичній клітині*, то наслідки пов'язані лише з даним організмом; якщо в *статевій клітині* і ця гамета прийняла участь в процесі запліднення – наслідки мутації позначаються на долі потомства.

Мутантні гени можуть бути *домінантними*, котрі виявляє себе в будь-якогму випадку, та *рецесивними*, котрі виявляють себе лише в гомозиготному стані.

Мутація може бути *корисною і шкідливою*, а остання – смертельною і нелетальною для свого носія. Крім того розрізняють *спонтанну* мутацію,

частота котрих невелика, та *індуковану* – виникає частіше, особливо під впливом патогенних факторів зовнішнього середовища.

Мутагенні фактори поділяють на:

Фізичні – іонізуюче випромінювання;

Хімічні – цитостатичні засоби, особливо інгібітори синтезу ДНК (меркаптопурин, теобромін, теофілін), алкілюючі сполуки (азотний іприт, фенол, формальдегід), аналоги пуринових і піримідинових основ, деякі антибіотики, вільні радикали, антиметаболіти.

Біологічні мутагени – віруси. Вони можуть ураджувати як соматичні, так і статеві клітини. Наприклад, у жінок, що перехворіли на краснуху або вірусний гепатит, можливі спонтанні аборти, а в клітинах плода виявляються хромосомні аберації.

Наслідки мутацій. Мутація не завжди призводить до змін в організмі, беручи до уваги, що не всяке заміщення амінокислоти у молекулі білка веде до порушення її конформації, наявність в клітинах системи репарації ушкодженої ДНК (ендо-, екзонуклеази, полімерази, лігази), функціонування тільки 5% усіх генів, інші зарепресовані.

Мутація може призвести до дефіциту важливого білка або синтезу його аномальної форми. Мутації в гені, відповідальному за синтез гемоглобіну, викликають синтез HbS, в якому глутамінова кислота замінена валіном, що змінює фізико-хімічні властивості гемоглобіну, деформує еритроцити, спричинює їх гемоліз (серпоподібноклітинна анемія). Можливий генетично зумовлений дефіцит факторів зсідання крові, транспортних білків, пептидних гормонів, факторів імунітету.

Хвороби, зумовлені дефіцитом або дефектом будови ферментів, називаються *ферментопатіями* і супроводжуються блокадою певних етапів метаболізму. До них належать збільшення в крові і тканинах білірубіну і розвиток жовтяниці внаслідок дефіциту уридиндифосфатглюкорунілтрансферази, підвищена чутливість до алкоголю внаслідок низької активності ферменту алкогольдегідрогенази. Ферментопатії часто зумовлюють підвищену чутливість до лікарських засобів. Мутації можуть стосуватися генів, які контролюють ферменти репарації ДНК, що призводить до підвищення чутливості до опромінення і інших мутагенних впливів, що є ланкою в патогенезі злоякісного росту, передчасного старіння, хвороб сполучної тканини. Описано понад 200 ферментопатій.

Хромосомні мутації торкаються більшого обсягу спадкового матеріалу. Делеції, інверсії, транслокації різко змінюють стан хромосоми, “передозування” спадкового матеріалу є не менш небезпечним, ніж його втрата.

Якщо мутація не летальна, то важливо встановити, чи зберігається здатність носія відтворювати потомство. Якщо так, то дефект успадковується. Домінантні гени більше контролюються відбором (шкідливі видаляються). Рецесивні патологічні гени проявляються лише в гомозиготному стані. В гетерозиготному стані в популяції

нагромаджується велика кількість патологічних генів, це так зване *гетерозиготне носійство*, яке не мінає практично жодну людину.

Пенерантність – вірогідність фенотипового прояву гена, яка виражається в відсотках хворих по відношенню до кількості носіїв.

Експресивність – ступінь клінічного прояву гена.

Пенерантність і експресивність залежать від ендогенних і екзогенних факторів. Наприклад, якщо прояв гемофілії зумовлений тільки порушеннями в геномі, то виникнення цукрового діабету залежить від взаємодії генетичних факторів і зовнішнього середовища. В останньому випадку говорять про спадкову схильність.

Прояв спадкових хвороб іноді визначається віком хворого. Гемофілія, іхтіоз, спадкова глухонімота виявляється вже під час народження, хорея Гентінгтона – у 30-35 років, подагра – у похилому віці.

СПАДКОВІ ХВОРОБИ залежно від розмірів ушкодження спадкового апарату статевих клітин поділяються на молекулярно-генні й хромосомні хвороби. За типом успадкування поділяються на моногенні і полігенні. Серед перших виділяють домінантні, рецесивні та зчеплені із статтю.

Оскільки **генна мутація** зачіпляє невелику ділянку спадкового апарату, то звичайно вона супроводжується невеликими порушеннями, при чому репродуктивна функція носія зберігається, а сама мутація передається в поколіннях, тобто хвороба є спадковою в повному розумінні цього слова.

Якщо говорити про роль спадковості в патогенезі таких хвороб як гіпертонічна, виразкова шлунка і дванадцятипалої кишки, бронхіальна астма, цукровий діабет, атеросклероз, то треба мати на увазі що вони успадковуються *полігенно*, причому адитивна (додаткова) дія генів не залежить від того алельні вони чи ні, зчеплені вони чи ні, домінантні чи рецесивні. При таких захворюваннях показники гомеостазу визначаються як генетичними факторами, так і факторами середовища, причому існує поріг, за межами якого гомеостаз легко порушується.

Наведемо приклади найвідоміших спадкових хвороб, пов'язаних із генними (точковими) мутаціями:

1. За *домінантним типом* передаються хвороби, які не перешкоджають розмноженню, не скорочують тривалості життя, і тому мало підлягають відбору:

синдактилія - зрощення пальців рук;

полідактилія - збільшення кількості пальців до 6 чи навіть до 7;

брахідактилія - недорозвиток середніх фаланг пальців рук і ніг, пальці виглядають вкороченими;

ахондроплазія - характеризується карликовим зростом з непропорційною будовою хворого з помітним вкороченням кінцівок внаслідок порушення епіфізарних хрящів довгих трубчатих кісток;

прогресуюча хорея Гентінгтона – характеризується дрижанням рук, гіперкінезами з тяжкими порушеннями розумової діяльності. Якщо один з батьків був хворий, то ймовірність захворіти у дітей 50:50. Пов'язана з триплетом ГАГ на довгому плечі хромосоми 4, який постійно повторюється.

Якщо повторів 35 і менше, то носію такого каріотипу нічого не загрожує (звичайно, з боку цієї генетичної детермінанти). Якщо повторів 39 чи більше, то в середині життя чи ближче до старості людина починає деградувати, поступово втрачає контроль над собою, передчасно помирає. Якщо в гені 39 повторів ГАГ, то на 90% можна стверджувати, що хвороба в повному обсязі розв'ється в 75 років, а перші симптоми з'являться в 66. Якщо повторів 40 – до 59 років людина перетворюється на рослину, якщо 41 – то до 54 років, 42 – до 37. Більше 50 повторів зводять людину з розуму до 27 років. Причому без виключень!!! Зрозуміло, чому героїня одного популярного медичного суперсеріалу (House M.D., Тринадцята) після того, як дізналась про своє захворювання на хорею Гентінгтона, покинула роботу з метою присвятити час, якій їй залишився в свідомому житті, самій собі. Вже вона точно знала, що діагноз точніший за гороскопи, карти таро і навіть провидицю Вангу, і, найголовніше, невиліковний. Що це – помилка природи чи чийсь злий замисел?!!

синдром Марфана, чи арахнодактилія (павучі пальці) – генна мутація спричиняє порушення розвитку сполучної тканини і одночасно викликає патологію будови кристалика ока і пороки серцево-судинної системи. При синдромі Марфана можна дожити до 70-80 років чи стати навіть американським президентом (існує думка, що цей синдром був у А. Лінкольна);

Як домінантна ознака передаються також *множинний нейрофіброматоз* (хвороба Реклінгаузена), *вроджена атрофія слухового нерва*, *мозочкова атаксія* і багато інших захворювань.

2. За *рецесивним типом* успадковуються:

мікроцефалія – значне зменшення черепу і головного мозку за рахунок недорозвитку великих півкуль;

Іхтіоз – захворювання, при якому поверхня шкіри вкрита великими кривавими тріщинами і пластинками з рогової речовини, такі діти народжуються мертвими чи живуть максимум декілька тижнів;

Серпоподібноклітинна анемія – характеризується появою в еритроцитах нетипового гемоглобіну, в якому замінена всього одна амінокислота, відповідно знижується здатність крові до оксигенації, змінюється форма гемоглобіну, гетерозиготи тяжко переносять гіпобаричні зовнішні умови (перебування в гірській місцевості, наприклад), гомозиготи гинуть до народження. Хвороба характерна для корінних мешканців Африканського континенту;

Фенілкетонурія – ферментопатія, причиною якої є дефіцит в печінці ферменту фенілаланінгідроксилази, яка каталізує перетворення фенілаланіну в тирозин. Концентрація фенілаланіну в крові досягає 0,2-0,6 г/л (проти 0,015 г/л в нормі), продукти його метаболізму (фенілпіруват) спричиняють токсичне ураження нервових клітин кори головного мозку і заміщення їх мікрогліальними елементами, і, як наслідок, розвивається фенілпіровиноградна олігофренія. Починаючи з 6-місячного віку, у дитини спостерігається затримки розумового розвитку, обезбарвлення шкіри і

волосся внаслідок недостатнього вмісту меланіну, підвищення тону м'язів і основного обміну, епілепсія, мікроцефалія тощо.

Алкаптонурия – порушення обміну гомогентизинової кислоти (продукт метаболізму тирозину) – ферментопатія, пов'язана із хромосомою 3, спричинена дефіцитом ферменту оксидази гомогентизинової кислоти, яка з'являється в крові і виводиться з організму із сечею, замість того, щоб розщепитися до фумарату і ацетооцтової кислоти. У хворих спостерігається потемніння сечі, вушної сіри, пігментація сполучної тканини (охроноз) – відкладання пігменту в суглобових хрящах, в хрящах носа, вушних раковинах, в ендокарді, великих кровоносних судинах, нирках, легенях, в епідермісі. Алкаптонурия часто супроводжується сечокам'яною хворобою.

Альбінізм – ферментопатія, спричинена дефіцитом тирозинази в меланоцитах – клітинах, які синтезують пігмент меланін. Як наслідок – шкіра молочно-білого кольору з білим оволосінням, світлобоязнь, просвічування радужки, зниження гостроти зору, еритеми при сонячному опроміненні навіть слабкої інтенсивності. Альбінізм може супроводжуватися глухотою, німотою, полідактилією і олігофренією.

Мастоцитоз – спадкове захворювання, яке супроводжується посиленою проліферацією тучних клітин. Причиною захворювання є гіперактивність ферменту гістидиндекарбоксилази – каталізатора синтезу гістаміна. Гістамін, крім мастоцитів, відкладається в печінці, селезінці і інших органах. Хвороба характеризується ураженнями шкіри, порушеннями серцевої діяльності і функцій ШКТ.

СПАДКОВІ ХВОРОБИ зумовлені хромосомними мутаціями. Якщо клітина не гине одразу і бере участь в заплідненні, плід може загинути на різних етапах свого розвитку. Якщо, однак, хромосомний дисбаланс сумісний з поспатальним існуванням, то в такої дитини соматичний і психічний розвиток порушений, і навіть якщо репродуктивна функція зберігається (3-5%), потомство часто може успадковувати ту саму аномалію. Описано близько 300 хромосомних аномалій. Нижче приведені найвивченіші з них.

Збільшення кількості наборів хромосом в одній клітині називається поліплоїдією (грец. polyploos – багатократний і eidos – вид). Коли в клітинах людини нараховують по 69 хромосом, кажуть про триплоїдію (23 хромосоми – гаплоїдний набір), якщо 92 – про тетраплоїдію (23×4). Триплоїдія – одна із найбільш частих спонтанних аномалій набору хромосом в ембріогенезі людини (приблизно п'ята частина порушень хромосом у зародка). Більшість триплоїдних зародків гине на початку другого місяця внутрішньоутробного розвитку, лише біля 1% доживають до 6-7 місяця ембріогенезу. Вкрай рідкий випадок – народження живого триплоїдного плода людини, але через кілька годин такі новонароджені гинуть. Розвиток тетраплоїдів людини супроводжується пороками формування багатьох органів, і дуже рідко такі зародки вступають в плідний період, зазвичай вони гинуть впродовж перших двох місяців

ембріогенезу. На щастя, народження дитини з такими аномаліями повторно в одній родині не описано, тобто ризик повторення поліплоїдій у дітей від тих самих батьків близький до нуля.

Отже, кратні зміни кількості хромосом з життям несумісні. Але можливі і інші порушення кількості хромосом, які не обов'язково викликають загибель зародка і швидку смерть новонароджених. Ці порушення можуть викликати множинні порушення розвитку, потворність, але мало впливати на життєздатність. Трохи нової термінології: якщо присутня одна додаткова хромосома, мова йде про трисомію по певній парі хромосом (маємо мов би три гомологічні хромосоми); якщо в парі гомологічних хромосом одна відсутня, таке явище називається моносомією. Відсутність пари гомологічних хромосом у людини не описано, хоча таке явище називається нулісомією.

Моносомія по будь-якій з 1-ї по 22-гу пару соматичних хромосом обов'язково призводить до загибелі зародка ще у внутрішньоутробному періоді. З життям сумісна тільки моносомія по 23-й (статевій) парі хромосом, причому хромосома, яка залишилася, повинна бути тільки жіноча (X).

Трисомія є найбільш типовою хромосомною аномалією у людини, і виникати вона може в будь-якій із 23 пар хромосом. Іноді трисомія може привести до смерті ембріона, іноді на світ народжується немовля з пороками в будові тіла. Опишемо найпоширеніші з них.

Хвороба Дауна характеризується трисомією за 21-ю парою хромосом (загальна кількість хромосом 47). Одна із специфічних ознак цього захворювання – специфічний монглоїдний розріз очей, тому англійський лікар Л. Даун, який в 1866 році вперше виділив і описав цю патологію, дав їй назву монглоїзм, чи монглоїдний ідіотизм. В більшості випадків діагностика синдрому Дауна можлива вже у новонароджених. Якщо у немовляти косі очні щілини з особливою складкою, вушні раковини неправильної форми, зайві складки на потилиці, плаский профіль обличчя, порушення дерматогліфіки, підвищена гнучкість в суглобах, знижений м'язовий тонус, то лікар на основі сукупності змін практично з повною впевненістю визначає наявність синдрому Дауна. Для абсолютної впевненості вивчається хромосомний набір такої дитини. Причиною трисомії по 21-й парі хромосом є неправильне розходження хромосом при закінченні мейотичного поділу в оогенезі, набагато рідше при сперматогенезі. Встановлено, що за виникнення зовнішніх проявів хвороби Дауна відповідає лише невелика ділянка хромосом 21-ї пари, і яким би шляхом не з'явилася така додаткова ділянка (наприклад в 2-3% випадків він може з'явитися в результаті подвоєння тільки відповідного локусу однієї з хромосом 21-ї пари чи в результаті міжхромосомної транслокації цієї ділянки на хромосому 15-ї пари, можливі мозаїчні особини, загальна кількість хромосом при цьому не зміниться), у дитини

розвивається типова для монглоїдизму клінічна картина: низький зріст, короткопалі руки і ноги, монглоїдний розріз очей, аномалії внутрішніх органів (особливо серця), знижений тонус м'язів і слабкість сухожилків, язик потовщений, тому рот постійно відкритий, значна розумова відсталість. Одна з характерних діагностичних ознак синдрому – наявність глибокої поперечної складки на долоні і всього одна (в нормі – дві) згинальна складка на мізинці. З лекторського досвіду підмічено, що після цієї фрази студенти починають роздивлятися свої долоні, долоні сусідів і лектора. Частота народження дітей з синдромом Дауна тісно пов'язана і з віком батьків: чим вони старші, тим ризик вище, особливо це стосується матерів:

Вік матері, в роках	Ступень ризику на захворювання на синдром Дауна
до 19	1:1640
20-24	1:1986
25-29	1:1319
30-34	1:603
35-39	1:217
40-44	1:84
45 +	1:31
без врахування віку	1:774

У чоловіків з хворобою Дауна завжди виявляються різноманітні відхилення від правильного формування статевих клітин, такі чоловіки стерильні і нащадків залишити не можуть. Жінки з хворобою Дауна іноді мають дітей. Ознака домінуюча, тому 50% дітей таких жінок може народитися нормальними.

Синдром Едвардса – захворювання ще більш тяжке, чим монглоїзм, але зустрічається значно рідше (1:6500). Спричинений трисомією за 18-ю парою хромосом (не виключені транслокація і мозаїцизм). Клінічна картина: вузький лоб і широка виступаюча потилиця, в ряду випадків – гідроцефалія, неправильної форми вушні раковини, значний недорозвиток нижньої щелепи, вроджена патологія внутрішніх органів, специфічна дерматогліфіка. Народжуються з таким синдромом частіше дівчатка. Причина смерті немовлят – серцева недостатність і інфекційні хвороби, як і при монглоїзмі. Тривалість життя від двох (хлопчики) до дев'яти (дівчатка) місяців. За умов мозаїчної хвороби Едвардса тривалість життя дещо збільшується, але у таких дітей виявляється тяжка ідіотія.

Синдром Патау (Бартолинуса-Патау) пов'язаний із трисомією 13-ї пари хромосом людини. Частота: 1:8000-9000. Клінічна картина: аномалії серця, нирок, особливості дерматогліфіки, мікроцефалія, полідактилія, низько розташовані неправильної форми вуха, завжди – незарощення верхньої губи. Тривалість життя – до чотирьох місяців. В етіології синдрому Патау важливий вік матері, в принципі як і для практично всіх хромосомно-геномних патологій.

В 1963 році було описано генетичне захворювання, яке дістало назву «синдром котячого крику». Діти до певного віку видають звуки, які нагадують котяче м'явкання, що пов'язано з аномаліями розвитку гортані. У таких дітей відсутній в наслідок делеції значний локус в однієї з 5-ї пари хромосом. Крим специфічного крику спостерігається зниження ваги немовляти, затримка в рості і розвитку, зниження м'язового тону, мікроцефалія і значні розумові відхилення. Доживають такі хворі до 10-20 і навіть 30 років. Правда сідати такі діти починають тільки в два роки, ходити-бігати в 4-5 роки. Мова у них практично повністю пригнічена, декілька простих слів – максимум, чому вони можуть навчитися. Причини смерті – серцева недостатність і інфекції.

У людини понад 60 патологічних спадкових ознак пов'язані з X-хромосою. Більшість із них рецесивні, що ставить жінок у більш сприятливе становище, оскільки наявність патогенної X-хромосоми компенсується наявністю іншої нормальної X-хромосоми. До зчеплених з статевою хромосою хвороб належать куряча сліпота, яка характеризується відсутністю сутінкового зору, пігментний ретиніт, атрофія зорових нервів, юнацька глаукома та інші. Ген гіпофосфатемічного рахіту, котрий не підлягає лікуванню ергокальціферолом, зчеплений з X-хромосою і є домінантним, тобто в однаковій мірі хвороба виявляється як у чоловіків, так і у жінок.

Так успадковується гемофілія А і гемофілія В. Гемофілія А (класична форма захворювання) залежить від кількості в крові антигемофільного глобуліну (фактор VIII), а гемофілія В зумовлена дефіцитом фактора Кристмаса (IX фактор). Захворювання практично зустрічається тільки у чоловіків з частотою приблизно 1:10000. За умов шлюбу здорової, але гетерозиготної за гемофілією жінки із здоровим чоловіком половина їх синів будуть хворі на гемофілію. Дочки не хворіють, але половина з них є кондукторами (носіями) хвороби. Гемофіліки-чоловіки і здорові жінки мають здорових синів, але всі їх дочки є кондукторами патології. Гемофілія у дівчат зустрічається вкрай рідко, оскільки шлюби чоловіка-гемофіліка і жінки-кондуктора майже неможливі і дівчата в таких шлюбах часто гинуть.

Дальтонізм (повний, чи ахроматія) успадковується таким же чином, асоційовано із X-хромосою.

Підкреслюючи вкрай альтруїстичну природу чоловіків, зазначимо, що для Y-хромосоми поки ще не описано патологічних мутацій, що ні в якому разі не виправдовує і не зменшує ролі мужчин в процесах постнатальної руйнації себе, оточуючих, невірних, вірних, націй, народів, держав, екологічних систем, біосфери тощо.

Синдром Клайнфельтера зумовлений збільшенням кількості X-хромосом (каріотипи XXУ, XXXУ, XXXXУ), спостерігається у чоловіків. Клінічна картина: високий зріст, астенична будова тіла, довгі ноги, знижений сперматогенез, розумова відсталість, у соматичних клітинах виявляється статевий хроматин (тільця Барра), кількість котрого дорівнює

числу X-хромосом мінус 1. Частота: 1:500. Розумовий розвиток при каріотипі 47, XXУ практично нормальний, але такі хворі, як правило, мало здатні, чи зовсім не здатні до творчої праці. Наявність трьох X-хромосом (48, XXXУ) зумовлює вже значну розумову відсталість, а чотири X-хромосоми приводять вже до глибокої імбецильності і навіть до ідіотії. Звичайно, будь-який препуртатний жінконенависник вивів би з цього факту не то що теорему, а й аксіому, але ми не підтримуємо ділетанських помилок юності, і вже точно знаємо, що жінка – вершина творіння! Багато хворих із каріотипом 47, XXУ доживають до старечого віку, але їхня психіка має ряд особливостей: хворі відрізняються манірністю, балакучістю, перебільшують свої принади і драматизують переживання. Звичайно, такі риси менш за все притаманні класичному чоловічому характеру... Другий варіант синдрому Клайнфельтера пов'язаний із полісомією за Y-хромосоною при єдиній X (тобто 47, XYУ; 48, XYУУ). Прояв такої хвороби більш м'який ніж при каріотипі 47, XXУ, але відмічаються деякі характерні риси: на фоні нормальної розумової активності суто анатомічно відмічають зріст вище середнього та євнухоподібну будову тіла. Але є одна особливість, на яку часто звертають увагу психіатри: синдром 47, XYУ пов'язаний із значним відхиленням в характері в сторону імпульсивної насильницької діяльності, про що свідчить більш високий відсоток осіб з цим синдромом в виправних закладах, ніж в середньому серед всього населення.

Синдром Тернера (Шершевського – Тернера) – розвивається коли в жіночому організмі замість двох статевих хромосом є тільки одна (каріотип 45, X0). Частота: 1:30000. Клінічна картина: низький ріст, широка щитоподібна грудна клітка, недостатній фізичний і статевий розвиток, внутрішні статеві органи недорозвинені (статевий інфантилізм), специфічна шкірна складка на шиї, деформація ліктьових суглобів, у клітинах слизової оболонки рота нема статевого хроматину, що допомагає встановити діагноз. У хворих нема особливих інтелектуальних відхилень, практично всі вони закінчують загальноосвітню школу достатньо успішно. Випадки заміжжя у хворих на синдром Шершевського-Тернера не такі вже й рідкі, але все ж таки бездітні. Найцікавіше, що для хворих характерний ейфорічний, тобто підвищено-радісний (без серйозних для того причин), фон настрою. Навіть хворобу свою вони усвідомлюють недостатньо і відносно свого дефекту особливо не переживають. Природа намагається виправляти свої помилки!

Трисомія за X-хромосоною (каріотип XXX). У клітинах два тільця Барра. У хворих жінок спостерігається недорозвиненість яєчників, однак менструальний цикл не завжди порушений; інколи жінки мають дітей. Частота: 1:1000.

Носії хромосомного набору *tinu YO* гинуть на ранніх стадіях внутрішньоутробного розвитку, що дає змогу дійти висновку, що дефіцит аутомом небезпечніший, ніж їх надлишок. Понад 40% спонтанних абортів і близько 6% мертвонародженості зумовлені хромосомними аномаліями.

Спадкова схильність до хвороб детермінована генетичними і екзогенними факторами деяких захворювань. Основою спадкової схильності є *полігенне* успадкування. Змінюючи зовнішні умови, можна значно змінити прояви і перебіг таких хвороб, як цукровий діабет, атеросклероз, гіпертонічна хвороба. Один і той самий зовнішній фактор може зумовити різні хвороби залежно від спадкової схильності. Наприклад, психічне перенапруження і негативні емоції в одних людей сприяють розвитку гіпертонічної хвороби, у других – нервових і психічних захворювань, у третіх – цукрового діабету. Залежно від генотипу перенапруження очей в одних випадках спричинює далекозорість, в інших – косоокість. Основу спадкової схильності часто становить *гетерозиготне носійство*. Навантаженням на певну ланку метаболізму можна викликати хворобу у начебто здорової гетерозиготної людини. Наприклад, цукровий діабет юнаків зумовлений рецесивним патологічним геном у гомозиготному стані. Гетерозиготи здорові. Однак при навантаженні на панкреатичні острівці цей ген може проявитися розвитком цукрового діабету в похилому віці.

ПАТОГЕНЕЗ СПАДКОВИХ ХВОРОБ

В 1902 році Арчибальд Гаррод – на той час світило англійської медичної науки – емпірично дав відповідь на глобальне питання: що таке ген. Ремарка: тоді про хромосоми вчені мали досить примарне уявлення, а щодо ДНК – тільки те, що вона знаходиться в ексудаті пораних тканин (гної). Працюючи в шпиталі Святого Варфоломея в Лондоні, Гаррод стикнувся з декількома пацієнтами, котрі страждали рідким, але несмертельним захворюванням – алкаптонурією (див. вище). Для хворих було характерним червоне чи червильно-чорне забарвлення сечі і вушної сірки. Гаррод, спостерігаючи за родиною хворих, відмітив, що у людей, які страждають на алкаптонурію, народжуються здорові діти, але хвороба може проявитися в наступному поколінні. Ознайомившись з ідеями Грегора Менделя (хоча на той час вони були вже тричі перевірені), Гаррод зробив висновок, що хвороба успадковується від обох батьків і проявляється за умов недостатності в організмі якоїсь речовини (в даному випадку оксидази гомогентизинової кислоти). Цитата від Арчибальда Гаррода: «ген – це пропис виготовлення однієї хімічної сполуки». Геніально настільки, що і на даний момент є актуальним, з уточненням: «один ген – один поліпептид». Тобто запис і ферментів, і структурних білків, втрата котрих може призвести до патологічних наслідків. З цих позицій на сьогодні пояснюється патогенез багатьох спадкових обмінних хвороб, фенілкетонурії, наприклад. Дія гену фенілкетонурії... Невелике, але важливе, пояснення: нема гену фенілкетонурії, як і нема гену будь-якої іншої хвороби. Спадкова хвороба – це проблема в певних генах. Недостатність гену фенілаланінгидроксилази призводить до дефіциту в організмі цього ферменту, і, як наслідок, накопичення фенілпірвіноградної кислоти, отруєння організму кетонними тілами, порушення розумової діяльності.

Ген може діяти не на одну, а на багато ознак, що визначається як плейотропізм. Серпоподібноклітинна анемія – це і нездатність гемоглобіну еритроцитів зв'язувати кисень, і нетипова форма червоних клітин крові, та і смерть в кінцевому рахунку при гомозиготності за дефектним геном. Хвороба Марфана – це і арахнодактилія, і вроджені пороки серця і кришталика. Крім того є неалельні взаємовідносини генів (комплементарність, епістаз, новоутворення тощо), коли ознака визначається станом кількох генів, які лежать в різних парах хромосом. Розвиток будь-якої морфо-функціональної системи залежить від великої кількості біохімічних реакцій і зміна в одній з них може змінити весь перебіг морфогенезу.

Що стосується геномно-хромосомних патологій, треба брати до уваги, що при зміні кількості хромосом чи при хромосомних абераціях генний склад генотипу якісно не змінюється. При хромосомних захворюваннях змінюється розташування гена на молекулі ДНК та «доза» окремих генів (як ми побачили з прикладів, що як недо-, так і передозування генної інформації в каріотипі є вкрай небезпечними). Тобто порушується збалансована взаємодія генів в складі генотипу. При цьому, навіть якщо хромосомні порушення сумісні з життям, виникають суттєві порушення онтогенетичного розвитку організму і патологічні зрушення і різноманітних функціональних системах і морфологічних структурах.

ПАТОЛОГІЧНА ФІЗІОЛОГІЯ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ.

Внутрішньоутробний період життя - це насамперед період реалізації генетичної програми розвитку. Ушкоджувальна дія патологічних факторів може виявитись на будь-якому етапі раннього онтогенезу, а саме в так звані критичні періоди.

Критичний період – це такий проміжок в розвитку організму, коли після чергової стадії визначаються подальші шляхи становлення всього зародка або окремих його зачатків, вступ їх в новий етап онтогенезу. Розрізняють два основних критичних періода: 1) період переходу зародка від стадії дроблення до диференціації на три зародкових листки, який закінчується імплантацією (1 тиждень); 2) період закладання органів, в тому числі і плаценти, - період плацентації і великого органогенезу.

В перші два місяці внутрішньоутробного життя, тобто в ембріональний період, відбувається в основному формування частин зародка, тобто утворюються закладки основних органів ембріона:

Морфогенетичний процес	Дні після запліднення
імплантація	6-7
поява нервової пластинки	18-20
перша зяброва дуга	20
перше биття серця	22
поява щитовидної залози	27
брунька верхньої кінцівки	27-28

поява зачатка легені	28
довжина зародка від маківки до крижі 5 мм	29-30
брунька нижніх кінцівок	29-30
поява пальцевих промінів верхньої кінцівки	35
довжина зародка від маківки до крижі 10 мм	37
гістологічне диференціювання сім'яника	43
розділення пальців	43-47
утворення перетинок в серці	46-47
повне закриття піднебіння	56-58

Останні місяці вагітності характеризуються не стільки органогенезом (всі органи у плода вже представлені), скільки посиленням ростом плоду і тканинним диференціюванням (гістогенезом), тобто надбанням відносно однорідними клітинами особливостей будови і спеціальних функцій. Звичайно, неможна різко розмежовувати періоди органогенезу і гістогенезу. Просто спочатку, в перші місяці внутрішньоутробного розвитку, відбувається утворення органів і деяка, нерівномірна в різних органах, тканинна диференціація. В останні місяці форма органів вже як би «домальовується», зате активно відбуваються процеси надбання відмінностей між клітинами, що складають організм людини.

Класифікація вроджених аномалій людського організму достатньо складна:

А. Вроджені пороки розвитку:

центральної нервової системи і органів чуття,

обличчя і шиї,

серцево-судинної системи,

дихальної системи,

органів травлення,

опорно-рухового апарату,

видільної системи,

статевих органів, ендокринних залоз,

шкіри і її похідних,

інші пороки.

Б. Множинні вроджені пороки:

хромосомні хвороби;

комплекси пороків, які викликані генними порушеннями;

комплекси пороків, які виникли в ембріональному періоді,

некласифіковані комплекси множинних пороків.

Підгрупа А виділена на основі анатоμο-фізіологічного принципу класифікації, тобто пороки будови класифікуються в залежності від розділу тіла людини на системи органів. Підгрупа Б виділена за етіологічним принципом, тобто в залежності від причин і умов виникнення аномалій.

Також порушення внутрішньоутробного розвитку класифікують за часовою ознакою. До запліднення, тобто під час гаметогенезу, можуть

виникнути різні порушення – *гаметопатії*, які впливають потім на формування утвореного організму. В подальшому можуть розвинути:

1. *Бластопатія* – формується у перші 15 днів розвитку зародка, коли він після запліднення через маткову трубу проникає в матку, перебуває в ній близько 3 днів і на початку другого тижня імплантується; в цей час відбувається дроблення зародка, формування трофобласту та диференціація на три зародкових листки. Порушення в цій стадії відбуваються, по-перше, внаслідок патогенного впливу факторів середовища, який перешкоджає розходженню хромосом у клітинах. Це проявляється в порушенні формування осей і загального плану будови зародка. Зародок відповідає на ушкодження утворенням додаткового цілого організму або його частини у формі вільних або зрослих близнят, циклопією тощо. Другим патологічним фактором в цей період є затримка періоду імплантації.
2. *Ембріопатія* - об'єднує порушення, що виникають після диференціації ембріобласту до кінця закладання органів (16 доба – 12 тиждень). Характерні порушення плацентазії, становлення системи мати-плід. Призводять до загибелі або різкої затримки загального розвитку ембріона і зниження його життєздатності. Порушення органогенезу виявляється пороками розвитку окремих органів (головного мозку, очей, серця тощо).
3. *Фетопатія* – порушення розвитку плода – охоплює патологію раннього фетогенезу (12 тиждень – 7 місяць), і порушення пізнього фетогенезу, коли відбуваються становлення функцій плода і одночасно старіння плаценти (7 місяць – пологи). В цей період патогенні фактори викликають порушення тих органів і систем, які ще продовжують своє формування, - ЦНС, ендокринної, статевої, серцево-судинної та інш. Окрему групу становлять порушення, зумовлені персистенцією (сповільненням зворотного розвитку) ембріональних структур або збереженням початкового розміщення деяких органів (криптрохізм). *Неспецифічні фетопатії* розвиваються внаслідок порушень загального кровотоку в плаценті, що призводить до універсального синдрому вторинної недостатності плаценти. *Специфічна фетопатія* – зміна функції органу плода внаслідок недостатності або хвороби гомологічного органу у матері.

Причини порушень внутрішньоутробного розвитку поділяють на три основні групи:

1. *Неповноцінність статевих клітин (гаметопатія)* внаслідок спадкових дефектів, впливу патогенних факторів, порушень в організмі матері.
2. *Патогенні фактори зовнішнього середовища* – нестача кисню, випромінювання, нераціональне харчування, хімічні, термічні, біологічні (віруси краснухи, грипу, кору, токсоплазми) агенти, психоемоційні впливи, нікотин, алкоголь, пестициди, деякі лікарські засоби, порушення адаптації матері до вагітності.

3. *Хвороби матері* – недостатність яєчників, ушкодження ендометрію (призводить до розриву рефлекторних зв'язків між маткою і яєчниками), гіпертонічна хвороба, анемія, пізній токсикоз, імунна агресія матері відносно плода.

З метою вирішення генетичних задач відносно людини застосовують наступні методи:

1. *Генеалогічний* – метод родословних, тобто простеження хвороби (чи ознаки) в родині чи в роду з зазначенням типу родинних зв'язків між членами родословної. Даний метод є найбільш універсальним у вивченні генетики людини. Він використовується для встановлення спадкового характеру ознаки, визначення типу спадкування і пенетрантності гена, при аналізі зчеплення генів і картуванні хромосом, при вивченні інтенсивності мутаційного процесу, при розшифруванні механізмів взаємодії генів, при медико-генетичних консультаціях. Метод включає два етапи: складання родословних і генеалогічний аналіз.

Складання родословної починається з пробанда (особа, що перша потрапила в поле зору дослідника). Найчастіше це хворий чи носій досліджуваної ознаки. Дітей однієї батьківської пари називаються сібсами (браття-сестри). Родинної у вузькому значенні називають сімейну пару та їх дітей. Генеалогічний аналіз дозволяє встановити генетичні закономірності: спадковий характер ознаки та тип успадкування.

Вади і помилки при використанні генеалогічного методу можуть бути зумовлені неправильної діагностикою хвороби (ознаки) і можливістю неправильного визначення батьківства за рахунок позашлюбних зв'язків (від 1-3 до 10%).

2. *Близнюковий метод* – дослідження генетичних закономірностей на близнюках. При дослідженні проводять співставлення монозиготних близнюків з дизиготними, партнерів монозиготних пар між собою, даних аналізу близнюкової вибірки із загальною популяцією.

Монозиготними близнюками (однойцеві) називають індивідів, що виростили із однієї зиготи, що на ранніх стадіях ділення роз'єдналась на дві частини, тому вони мають ідентичні генотипи. Дизиготні близнюки (двойцеві) виникають за рахунок запліднення двох яйцеклітин, що розвиваються під час однієї вагітності. Вони мають в середньому 50% ідентичних генів, але відрізняються від звичайних сибсів значно більшою схожістю факторів середовища.

Загальна частота народження близнюків приблизно 1%, з яких $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ припадає на народження монозиготних близнюків. Близнюковий метод застосовують для:

- оцінки співвідносної ролі спадковості і середовища для розвитку ознаки;
- встановлення спадкового характеру ознаки і визначення пенетрантності гена;

- оцінка дії деяких зовнішніх факторів: лікувальних препаратів, методів виховання, навчання.

Цей метод складається з 3 етапів: 1) співставлення близнюкової вибірки; 2) встановлення зиготності; 3) співставлення пар груп близнюків за досліджуваними ознаками. Діагностика основана на аналізі найбільш досліджених моногенних поліморфних ознак (еритро- та лейкоцитарні антигени, групи білків сироватки крові і т.д.).

3. *Популяційно-статистичний метод* оснований на використанні спадкових однак у великих групах населення з однієї чи декількох популяцій, в одному чи декількох поколіннях. Досліджують вибірки з конкретних популяцій, в одному чи кількох поколіннях. Вивчення вибірок з конкретних популяцій з застосуванням статистичної обробки отриманого матеріалу. Цей метод застосовують для вивчення:

- частоти генів в популяції, враховуючи частоту спадкових хвороб;
- мутаційного процесу;
- ролі спадковості і середовища виникнення хвороб, особливо хвороб із спадковою схильністю;
- ролі спадковості і середовища у формуванні фенотипічного поліморфізму за нормальними ознаками;
- значення генетичних факторів у антропогенезі, зокрема у расоутворенні.

4. *Цитогенетичний метод* оснований на мікроскопічному дослідженні хромосом. Його використовують для:

- діагностики хромосомних захворювань;
- створення хромосомних карт;
- вивчення мутаційного процесу;
- вирішення деяких еволюційних проблем в генетиці людини;
- вивчення нормального хромосомного поліморфізму в популяції людини.

Саме із цим методом пов'язано відкриття усіх форм хромосомних хвороб. За його допомоги вивчається частота хромосомних і геномних мутацій в зародкових клітинах і частота хромосомних аберацій в соматичних клітинах. Для прямого хромосомного аналізу можна використовувати клітини кісткового мозку і гонад, отримані шляхом біопсії, що обмежує цитогенетичні дослідження без культивування. Тому основні цитогенетичні роботи виконані на культурах клітин людини, особливо на лімфоцитах периферичної крові. Крім лейкоцитів можна культивувати клітини амніотичної рідини та епідермісу, простежуючи велику кількість метафаз.

5. *Методи генетики соматичних клітин.* Оскільки соматичні клітини вміщують увесь об'єм генетичної інформації, на них можливо вивчати генетичні закономірності цілісного організму. Соматичні клітини людини характеризуються 5 основними властивостями, що дозволяють їх використовувати в генетичних дослідженнях:

- швидке розмноження їх на поживних середовищах, що дозволяє отримувати необхідну їх кількість для аналізу,
- вони піддаються клонуванню – можливо отримувати генетично ідентичних нащадків,
- різні клітини можуть зливатись, утворюючи гібридні клони,
- легко піддаються селекції на спеціальних поживних середовищах,
- добре і довго зберігаються при глибокій заморозці.

Культуру соматичних клітин людини використовують для генетичних досліджень із матеріалу біопсій чи аутопсій (шкіра, пухлини, периферична кров, кістковий мозок, тканина ембріонів, клітини навколоплідної рідини). У генетиці людини використовують 4 методи з генетики соматичних клітин: звичайне культивування, клонування, гібридизація та селекція.

На даний момент обґрунтовано 4 підходи у боротьбі із спадковими хворобами:

- Масове «просіювання» новонароджених на спадкові дефекти обміну речовин.
- Пренатальна діагностика.
- Медико-генетична консультація.
- Контроль за мутагенною загрозою факторів навколишнього середовища.

1. Масове «просіювання» новонароджених на спадкові дефекти обміну речовин на рівні з іншими методами є основою профілактики спадкових хвороб в популяціях. «Просіювання» (скринінг) означає ймовірне виявлення недіагностованої раніше хвороби за допомогою тестів, обстежень чи інших процедур, що дають швидку відповідь.

Сучасні програми масового просіювання передбачають виявлення фенілкетанурії, гіпотиреозу, вродженої гіпоплазії наднирників, галактоземію, муковісцедоз, гомоцистинурію, лейциноз, гістидинемію, аміноацидепатії, нестачу α 1-антитрипсину. Для таких досліджень використовують кров і сировотку крові. Скринінг в залежності від досліджуваного дефекту проводять серед різного контингенту з урахуванням віку, національної та расової приналежності. Просіюванні на аміноацидопатії та гіпотиреоз необхідно проводити в перші дні життя, щоб терапія була ефективною; хвороби на гемоглобінопатії і хвороби Тея-Сакса – у вступаючих до шлюбу.

2. Пренатальна діагностика здійснюється за допомогою різних методів дослідження в I і II триместрах. Показання для проведення пренатальної діагностики:

- похилий вік батьків,
- наявність гетерозиготної хромосомної аномалії,
- попереднє народження дитини з хворобою Дауна, вродженими пороками розвитку чи розумовою відсталістю,
- X-зчеплена патологія,

- спадкові дефекти метаболізму,
- тератогенні впливи.

Пренатальна діагностика представляє собою комплексне дослідження, яке ґрунтується на використанні лабораторних та інструментальних методів:

- 1) ультразвукове дослідження (вроджені пороки розвитку);
- 2) фетоскопія використовується для забору зразків крові шкіри чи інших органів плода (токсоплазмоз, вірусна краснуха, гемофілія, талассемія, ускладнення пов'язані з самодовільним перериванням вагітності);
- 3) фетоамніографія використовується для діагностики вроджених пороків розвитку кісткової системи, спинномозкових і пупкових гриж, аномалії шлунково-кишкового тракту. Після появи УЗД не використовується, оскільки контрастні речовини викликають ускладнення як у вагітної, так і у плода.
- 4) діагностичний амніоцентез – це акушерсько-хірургічна процедура, що проводиться в строки 14-20 тижнів вагітності і дозволяє отримати амніотичну рідину для лабораторних досліджень. Амніотичні клітини використовують для культивування і цитогенетичних досліджень, діагностики лізосомних хвороб, α -фетопроतेїну, діагностики більше ніж 60 спадкових ферментопатій. Методика небезпечна, в 1-2% випадків після амніоцентеза спостерігається загибель плода;
- 5) діагностична біопсія хоріона (хоріоцентез) проводиться на 17 тижні вагітності, використовують для діагностики хромосомних та біохімічних порушень.

3. Медико-генетична консультація включає:

- виявлення спадкової форми патології на основі огляду хворого, складання родоводу, цитологічних, біохімічних, кардіологічних і інших методів діагностики спадкових хвороб;
- визначення ступеню ризику появи нащадків із спадковими дефектами розвитку у осіб із родин які мають спадкову патологію. У обґрунтованих випадках рекомендується утриматись від зачаття шлюбу і народження дітей;
- виявленні порушень в геномі і обмінних процесів у плода за допомогою пренатальної діагностики із можливістю в подальшому переривати вагітність, якщо ризик народження хворої дитини достатньо високий;
- штучне запліднення від генетично здорового донору використовується в тих випадках, коли народження здорових нащадків не можливо у зв'язку з домінантним характером успадкування патології.

4. Контроль за мутагенної небезпекою факторів навколишнього середовища здійснюють генетики, екологи, лікарі гігієнічного профілю, враховуючи природній фон радіації і його коливання, дрейф мутацій тощо.

Принципи лікування спадкових захворювань:

1. Симптоматичне лікування – хірургічне лікування розщелини верхньої губи і твердого піднебіння, пальців що зрослися, корегуючі лінзи при міопії та ін.
2. Патогенетична терапія – вплив на механізми, які формують спадкове захворювання:
 - замісна терапія – компенсація недостаючого компоненту (введення інсуліну при цукровому діабеті, факторів зсідання крові при гемофілії та ін.);
 - медикаментозне пригнічення утворення хімічних речовин при їх надмірному синтезі;
 - дієтотерапія – при порушенні розщеплення тих чи інших речовин (галактози, фенілаланіну), їх виключають із дієти;
 - медикаментозне лікування спрямоване на видалення продуктів, які надлишково накопичуються в організмі, наприклад, застосування іонообмінних смол, які перешкоджають всмоктуванню міді в кишечнику у випадках надмірного накопичення її у печінці.
3. Генетична інженерія – це напрям досліджень молекулярної біології і генетики, кінцевою метою якого є отримання за допомогою лабораторних методів організмів з новими комбінаціями спадкових властивостей. В основі лежить цілеспрямоване маніпулювання з фрагментами нуклеїнових кислот, тобто конструюються із різних фрагментів генетичного матеріалу потрібні фрагменти і вводяться в реципієнтний організм.

Методи генетичної інженерії стають все простіше і надійніше. Зараз технічно можливо висококваліфікованій групі спеціалістів провести генетичне моделювання людини. Через декілька років буде можливо взяти будь-яку клітину організму, вставити в неї новий ген в певному місці в хромосомі, потім замінити ядром цієї клітини ядро яйцеклітини. Фантастика?! Так. Але, згадайте, що науку роблять мрійники! Трохи більше, ніж 100 років назад (1902 р.), брати Райт вперше полетіли над землею на своєму саморобному (звичайно, оскільки серійних не було) літаку. Це і літаком не можна було назвати (така собі етажерка), та і не особливо літали вони, так – підстрибнули. Ніхто з великих і легендарних на той час асакалів різних світових наукових рад і товариств не зміг повірити, що тяжчий за повітря предмет здійметься в те ж повітря. Тому брати Райт змушені були опублікувати свій звіт тільки в журналі з проблем бджільництва, оскільки ніхто, крім бджолярів, не сприймав їх серйозно. Не пройшло й півстоліття як людство здолало швидкість звуку і «стрибнуло» в космос. Така ж історія була з залізними дорогами, вакцинацією, переливанням крові та іншими відкриттями вчених, які значно випередили своїх сучасників. Прикладів тьма! Будемо чекати, це ж цікаво і обнадійливо! Сумно, що не всі дочекалися і дочекаються, але це вже інша тема.

ДЕЩО ПОДРОБНІШЕ ПРО ЕТІОЛОГІЮ ПАТОЛОГІЙ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОГО РОЗВИТКУ

Зародок і ліки. Одразу оговорюся, що автор не є побірником, а є принциповим супротивником неконтрольованого застосування фармакологічних засобів (неконтрольованого – це в режимі «самолікування»). Навряд чи у когось викличе подив, що вагітні жінки (та і жінки взагалі, оскільки не існує в природі більш досвідчених лікарів універсального профілю) дуже широко використовують лікарські препарати, причому статистика стверджує, що ті чи інші ліки приймають до 97% вагітних жінок. Які ж ліки використовуються частіше? Як правило, це сполуки заліза, котрі рекомендуються при анемії, вітаміни, заспокійливі та знеболюючі речовини, ліки, які нормалізують роботу сечовидільної системи, а також гормони, антибіотики та антигістамінні препарати. Більше половини жінок починають приймати ліки під час трьох перших місяців вагітності, тобто в період найбільш активного органогенезу у зародка, коли найбільш проявляються тератогенні та (чи) ембріотоксичні ефекти альтеруючих факторів. Тривалість прийому ліків в середньому – 20-25 днів, але в окремих випадках доходить до півроку. Деякі жінки під час виношування плоду використовують чотири і більше видів лікарських засобів, причому зустрічаються випадки одночасного їх застосування. Сучасні ліки – сильнодіючі, багатокomпонентні, хімічно активні, часто з досить широким спектром дії і побічними явищами, з практично повністю невивченим і непередбаченим ефектом при одночасному застосуванні одразу декількох препаратів. Але ж лікар повинен знати, що і коли назначати, які ліки можна приймати одночасно, які ні? А лікарі тут нідочого! Виявляється, що тільки одна з кожних п'яти жінок приймає ліки, прописані лікарем, інші «прописують» їх собі самостійно. Не кажучи вже про те, що при самовільному «назначенні» ліків їх кількість, буває, доходить до 8-11 (те, як в такому випадку вибираються ліки, - особлива тема), а ефект одночасного застосування декількох лікарських засобів неоднозначний, треба ще пам'ятати, що існують препарати, які викликають тяжкі пороки розвитку майбутньої людини в малих дозах. Найбільш відомий з них, звичайно, *талідомід*.

В 1957 році в Німеччині (ФРН) в продаж поступив лікарський засіб, якій заспокійливо впливав на нервову систему і мав низьку токсичність. Препарат, котрий виготовлявся в різних країнах під двома десятками різних назв, але натепер всім відомий як *талідомід*, одразу завоював популярність і став з успіхом конкурувати з барбітуратами. Це і не дивно, враховуючи те, що в західній цивілізації із седативними препаратами засинають, з ними просинаються, під їх впливом ходять на роботу, до психолога, на побачення, зачинають і народжують дітей, сумують за померлими і т.д. Цей заспокійливий і снодійний засіб прописували при деяких формах дизфункціональних порушень нервової системи, на жаль, і таких, що

зустрічаються при вагітності. У багатьох людей, які приймали препарат тривалий час, приблизно через три місяці змінювалася чутливість в руках і ногах, що було першим тривожним сигналом, але не самим страшним наслідком прийому талідоміду. В 1961 році з'явилися результати перших досліджень, котрі пов'язували застосування талідоміду жінками на ранньому терміні вагітності із збільшенням кількості дітей з вродженими пороками. В наступні три роки пройшла хвиля таких свідчень про народження потворних дітей в Японії, Філіппінах і Тайвані, Австрії, Швейцарії, Іспанії, Італії, Англії і Португалії, США, Канаді, Бразилії і Австралії. До речі, треба зазначити, що в Радянському Союзі за відомих причин в медичній практиці талідомід ніколи не застосовувався. Ми про нього просто не знали – один з небагатьох «плюсів» розвинутого соціалізму. Найбільш характерними ознаками талідомідного синдрому у новонароджених були різні аномалії кінцівок. Причому вираженість дефектів варіювала в великих межах – від незначних анатомічних порушень рук і (чи) ніг до різко виражених форм фокомелії (лат. *phosa* – тюлень), порушення, при якому відсутні кістки плеча, стегна, передпліччя і гомілки, а кисті і стопи прикріплюються безпосередньо до тулуба, нагадуючи при цьому ласти тюленя. В крайніх випадках спостерігалася амелія – повна відсутність кінцівок. Нерідко разом з цими ураженнями зустрічалися порушення внутрішніх органів, наприклад, був відсутнім просвіт в стравоході чи дванадцятипалій кишці, могли бути практично не розвинутими жовчний міхур та апендикс, спостерігалися аномалії легень, серця, нирок, порушувалося формування вух і очей. За деякими оцінками, якщо жінка приймала талідомід в перші 4-8 тижнів вагітності, то ймовірність народження у неї дитини із аномаліями розвитку сягала 20% (це катастрофічно багато!). Те, що причиною цих різко виражених аномалій був талідомід, встановили оперативно, але із-за широкого розповсюдження цієї речовини кількість її жертв за пару років стало величезним: тільки в ФРН народилося приблизно шість тисяч «талідомідних» дітей. Багато з них були достатньо життєздатні, хоча і мали аномалії кінцівок, але за умов відсутності серйозних порушень внутрішніх органів. У таких дітей талідомід крім всього був причиною віддалених наслідків, які зачіпали вищу нервову діяльність: у дітей старшого віку виникали порушення слуху, розумових здатностей, відмічалися випадки епілепсії. Обговорюються можливі механізми дії талідоміда: це і порушення іннервації кінцівок, і конкуренція з деякими вітамінами чи амінокислотами, і пригнічення синтезу специфічних білків, і імунодепресивна дія, і виникнення особливого типу хімічних зв'язків з деякими металами. Іншими словами, механізми тератогенної дії талідоміду на сьогодні ще невідомі, та й не треба, оскільки він давно не використовується. Як могла відбутися така трагедія (без перебільшення!)? Чому перевірка патологічної активності препарату була проведена лише після «перевірки» на людях? Що це – злий замисел чи необережність? Справа в тому, що ніякі ліки спеціально на тератогенну активність не перевірялися, в цьому не бачили необхідності!!! З початку 60-х років минулого століття відношення до цього питання корінним чином

мінняється. Стало зрозуміло, що нетоксичні чи малотоксичні для дорослої людини лікарські засоби можуть бути надто активними відносно зародка. Стала очевидною і необхідність спеціальних випробувань (тестування) всіх нових ліків для визначення їх здатності порушувати ембріональний розвиток, викликаючи чи загибель зародка (ембріотоксичний ефект), чи утворення вроджених анатомічних дефектів (тератогенний ефект). За розуміння цих, здавалося би, очевидних речей прийшлося заплатити найвищу ціну.

Дуже велику небезпеку для зародка, який розвивається, становлять всі без виключення **протипухлинні препарати**, що пов'язано, в першу чергу, із основним принципом дії таких засобів. Основна задача хіміотерапії злоякісних пухлин – вбивати ракові клітини чи в значному ступені пригнічувати їх активність. Використовуючи різні препарати можна позбавити клітину здатності до поділу, порушувати процеси синтезу білка, нуклеїнових кислот, гальмувати енергетичний обмін патологічних клітин. Але більшість протипухлинних засобів характеризуються малою вибірковістю дії: разом із неоплазичними елементами гинуть і нормальні клітини, особливо ті, які знаходяться в стадії активного поділу. Зрозуміло, в зародку такими клітинами є майже всі! Тому він дуже легко піддається дії протипухлинних препаратів. До чого це призводить, здогадатися не тяжко. І якщо за медичними показниками все ж треба застосовувати подібну терапію, то нічого не залишається, як жертвувати життям майбутньої дитини і штучно переривати вагітність. А краще (якщо це поняття доречно) взагалі не вагітніти. І знову екскурс в історію. В 40-50-х роках минулого століття для лікування гострих лейкозів застосовували речовину аміноптерин – інгібітор біосинтезу нуклеїнових кислот. Згодом було підмічено, що аміноптерин крім антинеоплазичного ефекту має ще одну особливість: при прийомі на ранніх строках вагітності (треть-восьмий тиждень) він викликає аборт. І звичайно, в буржуазній Америці були здійснені спроби використовувати цей препарат для переривання небажаної вагітності і підвищення бажаних доходів лікарів-капіталістів. І дійсно, частина жінок досягала необхідної мети. В деяких же випадках препарат очікуваного ефекту не спричиняв, розвиток зародка продовжувався. Але короточасного впливу аміноптерину на ембріогенез було достатньо для того, щоб у новонароджених розвинувся цілий комплекс аномалій. Синтез нуклеїнових кислот – найважливіший етап в життєвому циклі будь-якої клітини, тому аміноптерин викликав ушкодження в різних тканинах і органах дитини. Найбільші порушення стосувалися тих зачатків, на які препарат діяв в період їх активного формування. У «аміноптеринових» дітей спостерігалися різноманітні аномалії нервової системи, аненцефалія, дефекти скелета, вух, рота, розщеплення піднебіння, недорозвинення ендокринних залоз, зниження маси тіла, порушення формули крові... До речі, тератогенні властивості аміноптерину були виявлені в експериментах на тваринах ще до використання цього засобу в гінекології, але в ті роки експериментальні дослідження існували практично самі по собі, не впливаючи на клініку. Можна тільки пожалкувати, що поява «аміноптеринових» новонароджених дітей, судячи по всьому, нічому не

навчило медицину. Знадобилося ще десять років, щоби народження тисяч «талідомідних» дітей змусило змінити відношення до патофізіологічних експериментів.

Впродовж останніх десятиліть інтенсивно розвивається напрям неінфекційної імунології, який пов'язаний із пригніченням імунологічної реактивності організму. Медики застосовують *імунодепресивні речовини* для лікування різноманітних алергій і аутоімунних порушень. Найбільше розповсюдження імунодепресанти отримали в зв'язку із пересадками органів і тканин: організм відторгає чужорідні трансплантовані органи, і для того, щоби пересадка мала успіх, необхідно пригнічувати його імунітет. Ліки, які впливають на імунну систему, вимушені приймати багато жінок, які страждають на алергії, аутоімунні захворювання, після трансплантації тканин і органів. Тому взаємовідносини між імунодепресією і розвитком зародка цікаві сучасній теоретичній і практичній науці. Принципи і механізми дії більшості сучасних імунодепресорів такі ж, як і у протипухлинних препаратів: пригнічення життєздатності імунокомпетентних клітин шляхом впливу на процеси обміну чи поділу. Недаремно деякі імунодепресори одночасно використовуються і як антинеоплазмичні засоби, наприклад при злоякісних новоутвореннях кровотворної тканини. Враховуючи слабку вибірковість імунодепресантів (наприклад, циклофосфан), ми можемо припустити, що вони можуть негативно впливати на організм у череві матері. Але, якщо із знанням справи продуманий вибір конкретного препарату, підібрані оптимальні дози і строки його прийому, навіть імунодепресивна терапія з приводу трансплантованого органу (наприклад, нирки) не стане абсолютною перепоною для материнства, хоча, звичайно, повністю запобігти негативних наслідків не реально (також як і повністю виключити ризик виникнення тератом). Останнім часом йдуть наукові пошуки імунодепресантів з високою специфічністю дії. До таких речовин належить, наприклад, циклоспорин, речовина, яка має високу вибірковість по відношенню до кровотворної тканини – побочні ефекти його мінімальні. Розробка таких високоспецифічних імунодепресивних препаратів – один із основних напрямків неінфекційної медичної імунології.

До сильних тератогенів належать статеві гормони, а саме контрацептивні гормональні засоби. Відомо, що введення додаткової кількості прогестинів викликає пригнічення овуляції, тобто процесу дозрівання і виходу яйцеклітини з яєчника, і, відповідно, виключає можливість запліднення. Реальна ефективність цих засобів досягає 95-99,9% - це набагато більше, ніж для інших контрацептивів. Але хоча і нечасто, запліднення відбувається за умов прийому цих препаратів. В цьому випадку початкові, ще не діагностовані терміни вагітності проходять на фоні гормональної терапії, яка дуже часто супроводжується дизменореєю. До з'ясування всіх обставин може минути один-два місяці, тобто статеві гормони будуть впливати на зародок саме в самий небезпечний в тератологічному сенсі період. Краще, мабуть, перервати вагітність, якщо вона настала на фоні дії гормональних протизаплідних засобів, не кажучи

вже про те, що така дитина буде зачата проти бажання батьків. Хоча лікарські протизапідні препарати, як правило, застосовуються жінками, народна медицина не обійшла в цьому питанні і чоловіків. В різних країнах для пригнічення сперматогенезу та дозрівання сперми застосовують сік недозрілих ананасів, молоко недозрілих кокосових горіхів, масло із коренів гортензії, розчин зрілих спор плауна, касторове масло. Традиційна медицина теж використовує екстракти різних рослин для контрацепції. Такі речовини називаються спермицидами (лат. caedere – вбивати). Здавалося би, що ризик несприятливої дії на ембріон з боку спермицидів виключений, але не зовсім, оскільки ці речовини іноді пригнічують сперматогенез неповністю, сперматозоїди, що залишилися, будуть нести хромосомні пошкодження. Загроза ембріону очевидна.

Список ліків, тератогенних для ембріона, продовжують речовини, які гальмують зсідання крові (варфарин), і використовуються в медичній практиці для лікування тромбофлебітів, наприклад. У 16 відсотків новонароджених, матері котрих в перші три місяці вагітності приймали варфарин, розвиваються множинні вроджені аномалії очей, головного мозку та кінцівок.

Звичайно, не всі вагітні жінки потребують застосування протипухлинних, седативних, імунодепресантних препаратів, антикоагулянтів і контрацептивів (!). Більшість із 350 препаратів, для яких показана ембріотоксична чи тератогенна активність, проявляють її в достатньо високих дозах і, як правило, за несприятливих умов, наприклад при підвищеній чутливості материнського і (чи) зародкового організму до певних ліків. Тільки лікар повинен назначати ліки і визначати їх дозу, навіть якщо це стосується самих нешкідливих, на перший погляд, препаратів, наприклад, саліцилатів.

Що ми робимо, коли захворіємо на грип? Приймаємо ліки із ацетилсаліциловою кислотою – аспірин. Непоганий протибольовий і жарознижуючий засіб, недаремно його щорічне світове виробництво сягає 40 тисяч тон! Побічні ефекти при прийомі аспірину, звичайно, є (порушення травлення і алергії), проте виражені вони слабо чи взагалі відсутні за умов обережного користування препаратом. Але застосування саліцилатів на ранніх термінах вагітності значно підвищує ризик одночасного виникнення аномалій вух і очей у новонароджених, пороків серця, «вовчу пащу». Тривале використання аспірину під час вагітності підвищує частоту виникнення анемії, ускладнює допологовий і післяпологовий періоди, стимулює кровотечі, збільшує кількість мертвонародження, детермінує ранню дитячу смертність. Звичайно, всі ці порушення стосуються досить високих доз саліцилатів, все одне, прописування даної групи ліків під час вагітності без крайньої необхідності краще не проводити.

Без консультації із лікарем частіше за все приймаються вітаміни. І хоча можливість гіпервітамінозу – отруєння вітамінними препаратами (особливо жиророзчинними – А, D, E, K) – реально існує, тератогенні властивості у цих речовин в розумних дозах не виявлені. Зазначене не означає, що вітаміни

можна приймати в необмежених кількостях. Застосування синтетичного аналога вітаміну А ізотретиноїну зазвичай у вагітних закінчувалося спонтанним абортom чи народженням аномальної дитини; особливо ця речовина порушувала розвиток нервової системи і органів чуття.

Таким чином, тератоми, функціональні патології новонароджених, віддалені наслідки можуть викликати не так вже й мало ліків. Крім названих, з великою обережністю під час вагітності треба використовувати також сечогінні засоби, заспокійливі препарати, вакцини, антигельмінтні речовини, наркотичні засоби (про них окрема розмова). Якщо під час вагітності можна не приймати ліків, то краще їх не приймати. Це ж стосується й «бабусиних» відварів, трав, настоїв, які нерідко вміщують дуже активні речовини, і навіть якщо їх лікувальні властивості щодо конкретної хвороби відомі, то по відношенню до зародка чи плода передбачити нічого не можна. «Користь» самолікування вже обговорена. Багато ліків досить тривало виводяться із організму, тому планувати майбутній приріст родини краще через пару місяців після закінчення курсу лікарської фармацевтичної терапії, причому це стосується як жінок, так і чоловіків. Кожний, хто хоче бачити своїх майбутніх дітей здоровими, повинен переконати себе в тому, що ці правила стосуються саме його.

Хвороби матері – хвороби дитини. Як би не підвищували чоловіки свого значення в створенні нового життя, розумним людям зрозуміло, що починаючи від вибору статевого партнера, закінчуючи виношуванням і вигодовуванням (буває аж до пенсійного віку нащадка) дитини – заслуга матері. Той факт, що багато хвороб матері можуть несприятливим чином вплинути на внутрішньоутробний розвиток дитини, сумніву не підлягає. Часто ембріотоксичні чи тератогенні властивості має не сама хвороба чи фактори, що її викликали (вірусна, бактеріальна чи інша інфекція), а різноманітні наслідки хвороби: гіпертермія, інтоксикація, і, звичайно, лікарські речовини. У жінок, хворих на епілепсію (падуча), в високому відсотку випадків народжуються діти з різними пороками: розщеплення губи і піднебіння, дефекти розвитку нервової трубки, серця, кістяка... Але причиною утворення вроджених пороків є не судоми і захворювання нервової системи як такі, а протисудомні препарати, які хворі жінки застосовували багато років. Ці ліки значно знижують рівень фолієвої кислоти (найважливіша речовина для синтезу нуклеїнових кислот) в організмі матері. Приймання фолієвої кислоти поряд з антисудомними препаратами, відказ від останніх під час вагітності дозволяють запобігти аномалій розвитку.

Несприятливо на зародок чи плід можуть прямо чи непрямо впливати хвороби матері, але, на щастя, тератогенез чи внутрішньоутробну загибель вони викликають рідко. Наслідки, якщо вони взагалі виникають, зазвичай полягають, наприклад, до ускладнень протікання вагітності, до недостатньої ваги новонародженого, до зниження його активності. Тобто, ці відхилення, як правило, в подальшому не призводять до серйозних захворювань і при

уважному відношенні до немовляти швидко компенсуються. Це – добра новина.

Деякі інші хвороби матері, особливо хронічні, одразу не впливають на появу наявних аномалій, але потребують глибокого втручання з боку лікарів для збереження здоров'я та життя дитини (спеціального ведення вагітності, після народження – переливання крові, інтенсивної терапії). Якщо все буде зроблено вчасно і правильно, то і в таких випадках щасливий фінал не є виключенням. Це – непогана новина.

Але існує ряд хвороб, які, супроводжуючи вагітність, грають першу скрипку, викликаючи виникнення вроджених пороків розвитку, аномалій та (чи) дострокового переривання вагітності. Це вже погано. Саме на цих захворюваннях зосередимо увагу.

На початку 40-х років минулого століття по Австралії прокотилася хвиля захворювання на краснуху. Ця епідемія супроводжувалася значним підвищенням новонароджених із різними аномаліями – вродженою катарактою, мікроцефалією, глухонімотою, пороками серця. При захворюванні жінки впродовж першого місяця вагітності зародок був вражений в 22 відсотках випадків, на другому місяці ураженість досягає максимуму – 25%, а потім знижується до 14% на третьому і 1% на четвертому місяці вагітності. Пагубність краснухи для зародка не зводиться тільки до її здатності викликати анатомічні дефекти, навіть за їх відсутністю діти часто відстають психічно, рано помирають. Тому в більшості країн при захворюванні майбутньої матері на краснуху рекомендується переривати вагітність. Основним шляхом проникнення вірусів до зародка є, звичайно, трансплацентарний. Більшість вірусів, в тому числі і краснухи, вільно проходять крізь цей бар'єр (з кровотоку матері через стінки ворсинок – в кровотік плода), активно потрапляють в ембріональні клітини і розмножуються в них. Менше значення мають два інших шляхи – висхідна інфекція від піхви і шийки матки, а також через яйцеводи із черевної порожнини. Крім вірусу краснухи, тератогенний ефект знайдений і у вірусу цитомегалії. Цей вірус досить широко розповсюджений у лабораторних та диких тварин і може від них переходити до людини. Для дорослих захворювання проходить безсимптомно, але якщо вірус проникає до плоду (зазвичай на 3-4 місяці внутрішньоутробного розвитку), то в більшості випадків це призводить чи до загибелі плоду, чи до виникнення вроджених пороків, аномалій та (чи) цілого набору захворювань – від недостатньої ваги немовля до жовтяниці, анемії і пневмонії. Збудники краснухи і цитомегалії – це два об'єкта вірусного походження, відносно тератогенної активності котрих сходяться думки більшості дослідників. Опубліковані велика кількість даних про народження дітей з аномаліями у матерів, хворих під час вагітності на грип, вітряну оспу, кір, герпес, сип тощо. В патогенезі цих явищ треба все ж таки шукати опосередковуючі фактори – гіпертермію, інтоксикацію організму матері, лікарські речовини.

Бактеріальних інфекцій (як і вірусних), які здатні несприятливо впливати на стан плоду аж до його загибелі багато; згадаємо, які здатні

викликати аномалії розвитку, анатомічну потворність. Їх описано небагато. Наприклад, є дані, що вроджені стійкі пошкодження нормальної рухливості в суглобах можуть бути наслідком зараження сифілісом чи клостридiami, деякі мікоплазми, ймовірно, відіграють певну роль в виникненні пороків нервової системи і деяких внутрішніх органів.

Існують також і протозойні інфекції, які здатні до ембріотоксичних і тератогенних впливів. Серед цієї категорії є два явних фаворити. Токсоплазми проникають в клітини тварини-хазяїна і в них проходять різні стадії свого життєвого циклу. Вони достатньо широко розповсюджені і зустрічаються у самих різноманітних видів птахів, ссавців і навіть у плазунів. Не є виключенням і людина. Для більшості дорослих людей ці паразити не є надто страшними: зараження може викликати легку неміч, сама хвороба – токсоплазмоз – зазвичай протікає безсимптомно. Але зовсім не такими нейтральними стають токсоплазми, якщо їх носієм є вагітна жінка. Від зараженої матері, яка частіше за все не підозрює про свою хворобу, токсоплазми крізь плаценту проникають до зародка і заселяють його клітини, причому найбільшу спорідненість проявляють до клітин нервової системи. Результатом того стають дуже тяжкі наслідки: загибель плода в череві матері чи немовля в перші місяці життя. У дітей, які залишилися живими, виникають ураження ЦНС і органів чуття – сліпота, гідро- і мікроцефалія, іноді навіть аненцефалія. Основним джерелом токсоплазм є домашні тварини – корови, коні, кози та інші, в містах – в першу чергу кішки, котрі самі заражаються, поїдаючи мишів, щурів, сире м'ясо. Токсоплазми виділяються із організму з випорожненнями, можуть попасти на хутро, а потім інфікувати людину через слизові оболонки чи пошкоджену шкіру (подряпина). Все вищезазначене не є призивом до полювання на котів, але нагадуванням, що гратися з ними треба обережно і, у всякому випадку, не цілуватися з ними. Токсоплазмами можна заразитися з'ївши недостатньо просмажене м'ясо, при укусах комарів, клопів, бліх. Другим видом найпростіших, тератогенна дія якого доведена, є збудник малярії – малярійний плазмодій, також внутрішньоклітинний паразит. При зараженні плода до четвертого місяця розвитку він, як правило, гине. Зараження після цього строку призводить до недоношеності, зниження загальної ваги немовляти при народженні і гепато- і спленомегалії. На щастя в країнах з розвинутою медициною малярія повністю переможена. Вагітним жінкам можемо тільки порадишити відкласти поки вояжі в Екваторіальну Африку до вирішення їх особистих демографічних питань.

Щодо неінфекційних хвороб матері в рамках проблем, які обговорюються, на першому місці знаходиться цукровий діабет. В доінсуліновий період у жінок, хворих на діабет, вагітність практично взагалі не наступала – діабет, крім іншого, викликає порушення в роботі статевих залоз. Якщо вагітність і наставала, то в половині випадків вона приводила до загибелі плода та матері. За допомогою інсуліну кількість безплідних шлюбів знизилася з 95 до 15 відсотків, знизилася смертність, нормалізувався перебіг вагітності, але проблем з дитячою патологією залишилося немало. Патологія,

яка виникає в плідний період (після 12 тижня), проявляється в значному збільшенні зросту малюка – до 60 см – і ваги - від чотирьох до шести з половиною кг. Відбувається це головним чином внаслідок відкладення жиру в підшкірній клітковині, набряку тканин, гіпертрофії внутрішніх органів – печінки, серця, селезінки. Пологи утруднені (зрозуміло), діти народжуються фізично слабкими. Гірше, коли діабет проявляється на початкових строках вагітності. В цьому випадку є характерною множинність аномалій: комплекси пороків кістково-м'язової системи, серця і судин, ЦНС. Патогенетичними чинниками в цих порушеннях є дефекти обміну жирів і амінокислот, і гормональні порушення, і тканинна гіпоксія. Головним ж фактором є підвищений вміст цукру в крові, і відповідно, і збої в енергетичному обміні. Тем не менш за сучасного рівня медичних знань діагноз «діабет» не є абсолютно нездоланною перепоною для здійснення бажання жінки мати здорових дітей.

Достатньо широке розповсюдження в останні десятиліття набули різні порушення серцево-судинної системи, починаючи з пороків серця і закінчуючи гіпо- і гіпертонією. Те, що хвороби цієї групи в тому чи іншому ступені впливають на вагітність, - безумовно, але призводять вони не до анатомічних порушень у дитини, а головним чином до фізіологічних і функціональних. Це можуть бути недоношеність, слабкість немовляти, певні зміни в діяльності ЦНС: такі діти з великим запізненням починають тримати головку, сидіти, ходити; пізніше у них можуть виникати, наприклад, мовні дефекти. Важливішим патогенетичним фактором при цих синдромах є порушення кровообігу у матері, що приводить до кисневого голодування плода.

Серед інших захворювань, шкідливих для ембріонального розвитку і відповідно здоров'я дитини, треба згадати і порушення функцій щитовидної залози, анемію, токсикози вагітних, імунологічну несумісність матері і плоду, яка призводить до гемолітичної хвороби новонароджених.

А що ж батько? Багато захворювань батька можуть впливати на перебіг сперматогенезу і якість сперматозоїдів (наприклад, на їх рухливість) чи їх кількість. Існує цілий ряд мікроорганізмів, які передаються статевим шляхом: гонорея, сифіліс, мікоплазми, трихомонади, уреоплазми, хламідії, причому розповсюджені вони дуже широко, і зараження дорослої людини відбувається безсимптомно. Передача збудника від батька відбувається не прямо до дитини – першою заражується мати, і вже зміни в її організмі в зв'язку із інтоксикацією призводять до несприятливих наслідків для дитини.

Підсумовуючи, треба зазначити, що до поповнення в родині треба відноситися відповідально з усіх сторін, а не тільки, скажемо, матеріальної. Треба уявити, що хвороби батьків, і ліки, які приймаються, відзеркаляться на дитині. Отже, здоров'я матері і батька – здоров'я дітей!!!